

А. С. Ларин¹, С. М. Черенько¹, Ю. В. Давидова², Г. А. Федорченко²

¹ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев,

² Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, Киев

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В работе представлены данные о лечении 47 пациенток с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), выявленным и прооперированным во время беременности за период 1996–2011 годы в специализированной клинике. Для 20 пациенток из группы низкого риска рецидива (T1-2N0M0) был успешно применен новый более щадящий протокол лечения ДРЩЖ, предусматривающий отказ от лечения радиоактивным йодом после родоразрешения в случае прогрессивного снижения уровня сывороточного тиреоглобулина (ТГ), отсутствия повышенного титра антител к ТГ и сонографических признаков поражения лимфоузлов шеи. В то же время, высокий риск регионарного метастазирования ДРЩЖ у беременных (49%) требует обязательного проведения не только тотальной экстрафасциальной тиреоидэктомии, но и профилактической центральной (при показании – и латеральной) диссекции шеи для правильного выбора дальнейшей терапии и предупреждения рецидивов.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, беременность, лечение.

Высокая частота заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), достигающая в Украине – 5,8/100000 населения, а в США – 10/100000 населения, и преимущественная распространенность его среди женщин детородного возраста создают высокую вероятность выявления РЩЖ у беременных. Частота выявления РЩЖ во время беременности сопоставима с показателями всей популяции по данным американских исследователей (3,3–14,4/100 000), а сама по себе беременность незначительно влияет на прогноз болезни. Отдельные работы указывают на возможный негативный эффект стимуляции α -эстрогеновых рецепторов, экспрессирующихся тиреоцитами РЩЖ у беременных. Хирургическое лечение, выполняемое во 2-м триместре беременности, по мнению большинства исследователей, не несет с собой дополнительных рисков для матери и плода. Лишь одно исследование говорит о повышении числа осложнений у матери и ребенка при проводимой операции по поводу РЩЖ во время беременности.

В рекомендациях АТА (2009, 2011) и ААСЕ (2010) неоднократно подчеркивается относительная безопасность отсрочки с хирургическим лечением до родоразрешения в связи с благоприятным прогнозом при т.н. «неагрессивных» формах РЩЖ. В то же время критерии агрессивности не приводятся, равно как и объем операции, выполняемой при РЩЖ у беременных. Следует напомнить, что современный протокол лечения дифференцированного (папиллярного и фолликулярного, занимающих более 95% всех случаев тиреоидной онкопатологии) РЩЖ, одобренный как

Европейскими, так и Американскими профессиональными ассоциациями, предусматривает для большинства пациентов достаточно агрессивное первичное лечение, состоящее из тотальной тиреоидэктомии, профилактической центральной диссекции шеи, дополняемых абляцией остаточной тиреоидной ткани (и возможных микрометастазов) радиоактивным йодом и супрессивной терапией препаратами тироксина (в зависимости от стадии процесса и наличия критериев излеченности). К последним относят близкий к нулю уровень сывороточного тиреоглобулина (ТГ) через 6–12 мес. после лечения при отсутствии повышения титра антител к ТГ, а также отсутствие клинических и сонографических признаков рецидива болезни (метастазов). Естественно, что этап радиоiod-терапии (абляции) для беременных откладывается на послеродовой период, режим супрессии тиреотропного гормона существенно смягчается. Американские специалисты, будучи родоначальниками применения радиоактивного йода в диагностике и лечении РЩЖ, первыми подняли вопрос об ужесточении показаний к радиоiod-терапии (абляции). Подобное мнение разделяют и другие ученые, констатируя возможность избежать применения радиоактивного йода при отсутствии метастазов и снижении уровня ТГ крови уже через 2 месяца после операции.

Цель исследования: разработать и внедрить индивидуализированный подход к лечению дифференцированного РЩЖ у пациенток на фоне беременности из числа случаев низкого риска рецидивирования («low risk»), к которым относят опухоли T1-2N0M0.

Матеріал и методи

На протяженні 1997–2011 гг. в Українському научно-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів и тканин МОЗ України було пролечено 3316 первичних випадків РЩЖ, серед яких було 3138 пацієнта з диференційованим РЩЖ. Серед цих хворих було 47 жінок, у яких рак був виявлений в час вагітності (1,5%). Ще у 1 пацієнтки був діагностований медулярний РЩЖ, який потребує іншого протоколу лікування и не розглядався в даній роботі. Контрольну групу склали 395 небеременних пацієнток з РЩЖ, прооперованих в клініці за 2009–2011 и відповідуючих по віку. До 2000 року при пухляках розміром до 1 см виконували переважно гемитиреоїдектомію, а починаючи з 2001 року при всіх формах и стадіях раку проводили тотальну тиреоїдектомію, яку доповняли як мінімум селективною центральною диссекцією шиї (при наявності метастазів в латеральних колекторах виконували також радикальну модифіковану диссекцію шиї). Радиоактивний йод призначався всім пацієнтам з диференційованим РЩЖ, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія, а з 2007 року – в відповідності з рекомендаціями ЕТА (2006), тобто за виключенням групи дуже низького ризику. Вагітним пацієнткам радіоізотопне лікування рекомендувалося в післяродовому періоді. Починаючи з 2008 року, опираючись на результати спостереження за хворими, які перенесли екстрафасціальну тиреоїдектомію без абляції радіоїодом и демонстрували поступове зменшення рівня ТГ до нижньої межі визначення, ми почали застосовувати пом'якшений режим комбінованого лікування пацієнток з початковими формами РЩЖ, який був діагностований в час вагітності. Хворим проводилося динамічне (сразу після операції, через 2–3, 6 и 12 місяців) визначення рівня сировоточного ТГ, антител к ТГ и тиротропного гормону (ТТГ), а також ультразвукове дослідження шиї. Якщо високодиференційований РЩЖ діагностований пізніше 26 тижнів вагітності, лікування як правило відкладалося на післяродовий період в зв'язі з відносно сприятливим перебігом захворювання и ризиком преждевременних родов в результаті хірургічного лікування и анестезії. Після операції пацієнткам призначалася замість терапія L-тироксинам (середня суточна доза – 1,7 мкг/кг ваги, цільовий рівень ТТГ – 0,5–1,5 мМОд/л) и планувалося фізіологічне завершення вагітності. Проводився моніторинг рівня ТТГ и вільного тироксина кожні 4 тижні до родов, ТГ, антител к ТГ в крові кожні 8–10 тижнів и сонографія шиї. Після родов в випадку відсутності клініко-

сонографічних ознак метастазування и при умові поступового зменшення рівня ТГ нижче 1 нг/мл и нормального рівня антител к ТГ (для пацієнток з диференційованим РЩЖ T1-2N0M0) робився висновок про нецелесобразність проведення лікування радиоактивним йодом из-за відсутності даних відносно персистенції тиреоїдних ракових кліток и досягнення існуючих умовних критеріїв одужання. В інших випадках пропонувалася терапія (абляція) радиоактивним йодом-131 по стандартному протоколу. Жінки продовжують пожиттєвий прийом L-тироксина в фізіологічних дозах під контролем рівня ТТГ, ТГ, антител к ТГ. Через рік після операції проводиться тест на стимульований ТГ. При відсутності зростання рівня ТГ більше 1 нг/мл після стимуляції підвищеним рівнем ТТГ крові, нормального рівня антител к ТГ, нормальних даних ультразвукового дослідження шиї робиться висновок про повне одужання. Пацієнтки продовжують проходити періодичне обстеження (1 раз в 1–2 роки), спостерігаються спеціалістами-ендокринологами (ендокринними хірургами, онкологами) и не мають обмежень для професійної діяльності и повторних вагітностей.

Результати и обговорення

Середній вік вагітних пацієнток становив $25,6 \pm 0,95$ років (від 18 до 40), а термін вагітності – $18,5 \pm 0,41$ тижнів (від 14 до 21). У 44 пацієнток був папілярний РЩЖ (у 40 – типового гістологічного будови, у 4 – фолликулярний варіант), а у 3 – фолликулярний РЩЖ. Розподіл по стадіям РЩЖ демонструвало переважно початкові форми пухляки по розміру и поширеності (T1 – 16, T2 – 20, T3 – 9, T4 – 2 випадки), хоча навіть при пухляках T1b и T1a (1 випадок) спостерігалися метастази в лімфоузлах центрального (VI) колектора шиї – 11 випадків. При пухляках T2 спостерігали 5 випадків регіонального метастазування, T3 – 5 випадків и T4 – 2 випадки. Всього метастази рівня N1a спостерігали у 21 хворих, а N1b у 2 пацієнток (разом – 48,9%). Частота регіонарних метастазів в контрольній групі була достовірно менше – 34,8% ($p < 0,05$). Віддалених метастазів не спостерігалося. Таким чином, згідно рекомендацій ЕТА к групі дуже низького ризику (T1aN0M0) належали 2 пацієнтки, к групі низького ризику (T1bN0M0) – 3 хворих, а разом з пацієнтками з інтра-тиреоїдними пухляками менше 4 см без метастазів (T1-2N0M0 – група низького ризику по класифікації АТА) – 20 пацієнток. Для 18 з них ми застосували запропонований алгоритм лікування, який ґрунтувався на моніторингу ТГ и антител к ТГ після операції з відмовою від лікування ра-

диоактивним йодом после родов из-за отсутствия признаков персистенции или рецидива заболевания. Еще для двух пациенток из группы очень низкого риска лечения радиоактивным йодом не планировалось вообще, исходя из существующих современных рекомендаций. Во всех случаях беременность после операции протекала без осложнений и закончилась физиологическими родами у 39 и кесаревым сечением у 8 женщин. Дети родились здоровыми. За период наблюдения от 11 до 56 месяцев (в среднем: 31 ± 7 мес.) мы не наблюдали рецидива заболевания после «смягченного» (с отказом от терапии радиоактивным йодом) протокола лечения. При этом уровень ТТГ после родов (то есть 3–4 месяца после операции) и через 5–7 месяцев после операции был близок к нулю и не было повышения титра антител до ТТГ. Все пациентки и их дети здоровы. Большинство детей получали полноценное материнское грудное вскармливание; 8 женщин родили еще по одному ребенку. Доза тироксина была уменьшена до физиологической. Для остальных пациенток применена традиционная схема лечения – все они (кроме двух, отказавшихся от повторной операции – окончательной тиреоидэктомии после удаления лишь одной части щитовидной железы с опухолью во время беременности) получили лечение радиоактивным йодом-131 в дозе 3750–5600 МВq, продолжают принимать тироксин в супрессивных дозах, поддерживая уровень ТТГ в пределах 0,1–0,5 МЕд/л. Для трех пациенток возникла потребность в повторных сеансах радиоизотопного лечения. За период наблюдения от 10 месяцев до 13 лет (в среднем 5,3 года) среди этой группы из 27 больных с более запущенным РЩЖ зарегистрировано 5 случаев

(18,5%) рецидива РЩЖ в лимфатических узлах шеи, которые стали причиной повторных операций. Отдаленные метастазы не были зарегистрированы ни в одном случае. Все пациентки живы.

Выводы

Таким образом, предложенный способ лечения больных дифференцированным РЩЖ T1-2N0M0, выявленным во время беременности и излеченным хирургически в объеме тотальной экстрафасциальной тиреоидэктомии с центральной (латеральной) диссекцией шеи, позволяет избежать избыточного лечебного применения радиоактивного йода в послеродовом периоде на основании регистрации через 3–6 месяца после операции крайне низкого уровня базального и стимулированного (через 12 мес.) сывороточного ТТГ и для 40% пациенток уменьшить риски для здоровья, жизни, дальнейших беременностей, связанные с облучением и длительным искусственным гипотиреозом, сохранить возможность полноценного грудного кормления новорожденных.

В то же время, высокая частота выявления регионарных метастазов при папиллярном РЩЖ у беременных (49%) требует тщательного предоперационного и интраоперационного исключения возможного поражения лимфатических узлов шеи метастазами путем сонографии и профилактической центральной (а по показаниям – и латеральной) диссекции шеи. Учитывая медленное развитие дифференцированного РЩЖ, возможность возникновения рецидивов и через 10–15 лет после операции, мониторинг больных, которые получили лечение по поводу РЩЖ должен носить постоянный характер.

Стаття надійшла до редакції: 04. 08. 2013

О. С. Ларін¹, С. М. Черенько¹, Ю. В. Давидова², Г. А. Федорченко²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

² Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

У роботі представлені дані про лікування 47 пацієнток з диференційованим раком щитовидної залози (ДРЩЗ), виявленим і прооперованим під час вагітності за період 1996–2011 роки в спеціалізованій клініці. Для 20 пацієнток з групи низького ризику рецидиву (T1-2N0M0) був успішно застосований новий більш щадний протокол лікування ДРЩЗ, який передбачає відмову від лікування радиоактивним йодом після пологів у разі прогресивного зниження рівня сироваткового тиреоглобуліну (ТТ), відсутності підвищеного титру антитіл до ТТ і сонографічних ознак ураження лімфовузлів ший. У той же час, високий ризик регіонарного метастазування ДРЩЗ у вагітних (49%) вимагає обов'язкового проведення не тільки тотальної екстрафасциальної тиреоїдектомії, а й профілактичної центральної (при показаннях – і латеральної) дисекції ший для правильного вибору подальшої терапії та попередження рецидивів.

Ключові слова: рак щитовидної залози, вагітність, лікування.

O. S. Larin¹, S. M. Cherenko¹, Yu. V. Davidova², G. A. Fedorchenko²

¹ *Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukrain, Kyiv*

² *Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukrain, Kyiv*

APPROACHES TO TREATMENT OF THYROID CANCER DETECTED DURING PREGNANCY

Data about treatment of 47 pregnant women with differentiated thyroid carcinoma (DTC), diagnosed and operated on during pregnancy within 1996–2011 years in specialized hospital were given in the article. For 20 patients from “low risk group” (T1-2N0M0) was proposed and done new less aggressive approach providing abandon of radioiodine ablation after delivery if serum thyroglobulin gradually dropped down till 4–6 months after operation to the lowest level of detection at the absence of thyroglobulin antibodies and sonographic signs of lymph node metastases. Meanwhile, high risk of neck metastases of DTC in pregnant women (49%) needs to provide more aggressive initial surgical operation including not only total thyroidectomy but prophylactic central (for some indications – lateral as well) lymph node neck dissection for proper disease staging, adequate choice of treatment options and diminishing of relapses.

Keywords: thyroid cancer, pregnancy, treatment.