

# ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

## РІДКІСНИЙ ДИФУЗНИЙ ВАРИАНТ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

В.В. Войтенко, О.О. Гузь, В.Г. Хоперія, В.О. Паламарчук

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

## РЕДКИЙ ДИФУЗНЫЙ ВАРИАНТ МЕДУЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.В. Войтенко, О.О. Гузь, В.Г. Хоперия, В.А. Паламарчук

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

## RARE DIFFUSE FORM OF MEDULLARY THYROID CANCER: CLINICAL CASE

V.V. Voitenko, O.O.Guz, V.G. Khoperiya, V.A. Palamarchuk

Ukrainian Scientifically Practical Center of Endocrine Surgery Ministry of Health of Ukraine

**Резюме.** У статті описаний клінічний випадок дифузного варіанту медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЖ) з інвазією в поворотний гортанний нерв. Розглядається лікування даної патології з проведенням радикальної екстрафасціальної тиреоїдектомії, модифікованої диссекції ший і резекції лівого поворотного гортанного нерва з наступним накладенням первинного унілатерального анастомозу: дистальний відрізок лівого поворотного гортанного нерва - основна гілка ansa cervicalis. Враховуючи неефективність радіоїод- та хіміотерапії, основним завданням у лікуванні МРЩЖ є рання діагностика, радикальне хірургічне втручання, активний моніторинг з метою раннього виявлення рецидиву хвороби.

**Ключові слова:** медулярний рак, щитоподібна залоза, поворотний гортанний нерв, нейрорафія, нейромоніторинг.

**Резюме.** В статье описан клинический случай диффузного варианта медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) с инвазией в возвратный гортанный нерв. Рассматривается лечение данной патологии с проведением радикальной экстрафасциальной тиреоидэктомии, модифицированной диссекции шеи и резекции левого возвратного гортанного нерва с последующим наложением первичного унилатерального анастомоза: дистальный отрезок левого возвратного гортанного нерва – основная ветвь ansa cervicalis. Учитывая неэффективность радиоiod- и химиотерапии, основной задачей в лечении МРЩЖ является ранняя диагностика, радикальное хирургическое вмешательство, активный мониторинг с целью раннего выявления рецидива болезни.

**Ключевые слова:** медулярный рак, щитовидная железа, возвратный гортанный нерв, нейрорафия, нейромониторинг.

**Summary.** This article describes a clinical case of diffuse variant of medullary thyroid carcinoma with invasion in recurrent laryngeal nerve. The authors considered treatment of radical extrafascial thyroidectomy, modified neck dissection and resection of the left recurrent laryngeal nerve, followed by the imposition of unilateral primary anastomosis: distal segment of the left recurrent laryngeal nerve - the main branch of the ansa cervicalis. Taking into consideration the ineffectiveness of radioiodine and chemotherapy, the primary goal in the treatment of this disease is early diagnosis, radical surgery, active monitoring for early detection of disease recurrence.

**Key words:** medullary, thyroid, recurrent laryngeal nerve, neyrorrafiya, neuromonitoring.

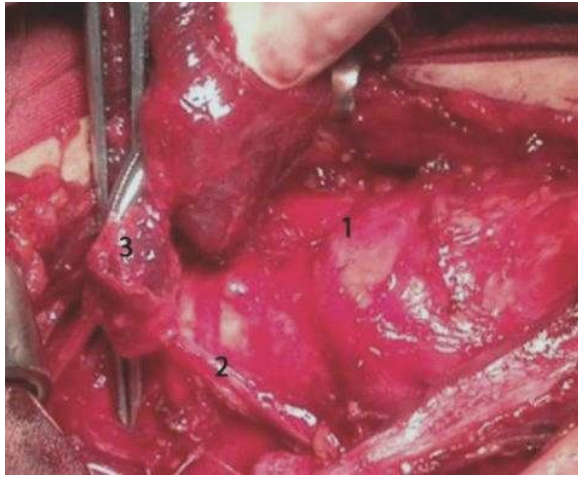
1959 року J. Hazard на підставі клініко-морфологічного аналізу 21 випадку медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЖ) деталізував гістологічну будову пухлини та запропонував термін «медулярний рак щитоподібної залози» [4]. МРЩЖ походить із парафолікулярних С-клітин щитоподібної залози (ЩЗ), складає близько 5% усіх злоякісних пухлин ЩЗ. С-клітини ЩЗ синтезують гормон кальцитонін, підвищений рівень якого після операції може свідчити про рецидив захворювання [3]. Цей тип РЩЖ характеризується меншою частотою виживності, порівняно з папілярним і фолікулярним, натомість, вона більша, ніж за анапластичного раку. Загальне 10-річне виживання пацієнтів складає 90%, коли онкологічний процес охоплює лише ЩЗ, 70% - за розповсюдження процесу на шийні лімфовузли та 20% - за наявності віддалених метастазів [2].

Розрізняють дві основні форми МРЩЖ – спорадичну та спадкову. Спадкові (родинні) форми часто (до 20% випадків) асоціюються з іншими ендокринними пухлинами та мають назву «синдром множинних ендокринних неоплазій - МЕН2». Спорадична форма складає до 80% випадків МРЩЖ і характеризується, зазвичай, унілатеральним ураженням без поєднання з іншою ендокринною патологією.

У чоловіка 51 року клінічно було виявлено збільшення

лімфатичних вузлів ший ліворуч. Рівні ТТГ, Т<sub>4</sub> та антитиреоїдної пероксидази відповідали віковим нормам. Рівень кальцитоніну у крові складав 373,2 пг/мл. За результатами КТ, УЗД черевної порожнини віддалених метастазів не виявлено. За даними ультразвукового дослідження, у лівій частці ЩЗ визначено гіпоехогенні з ділянками кістоподібної дегенерації утворення неправильної форми без чітких контурів, розмірами 4 мм, 10 мм і 11 мм та інші ділянки гіпо- та гіперехогенності. Вздовж лівого яремного колектора виявлено множинні лімфатичні вузли у вигляді конгломератів, діаметром до 3 см.

За результатами цитологічного аналізу препаратів тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) вузла лівій частки визначено підозру на МРЩЖ. У цитологічних мазках гіперцелюлярного аспірату виявлено велику кількість епітеліальних клітин округлої або овальної форми, розташованих головним чином поодинокі та у вигляді нечітких угруповань. Окремі клітини мали рясну еозинофільну гранульовану цитоплазму. Ядра епітеліальних клітин розташовано ексцентрично, ядерний хроматин мав вигляд чорно-білих зерен із непомітними ядерцями. Внутрішньоядерні включення, на відміну від таких за папілярного раку ЩЗ, із чітким затемненим контуром, також виявлялися двоядерні епіте-



**Рис. 1.** Ліва частка щитоподібної залози. Пухлина муфтоподібно охоплює лівий поворотний гортанний нерв (ПГН) і ліву нижню прищитоподібну залозу (1 - перстнеподібний хрящ, 2 - дистальна ділянка ПГН, 3 - зона інвазії пухлини у ПГН і ПЩЗ)

ліальні клітини.

Після проведення клінічного обстеження згідно із затвердженим протоколом хворому проведено хірургічне втручання – екстрафасціальну тиреоїдектомію з модифікованою дисекцією лімфатичних вузлів шиї. За результатами експрес-гістологічного дослідження підтверджено діагноз МРЩЗ та виявлено метастази у лімфатичних вузлах 2-5-ї груп лівого яремного колектора. Під час хірургічного втручання виявлено, що пухлина муфтоподібно охоплювала лівий поворотний гортанний нерв на довжину 15 мм, інвазувала м'язовий прошарок стравоходу та ліву прищитоподібну залозу (рис. 1). У ході операції використовували апарат MEDTRONIK для ідентифікації поворотних гортанних нервів. Під час стимуляції відповідь на подразнення отримано лише з дистальної частини нерва біля входу останнього до гортані, проксимальна частина та блукаючий нерв на стимуляцію не відповідали (за результатами отоларингологічного огляду на передопераційному етапі патології виявлено не було). У зв'язку з неможливістю проведення радикальної операції без пошкодження поворотного гортанного нерву, прийнято рішення про виконання екстрафасціальної тиреоїдектомії з резекцією останнього та накладання первинного унілатерального анастомозу дистальний відрізок (який є електрично активним) лівого поворотного гортанного нерва – основна гілка *ansa cervicalis* (рис. 2). Макропрепарат видаленої ЩЗ та лімфатичних вузлів наведено на рисунку 3.

Під час макроскопічного дослідження моноблочно видаленої щитоподібної залози виявлено вузол верхнього полюсу правої частки залози діаметром 0,4 см, а також вузли нижнього та верхнього полюсів лівої частки залози діаметром 1 см і 0,9 см відповідно. Під час остаточного патогістологічного дослідження встановлено діагноз: медулярний рак щитоподібної залози, ознаки екстраорганної інвазії, метастази у лімфатичних вузлах 2-5-ї груп ліворуч, папілярна мікрокарцинома діаметром 0,4 см. Пухлина лівої частки ЩЗ дифузно інфільтрувала всю ліву частку. Пухлинні вузли мали солідну будову та утворювалися клітинами 2 типів: веретенноподібними з еозинофільною цитоплазмою та округлими з дрібними гіперхромними ядрами, розташованими у судинній сітці. У стромі пухлини виявлено амілоїд. Визначалися ознаки інвазії до оточуючої тканини залози, ознаки екстраорганної інвазії у жирову та нервову тканину, прищитоподібну залозу (рис. 4). Вузол верхнього полюсу правої частки залози діаметром 0,4 см утворено фолікулами

невеликих розмірів із циліндричним епітелієм з ядерними ознаками, характерними для папілярного раку ЩЗ. Цей вузол оточено тонкою сполучнотканинною капсулою. Тканина ЩЗ навколо вузлів – без гістологічних особливостей. У 4 лімфатичних вузлах 6-ї групи, у 9 лімфатичних вузлах 3-4-ї груп праворуч та у препараті тимуса метастазів не виявлено. У 10 з 16 лімфатичних вузлів 2-3-4-5-ї груп ліворуч виявлено метастази МРЩЗ з ознаками екстраорганної інвазії (діаметром від 0,5 см до 2,5 см). Також виявлено ознаки інвазії кровоносних судин середнього калібру жирової клітковини навколо лімфатичних вузлів (рис. 5). Під час імуногістохімічного дослідження в клітинах пухлини МРЩЗ виявлено позитивну реакцію до кальцитоніну та негативну реакцію до тиреоглобуліну (рис. 6, 7).

У післяопераційний період ознак дисфонії та дихальних розладів не спостерігалося. Це підтверджено клінічними та інструментальними даними (максимальний час фонації – 18 с, співвідношення тривалості фонації «С» і «З» склало 1,1, співвідношення гармоніка/шум – 21 дБ). Пряма відеоларингоскопія: рухомість правої голосової складки – у повному обсязі, ліва голосова складка – у медіанному положенні в тонусі, край її рівний, змикання під час фонації голосової щілини повне.

Хворому у подальшому було призначено замісну гормональну терапію та рекомендовано дослідження рівня кальцитоніну в динаміці, результати якого дадуть можливість визначити тактику подальшого лікування.

Дослідження останнього десятиріччя [5, 6] довели, що скринінг МРЩЗ шляхом визначення рівня базального кальцитоніну у крові всіх хворих із вузловими утвореннями у ЩЗ є надійним інструментом пошуку цієї досить рідкісної форми злоякісної пухлини з парафолікулярного тиреоїдного епітелію. Частота виявлення медулярної карциноми становить близько 1:500-1:2000 серед пацієнтів із вузловим зобом. Використання даного методу рекомендовано в Європейських керівництвах із ведення пацієнтів з тиреоїдними вузлами [7], але скептичні зауваження викликає його економічна доцільність. Навіть у найзаможнішій країні світу – США – суцільний скринінг МРЩЗ досі не впроваджено [8]. Отже, доводиться констатувати, що хоча підвищений рівень кальцитоніну в крові є надійним біохімічним маркером медулярного РЩЗ [5], рутинне вимірювання його в усіх хворих із вузловими формами зоба в Україні зараз неможливе через високу собівартість такого обстеження та відсутність відповідного вітчизняного обов'язкового протоколу. З метою поліпшення діагностики МРЩЗ в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України запропоновано та впроваджено визначення рівня базального кальцитоніну в крові пацієнтів із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ [9].

Дуже важливим для адекватного лікування та сприятливого прогнозу є відокремлення спорадичної форми медулярного раку від спадкової, яка може бути пов'язаною з іншими тяжкими ендокринними захворюваннями, що вимагають вчасного та, часом, першочергового лікування. Застосування алгоритму клініко-генеалогічного обстеження хворих із медулярним раком і членів їх родин дозволяє з високою вірогідністю діагностувати один із варіантів спадкової форми медулярного раку – ізольований, синдром МЕН-2а або синдром МЕН-2b, що дуже важливо в умовах недоступності проведення прямих визначень причинної мутації у *ret*-протоонкогені.

Діагноз медулярного РЩЗ вимагає обов'язкового обстеження хворого та членів його родини на наявність феохромоцитом, гіперпаратиреозу або родинної форми захворювання. Хірургічне лікування хворих із синдромом МЕН-2а необхідно починати з видалення феохромоцитом, аби уникнути тяжких, небезпечних для життя ускладнень



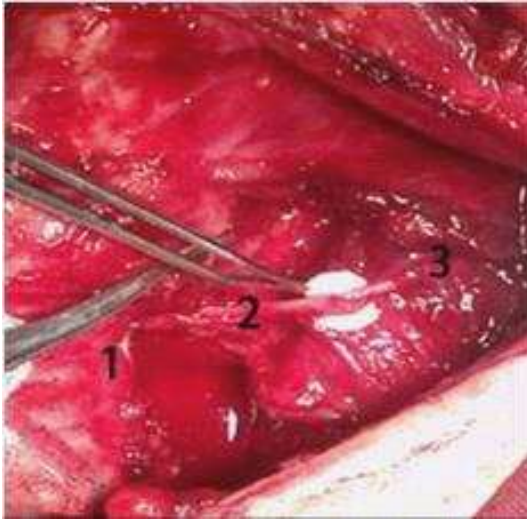


Рис. 2. Остаточний вигляд після виконання первинного унілатерального анастомозу дистальний відрізок лівого ПН – основна гілка ansa cervicalis (1 - трахея, 2 - дистальний відрізок лівого ПН, 3 - основна гілка ansa cervicalis)

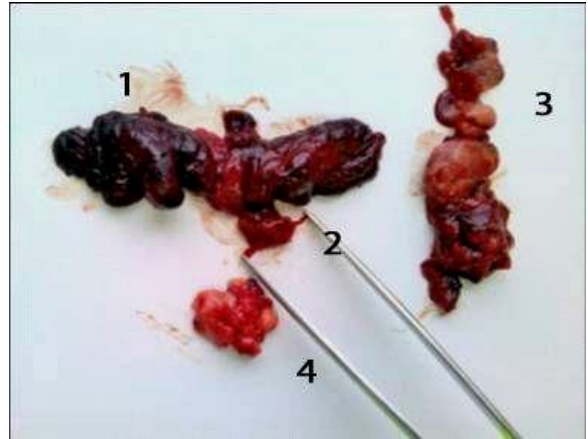


Рис. 3. Моноблочно видалена щитоподібна залоза із лімфатичними вузлами (1 - щитоподібна залоза з пухлиною, 2 – фрагмент ПН, 3 - лімфатичні вузли 2-3-4-5-ї груп лівого яремного колектора, 4 – лімфатичні вузли 6-ї групи)

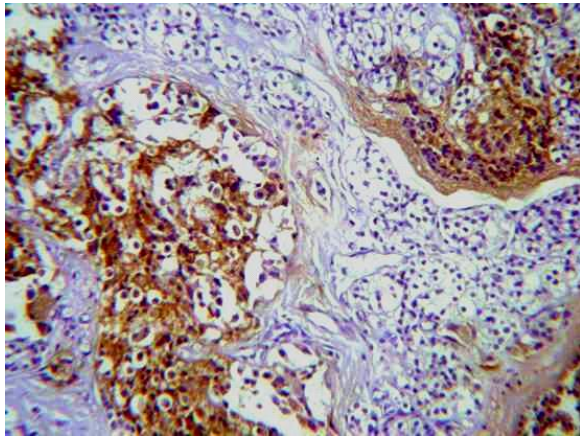


Рис. 4. Інвазія медулярного раку щитоподібної залози у прищитоподібну залозу. Позитивна імуногістохімічна реакція з кальцитоніном. × 400

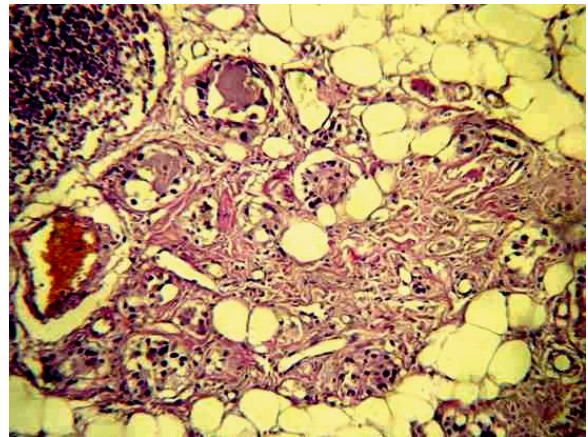


Рис. 5. Медулярний рак щитоподібної залози. Інвазія кровоносних судин середнього калібру жирової клітковини навколо лімфатичних вузлів. Гематоксилін і еозин. × 200

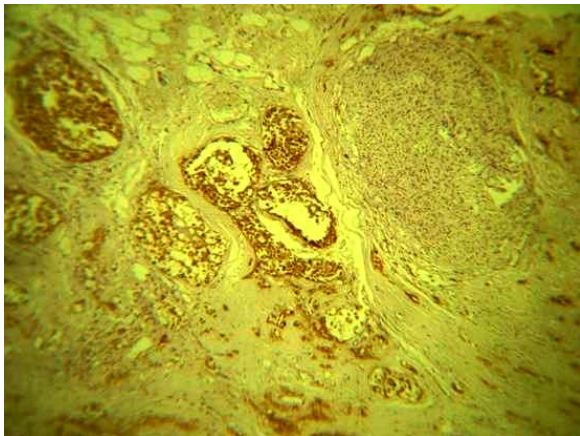


Рис. 6. Позитивна імуногістохімічна реакція з кальцитоніном у клітинах медулярного раку щитоподібної залози у зоні інвазії у нервову тканину. × 200

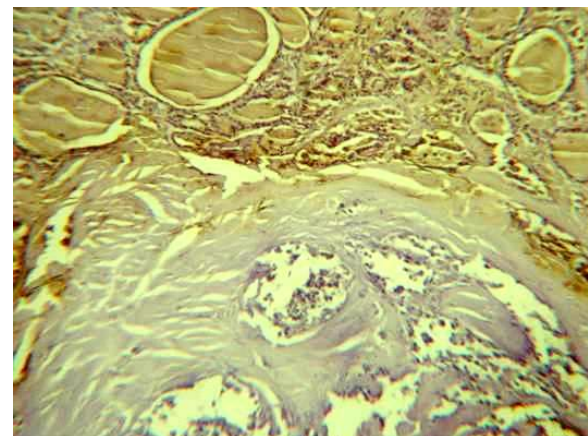


Рис. 7. Негативна імуногістохімічна реакція з тиреоглобуліном у клітинах медулярного раку щитоподібної залози. × 200

інших втручань на тлі невидаленої гормонально активної пухлини. Маніфестація синдрому МЕН-2а може бути розтягнутою у часі, тому особи, оперовані з приводу медулярного РЩЗ, та їх родичі мають перебувати під наглядом і проходити періодичні клініко-лабораторні та інструментальні обстеження.

### Висновки

1. Прогноз за МРЩЗ залежить від віку, розміру пухлини, а також від спорадичного чи спадкового характеру процесу. Тому, скринінг родин зі спадковими формами дозволяє встановити діагноз та тактику лікування на ранній стадії хвороби.

2. Враховуючи неефективність радіоїод- та хіміотерапії, основним методом лікування за МРЩЗ є радикальне хірургічне втручання з максимально можливим видаленням регіонарних лімфатичних вузлів ший і всієї тканини щитоподібної залози та забезпеченням максимально можливого підвищення якості життя із подальшим активним моніторингом з метою раннього виявлення рецидиву хвороби.

### Література

1. Chou F.F., Su C.Y., Jeng S.F., Hsu K.L., Lu K.Y. Neurotaphy of the recurrent laryngeal nerve // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – Vol.197, №1. – P. 52–57.

2. Бржезовский В.Ж., Шенталь В.В., Любаев В.Л. Современное состояние проблемы диагностики и лечения медулярного рака щитовидной железы. // *Современная онкология.* 2002. – Том

4. - № 3. - С. 109 - 112.

3. Нечай О.П. Оптимізація діагностики та хірургічного лікування медулярного раку щитоподібної залози: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Київ, 2008.

4. Hazard J. et al. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity // *Clin. Endocrinol. Metab.* - 1959. – Vol.19. – P. 152-161.

5. Machens A., Schneyer U., Holzhausen H., Dralle H. Prospects of Remission in Medullary Thyroid Carcinoma According to Basal Calcitonin Level // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2005. - Vol. 90, N. 4. – P.2029-2034.

6. Анрі Ж.Ф. (Henry J.F.) Вузловий зоб: сучасні підходи до діагностики та лікування у Франції // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2003. – N1(2). – С. 80-81.

7. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J.W., Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – N.6 – P.787-803.

8. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* – 2009. – Vol.19. – P.1167-1214.

9. Пат. 22831 Україна, МПК G01N 33/48, G01N 33/50. Спосіб доопераційної діагностики медулярного раку щитоподібної залози / О. П. Нечай, С. М. Черенько, О. С. Ларін (Україна). – u 2006 13827; Заявл. 26.12.06; Опубл. 25.04.07. Бюл. № 5.

Одержано 04.02.2013 року.