Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы

В.Ж. Бржезовский, Е.А. Смирнова, Т.П. Казубская, С.И. Ткачев
НИИ клинической онкологии ФБГУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Виталий Жаннович Бржезовский VBR1980@yandex.ru

В работе представлен многолетний опыт лечения медуллярного рака щитовидной железы (ЩЖ) (РЩЖ). Под наблюдением находилось 242 больных с различными стадиями заболевания. Приведены морфологические и генетические особенности этой опухоли. Проанализированы результаты применявшихся методов лечения медуллярного рака: хирургического, лучевого, комбинированного, лекарственного.

В лечении этого заболевания ведущим методом является хирургический. Объем хирургического вмешательства на первичном опухолевом очаге зависит как от формы опухоли (спорадическая или наследственная), так и от ее размеров. При любом объеме операции на ЩЖ показано удаление пре- и паратрахеальной клетчатки в связи с высоким риском метастазирования в лимфатические узлы этой локализации.

Для назначения лучевой терапии имеются 3 основных показания: 1) при сомнительной радикальности операции, оцененной как макроскопически, так и микроскопически; 2) при неоперабельных формах рака; 3) при отдаленных костных метастазах с паллиативной и симптоматической целью.

Имеющиеся в арсенале онколога в настоящее время химиопрепараты не оказывают существенного влияния на увеличение продолжительности жизни больного медуллярным РЩЖ.

Ключевые слова: медуллярный рак, щитовидная железа, диагностика, лечение

The diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer

V.Zh. Brzhezovsky, E.A. Smirnova, T.P. Kazubskaya, S.I. Tkachev

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents many years' international experience in treating medullary thyroid cancer (TC). Two hundred and forty-two patients with different stages of the disease were followed up. The morphological and genetic features of this tumor are given. The results of used treatment options for medullary cancer, such as surgical, radiation, multimodality, and drug therapies, are analyzed.

Surgery is a leading treatment option for this disease. The volume of surgery on a primary tumor focus depends on both the shape of a (sporadic or hereditary) tumor and its sizes. Removal of pre- and paratracheal fat is indicated for any volume of surgery for TC due to the high risk of its metastases to lymph nodes at this site.

For radiotherapy there are three main indications: 1) the dubious, macroscopically and microscopically evaluated efficiency of an operation; 2) inoperable cancer; 3) distant bone metastases for palliative and symptomatic care.

The now chemicals available at an oncologist's disposal exert no significant effect on increased survival in a patient with medullary TC.

Key words: medullary cancer, thyroid, diagnosis, treatment

Рак из С-клеток, или медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет от 5 до 10 % относительно других видов рака данного органа [1]. Этот тип рака щитовидной железы (ЩЖ) (РЩЖ) был выделен как самостоятельная морфологическая и клиническая единица в 1951 г. Было установлено, что гистогенетически он связан с кальцитонин-продуцирующими клетками (С-клетками) ЩЖ.

Основным методом лечения МРЩЖ является хирургический. До настоящего времени не утихают дискуссии в отношении объема оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге. При наличии наследственных форм МРЩЖ – синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2-го типа (МЭН 2), семейного МРЩЖ все авторы предлагают

использовать тиреоидэктомию (ТЭ), поскольку в этих случаях рост опухоли является мультицентрическим и поражаются обе доли ЩЖ [2, 3]. При спорадической же форме рака поражение обеих долей бывает редко, и многие исследователи рекомендуют ограничиться различными по объему резекциями этого органа [1, 4, 5]. Рецидивы заболевания в проекции ЩЖ бывают редко. Так, после гемиТЭ или субтотальной резекции железы рецидив рака в оставшейся после операции доле обнаружен всего в 1,0–6,8 %, а после ТЭ – в 2–5 % случаев [1].

В лечении регионарных метастазов наиболее эффективным методом лечения является хирургический. В зависимости от величины, числа и распространенности метастатического поражения выполняют фас-

циально-футлярное иссечение клетчатки шеи или операцию Крайла (в зарубежной литературе – функциональная или радикальная шейная диссекция соответственно). Несмотря на высокий процент регионарного метастазирования в глубокие шейные лимфатические узлы (ЛУ) при МРЩЖ, по мнению некоторых авторов, превентивные радикальные шейные диссекции не показаны в связи с доступностью регионарных метастазов для пальпации и ультразвукового исследования [1, 6]. Особого внимания требуют ЛУ и клетчатка паратрахеальной зоны, области передне-верхнего средостения. Ряд авторов настаивают на проведении профилактической срединной шейной лимфаденэктомии, считая эти ЛУ первым барьером метастазирования, а также в связи с трудностью контроля над этой областью и высоким процентом появления метастазов в пре- и паратрахеальных ЛУ [2, 7, 8].

По вопросу о расширенно-комбинированных операциях при МРЩЖ в литературе нет единого мнения. Имеются немногочисленные наблюдения расширенных вмешательств с рассечением грудины, резекцией трахеи, гортани, пищевода [9]. Большинство операций являются паллиативными, однако они не лишают некоторых больных шансов на улучшение качества жизни.

Целесообразность использования лучевой терапии (ЛТ) в лечении МРЩЖ до настоящего времени не общепризнана. Ряд авторов указывают на низкую результативность предоперационного облучения этой категории пациентов [1, 10, 11]. Более того, они считают неоправданным назначение последнего при всех формах и стадиях РЩЖ, когда в полном объеме осуществимо широкое адекватное хирургическое вмешательство.

Показанием к послеоперационной ЛТ чаще служат недостаточный радикализм оперативного вмешательства, нарушение абластики при распространенном и рецидивном РЩЖ [3, 8, 11, 12].

МРЩЖ, судя по немногочисленным данным литературы, относится к категории новообразований, на которые существуют противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия. Химиотерапия (ХТ) применяется только при неоперабельных формах опухоли и отдаленном метастазировании. При этом заболевании наиболее эффективны адриобластин и цисплатин [13]. Лучшие результаты наблюдались при сочетании лекарственного лечения с радиоиммунотерапией и моноклональными антителами MN-14 [14].

Материал и методы

В основу настоящей работы положены наблюдения за 242 больными МРЩЖ, которые находились на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 1968 г. по декабрь 2002 г. Из них прослежено 5 и более лет 195 пациентов. Этот вид злокачественных опухолей чаще диагностирован у женщин, чем у муж-

чин (соотношение 1,6 : 1). Возраст больных колебался от 14 до 82 лет, пик заболеваемости приходился на 40–60 лет. Большинству больных проводилось исследование в сыворотке крови уровня кальцитонина как до, так и после проведенного лечения. Гистологическое изучение опухоли проводилось как на световом, так и на ультраструктурном уровне. Проведены генетические исследования с целью выявления наследуемых форм заболевания.

Медуллярный рак может протекать как в виде спорадической формы, так и как часть синдрома МЭН 2-го типа. В наших наблюдениях преобладала спорадическая форма заболевания (88 % случаев). У 12 % больных была зафиксирована наследственная форма заболевания (синдром МЭН 2). В результате настоящего исследования с целью ранней диагностики и профилактики наследственного МРЩЖ в семьях,отягощенных МЭН 2 синдромами, был разработан подход, который предполагает 3 этапа мероприятий: 1) генетический скрининг на выявление и регистрацию российских семей, отягощенных МЭН 2; 2) ДНК-диагностику бессимптомных членов семей с наследственным МРЩЖ (группа риска), дающую индивидуальный прогноз, предусматривающий в зависимости от типа RET-мутаций профилактическое удаление ЩЖ; 3) клинический мониторинг индивидов из группы риска, включающий общее клиническое обследование, определение уровня базального и пентагастрин-стимулированного кальцитонина, а также диагностику симптомов проявления феохромоцитомы и/или гиперплазии парашитовидных желез.

На лечении в РОНЦ с впервые установленным диагнозом МРЩЖ находилось 174 пациента, из них 134 (77,0 %) прослежены 5 и более лет. Распределение этих больных с учетом стадий заболевания представлено в табл. 1.

После проведенного ранее лечения в других лечебных учреждениях (повторные больные) по поводу МРЩЖ госпитализировано 68 (28,1 %) пациентов. Из них 5 лет и более прослежены 60 (88,2 %) больных. В основном эти пациенты были нерадикально оперированы по месту жительства ($n = 54$), остальные 14 больных обратились после неоднократно проведенных оперативных вмешательств, ЛТ и ХТ.

Объем вмешательства на ЩЖ зависел от размеров опухоли. При диаметре новообразования до 4 см выполнялась органосохранная операция (гемиТЭ с удалением

Таблица 1. Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия заболевания	T1N0M0	T2–4N0M0	T0–4N1a–bM0	Всего
Число больных	7	32	135	174
%	4,0	18,4	77,6	100

перешейка или субтотальная резекция ЩЖ). При размерах опухоли в ЩЖ более 4 см, подозрении на мультицентрический рост, наличии синдрома МЭН производилась ТЭ. При наличии метастатического поражения регионарных ЛУ шеи в зависимости от количества и в большей степени распространенности на окружающие ткани (грудино-ключично-сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена) выполнялись фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи или операция Крайла. В 3 случаях при наличии метастазов рака в ЛУ средостения оперативный доступ осуществлялся посредством стернотомии.

ЛТ в лечении этого заболевания использовали в 3 режимах: 1) в качестве предоперационной ЛТ, 2) в послеоперационном периоде, 3) с паллиативной целью при неоперабельных формах опухоли. Для сравнения результатов хирургического и комбинированного лечения были отобраны больные с метастатическим поражением регионарных ЛУ как с впервые установленным диагнозом, так и лечившихся в других лечебных учреждениях до поступления в РОНЦ. Комбинированный метод лечения включал в себя пред- или послеоперационный курс ЛТ в дозе от 40–45 Гр. Методика облучения была стандартной: с двух боковых или одного прямого полей с включением области верхнего средостения и экранированием спинного мозга и гортани.

Лекарственное лечение проводили различными комбинациями препаратов с включением адриабластина, 5-фторурацила, циклофосфана, цисплатина.

Результаты и их обсуждение

Специфическим маркером для первичной диагностики МРЩЖ являются высокие уровни кальцитонина в сыворотке крови. До начала лечения уровень кальцитонина определен у 164 больных, из них повышенным он оказался в 159 (97 %) случаях. С целью выявления прогностического значения дальнейшего мониторинга уровня кальцитонина у части больных этот гормон определялся после проведенного хирургического лечения. Мониторинг уровня кальцитонина в сыворотке крови после проведенного радикального лечения позволяет судить о прогнозе заболевания. Снижение уровня кальцитонина в сыворотке крови до нормальных значений после проведенного радикального лечения свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе заболевания. Повышенный уровень гормона является более неблагоприятным прогностическим признаком. Кроме того, уменьшение уровня этого гормона при паллиативном лечении коррелирует со степенью клинического эффекта от проводимой терапии. Сравнительный анализ содержания кальцитонина до и после лечения служит вспомогательным тестом радикальности проведенного лечения, а в ряде случаев — маркером рецидива заболевания.

При гистологическом исследовании МРЩЖ выявлено, что большинство опухолей представлено типичным солидным вариантом с амилоидозом стромы (78 %). Наряду с этим вариантом нами выделены фолликулярный, папиллярный, мелкоклеточный, светлоклеточный, онкоцитарный, смешанный медулярно-фолликулярный, смешанный медулярно-папиллярный варианты МРЩЖ. В результате электронно-микроскопического исследования МРЩЖ отмечено, что независимо от гистологического варианта опухолевые клетки представлены 2 группами: дифференцированными с ультраструктурными специфическими признаками С-клеток (с наличием в цитоплазме эндокринных гранул) и недифференцированными без ультраструктурных специфических признаков С-клеток (с отсутствием в цитоплазме эндокринных гранул) ЩЖ. Соотношение этих 2 групп клеток в различных опухолях варьирует в значительной степени. Имеется также некоторое несовпадение степени дифференцировки опухолевых клеток, определяемой на гистологическом уровне, со степенью дифференцировки этих клеток на ультраструктурном уровне. Проведенное электронно-микроскопическое исследование медулярных РЩЖ показало, что наиболее информативными ультраструктурными прогностическими признаками являются соотношение в опухоли дифференцированных и недифференцированных клеток, количество и характер десмосом и темных опухолевых клеток. Чем больше в опухоли ультраструктурно дифференцированных клеток и десмосом, тем больше продолжительность жизни больных. Чем больше в опухоли недифференцированных клеток и темных клеток, тем прогноз хуже.

В результате молекулярно-генетических исследований установлена четкая ассоциация мутаций в протоонкогене RET с МЭН 2 синдромами и, как следствие этого, возможность использования этих мутаций для уточнения диагноза. Показана возможность проведения профилактической ТЭ по результатам ДНК-диагностики. При проведении ТЭ в РОНЦ у 4 бессимптомных носителей RET-мутаций у 3 пациентов были выявлены множественные микроочаги медулярного рака в обеих долях ЩЖ. По литературным данным, на основании результатов ДНК-диагностики к настоящему времени в мире выполнено более 500 профилактических ТЭ.

Для оценки эффективности различных видов лечения анализировались 5-летние результаты как первичных, так и повторных больных, имевших до госпитализации в клинику метастазы рака в ЛУ шеи. Все больные были распределены на группы в зависимости от проведенного вида лечения.

Комбинированное лечение с предоперационной ЛТ проведено 26 пациентам, из них 7 были первичные больные, остальные 19 — после проведенного ранее лечения в других лечебных учреждениях (в основном были выпол-

нены биопсии регионарных метастазов с диагностической целью). Живы 5 лет без признаков болезни 15 (62,5 %) пациентов. Проведено сравнение результатов лечения вышеописанной группы больных с пациентами, получавшими только хирургическое лечение. Эта группа состояла из 69 больных (57 были первичными пациентами, 12 — повторными). Анализ 5-летних результатов лечения у этой группы больных показал, что указанный срок наблюдения без признаков рецидива заболевания в области шеи пережили 42 (60,9 %) пациента.

Достаточно многочисленной оказалась группа больных, получавших послеоперационный курс ЛТ. Она состояла из 65 пациентов: 45 больных были оперированы в первый раз, 20 — после 1 и более хирургических вмешательств (ранее по месту жительства). Объединение этих больных считаем оправданным, поскольку распространенность опухолевого процесса как в области первичного очага, так и регионарных метастазов в обеих группах была приблизительно одинаковой. Необходимо отметить, что при анализе протоколов операций констатировано, что ряд хирургических вмешательств носил нерадикальный характер (врастание опухоли в трахею, пищевод, адвентицию общей сонной артерии). Это было одним из критериев назначения послеоперационного курса ЛТ. Таких больных оказалось 39. Остальным 26 пациентам дистанционное облучение назначалось с профилактической целью. Оценивались результаты 5-летней выживаемости. В группе радикально оперированных больных указанный период наблюдения пережили 15 (57,7 %) больных, в другой группе живы в течение 5 лет 11 (28,2 %) из 39 пациентов. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент 5-летней выживаемости в группе с сомнительно радикальной операцией. Это свидетельствует в пользу назначения в такой ситуации послеоперационной ЛТ. В то же время результаты лечения у больных, которым ЛТ назначена после радикальной операции, сопоставимы с группой хирургического метода и комбинированного лечения с предоперационной ЛТ (разница между ними статистически недостоверна, $p > 0,05$). Результаты представлены в табл. 2.

Для оценки эффективности ЛТ в самостоятельном варианте была отобрана группа больных, которым это лечение проводилось в клинике с паллиативной целью. ЛТ проведена 36 пациентам. Доза ЛТ составляла от 40 до 70 Гр. Стойкого паллиативного эффекта удалось добиться лишь у 4 (11,1 %) больных. У 1 больной рецидив метастазов МРЩЖ после неоднократных оперативных вмешательств практически перестал определяться. Она жива в течение 5 лет без признаков прогрессирования. Еще у 2 пациентов зарегистрировано уменьшение неоперабельной опухоли более чем на 50 %. У больного с метастазами рака в ЛУ средостения в течение 3 лет отмечалась стабилизация процесса. В остальных случаях, когда проводилась дистанцион-

ная гамма-терапия, мы не получали эффекта от лечения. Опухоли практически не изменяли свой объем. Хотя сами пациенты отмечали субъективные изменения в зоне новообразования в виде меньших болевых ощущений, приостановки на непродолжительное время роста опухоли. Таким образом, ЛТ может быть рекомендована в качестве паллиативного курса у неоперабельных больных или при заведомо нерадикальном хирургическом лечении.

ЛТ проводилась также в качестве симптоматического или паллиативного средства при отдаленных метастазах в кости скелета. Этот вид лечения получили 10 больных: 4 с метастазами в позвоночник, 3 — в ребра и по 1 пациенту с метастазами в теменную кость, левое бедро и кости таза. У всех пациентов отмечалось уменьшение болей в зоне метастазирования. У 4 больных при сканировании костей скелета отмечалось снижение накопления радиофармпрепарата после проведенного курса ЛТ. Средняя выживаемость этих больных оказалась короткой (14 мес), однако 3 пациента прожили 20; 26 и 28 мес соответственно.

ХТ по поводу неоперабельной опухоли или отдаленных метастазов получали 18 больных. Использованы комбинации следующих препаратов: адриабластин, цисплатин, блеомицин, циклофосфан, 5-фторурацил. Частичная регрессия неоперабельного рецидива рака была достигнута у 1 больного, что сопровождалось снижением уровня кальцитонина в крови.

Таким образом, на нашем материале не получено убедительных данных о положительном значении лекарственного лечения МРЩЖ. Необходимо дальнейшее накопление опыта и применение новых схем ХТ.

Одним из актуальных вопросов хирургического лечения МРЩЖ является объем оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге.

Первичным пациентам с размерами опухоли до 2 см ($n = 20$) произведена гемитЭ. Выхода опухоли за пределы капсулы ЩЖ у этих пациентами не было. Рецидивов рака в оставшейся доле железы при дальнейшем наблюдении за больными не отмечено. Причиной смерти в течение последующих 5 лет у 3 (15 %) больных явилась генерализация опухолевого процесса (метастазирование рака в легкие и кости).

Таблица. 2. Пятилетние результаты хирургического и комбинированного методов лечения

Вид лечения	Число больных	Из них живы	%
Хирургическое	69	42	60,9
Комбинированное с предоперационной ЛТ	26	16	61,5
Комбинированное с послеоперационной ЛТ	26	15	57,7
Нерадикальная операция + ЛТ	39	11	28,2

При размерах опухоли от 2 до 4 см у 46 больных была выполнена субтотальная резекция ЩЖ. При гистологическом исследовании удаленного препарата в 5 случаях выявлено прорастание опухоли капсулы ЩЖ с выходом процесса за пределы органа (у 2 пациентов опухоль распространялась в мягкие ткани, у 3 — на ткань трахеи, по поводу чего в 1 случае произведена электрокоагуляция подозрительного участка в области трахеи, в 2 случаях — резекция последней). При последующем наблюдении за этими больными в сроки до 5 лет рецидивы в оставшейся части ЩЖ появились у 4 (8,7 %) пациентов. В дальнейшем 2 из них оперированы в объеме удаления оставшейся части ЩЖ. Таким образом, наличие рецидивирования процесса у больных с размерами опухоли более 2 см делает применение органосохраняющих операций неоправданным.

В группе пациентов, состоящей из 68 человек, с размерами опухоли более 4 см, распространением процесса на перешеек ЩЖ, а также больным с синдромом МЭН была выполнена ТЭ. Выход опухоли за пределы органа отмечался в 24 наблюдениях. Рецидив новообразования в этой зоне отмечен у 9 (13,2 %) больных. Таким образом, основная причина рецидивирования рака в области первичного опухолевого очага — распространение процесса за пределы капсулы ЩЖ.

При гистологическом исследовании 114 препаратов ЩЖ после субтотальной резекции или ТЭ мультицентрический рост опухоли (более 1 очага рака в железе) обнаружен в 24 (21 %) случаях. Необходимо отметить, что при наследственных формах рака всегда выполнялась ТЭ. У всех 16 пациентов с синдромами МЭН было выявлено опухолевое поражение обеих долей ЩЖ. Спорадическая форма медуллярного рака диагностирована у 98 больных. Лишь у 8 (8,1 %) из них выявлен мультицентрический характер роста новообразования. Таким образом, при планировании операции необходимо учитывать форму медуллярного рака (спорадическая или наследуемая).

Проведение функционально-щадящих операций при спорадической форме рака, ограниченных размерах первичного опухолевого очага (до 2 см) и отсутствии распространения опухоли за пределы капсулы ЩЖ не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения. Судьба больного в большей степени зависит от наличия, локализации и распространенности метастатического поражения. Это свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к объему хирургического вмешательства. Показанием к ТЭ мы считаем размер опухоли более 2 см, распространение опухоли на перешеек ЩЖ, прорастание капсулы железы, подозрение на мультицентрический рост новообразования, а также наличие синдрома МЭН.

В связи с тем, что медуллярный рак уже на ранних стадиях часто метастазирует в регионарные ЛУ, 43 пациентам было выполнено превентивное удаление пре-

и паратрахеальной клетчатки (срединная шейная лимфодиссекция) при клинически неопределяемых метастазах в этой области. Размеры опухоли в ЩЖ, соответствующие символу Т1, определялись у 4 больных, Т2 — у 24, Т3 — у 13 и Т4 — у 2. ГемитЭ выполнена 4 пациентам, субтотальная резекция — 19, ТЭ — 21. При выполнении ТЭ производилось удаление пре- и паратрахеальной клетчатки шеи с обеих сторон, в остальных случаях — на стороне поражения.

Из 43 оперированных больных метастазы в ЛУ пре- и паратрахеальной области выявлены у 17 (39 %) пациентов. При размерах новообразования Т1—2 метастазы обнаружены у 9 (30 %) больных, при Т3—4 — у 8 (53 %).

Таким образом, высокий процент метастазирования МРЩЖ в пре- и паратрахеальные ЛУ (39 %) позволяет рекомендовать проведение такого типа вмешательства каждому больному МРЩЖ одновременно с операцией на первичном опухолевом очаге.

Заключение

Кальцитонин является специфическим маркером МРЩЖ, у 97 % пациентов в нашем исследовании он был повышен. Определение уровня кальцитонина в крови служит надежным тестом для проведения дифференциальной диагностики с другими формами РЩЖ. Мониторинг уровня кальцитонина в сыворотке крови после проведенного радикального лечения позволяет судить о прогнозе заболевания.

При МРЩЖ прогноз тем благоприятнее, чем больше в опухоли содержится ультраструктурно дифференцированных клеток, чем лучше развиты десмосомы и чем меньше темных клеток. Генетическое тестирование на молекулярном уровне позволяет расширить возможности ранней (доклинической) диагностики и профилактики МРЩЖ. На основании комплексного клинико-генеалогического, генетико-биохимического и молекулярно-генетического изучения больных МРЩЖ разработаны фенотипические критерии, позволяющие идентифицировать наследственные варианты этого вида опухолей. В результате молекулярно-генетических исследований выявлена четкая ассоциация мутаций в протоонкогене RET с МЭН 2 синдромами. Показана возможность проведения профилактической ТЭ по результатам ДНК-диагностики.

Ведущим методом лечения МРЩЖ является хирургический. Объем хирургического вмешательства на первичном опухолевом очаге в первую очередь зависит от формы опухоли (спорадическая или наследственная). Если у пациента имеется наследственная форма заболевания (МЭН, семейный МРЩЖ), при любом размере опухоли в железе показана ТЭ. При ограниченных размерах спорадической формы опухоли в ЩЖ (Т1) возможно применение функционально-щадящих оперативных вмешательств. Показанием к ТЭ являются размеры опухоли более 2 см, распространение новообразования

на прилежащие анатомические структуры, подозрение на мультицентрический характер роста опухоли, наличие наследуемых форм МРЩЖ. При любом объеме хирургического вмешательства на ЩЖ показано удаление пре- и паратрахеальной клетчатки в связи с высоким риском метастазирования в ЛУ этой локализации.

Для назначения ЛТ имеются 3 основных показателя: 1) при сомнительной радикальности операции,

оцененной как макроскопически, так и микроскопически; 2) при неоперабельных формах рака; 3) при отдаленных костных метастазах с паллиативной и симптоматической целью.

Имеющиеся в арсенале онколога в настоящее время химиопрепараты не оказывают существенного влияния на увеличение продолжительности жизни больного МРЩЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. М., 1995. 368 с.
2. Alsanea O., Clark O.H. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2001 Jan;13(1):44–51.
3. Fuchshuber P.R., Loree T.R., Hicks W.L. Jr et al. Medullary carcinoma of the thyroid: prognostic factors and treatment recommendations. *Ann Surg Oncol* 1998 Jan–Feb;5(1):81–6.
4. Cupisti K., Simon D., Wolf A. et al. Surgical treatment of postoperative, incidentally diagnosed small sporadic C-cell carcinomas of the thyroid. *Langenbecks Arch Surg* 2000 Dec;385(8):526–30.
5. Travagli J.-P., Gardet P., Blazquez D. et al. Traitement chirurgical du cancer medullaire de la thyroide. *Bull Cancer (Paris)* 1984;71(3):192–4.
6. Пачес А.И., Любаев В.Л., Шенталь В.В. и др. Современное состояние проблемы лечения рака щитовидной железы. *Вопросы онкологии* 1998;44(5):562–6.
7. Ellenhorn J.D., Shah J.P., Brennan M.F. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of thyroid gland. *Surgery* 1993 Dec;114(6):1078–81.
8. Kebebew E., Clark O.H. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000 Oct;1(4):359–67.
9. Давыдов М.И., Матякин Е.Г., Шенталь В.В. и др. Хирургическое лечение опухолей верхней грудной апертуры. *Вопросы онкологии* 1999;45:301–5.
10. Brierley J.D., Tsang R.W. External radiation therapy in the treatment of thyroid malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996 Mar;25(1):141–57.
11. Fersht N., Vini L., A'Hern R., Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001 Dec;11(12):1161–8.
12. Fife K.M., Bower M., Harmer C.L. Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. *Eur J Surg Oncol* 1996 Dec;22(6):588–91.
13. Droz J.P., Rougier P., Goddefroy V. et al. Chimiotherapie des cancers medullaires de la thyroide. Essais phase II avec adriamycine et cis-platinum administers en monochimiotherapie. *Bull Cancer (Paris)* 1984;71(3):195–9.
14. Stein R., Chen S., Reed L. et al. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma: effectiveness of dacarbazine. *Cancer* 2002 Jan 1;94(1):51–61.