

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**  
***КАФЕДРА ОНКОЛОГІЇ***

**І.Б. Щепотін, О.С. Зотов, О.Є. Лобанова, С.І. Миронюк**

***РАК ЩИТОВИДНОЇ  
ЗАЛОЗИ.***

***Синдроми множинних  
ендокринних неоплазій та  
пухлини APUD–системи.***

**КОРОТКИЙ ПОСІБНИК ДЛЯ СТУДЕНТІВ ТА ІНТЕРНІВ**

**Київ-2012**

Рак щитовидної залози. Синдроми множинних ендокринних неоплазій та пухлини APUD-системи.//Короткий посібник для студентів та інтернів / Щепотін І.Б., Зотов О.С., Лобанова О.Є., Миронюк С.І. – Київ, 2012. – 40 с.

Затверджено Цикловою методичною комісією хірургічних дисциплін Національного медичного університету як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації (протокол №4 від 14 лютого 2012 р.).

Рецензент: завідувач науково-дослідного відділення пухлин голови та шиї Національного інституту рака, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор В.С.Процик.

## АНАТОМІЯ ТА ФІЗІОЛОГІЯ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Щитовидна залоза (*glandula thyroidea*) починає функціонувати у плода з трьох місяців антенатального розвитку; у новонароджених її маса складає 1г, у дорослих – 40-60г, складається з правої і лівої часток та перешийка. Перешийок залози розміщується на рівні 2-3-го кільця трахеї. Частки прилягають до відповідних відділів трахеї, гортані, глотки, стравоходу, а також прикривають загальні сонні артерії в середній їх третині. Додаткову частку залози - пірамідальну (*lobus pyramidalis*) мають 30-40 % людей. Це найчастіше виріст лівої частки залози або її перешийка, направлений проксимально, довжиною 2 см.

Щитовидна залоза має власну тонку (внутрішню) сполучнотканинну капсулу, від якої вглиб відходять перетинки, що розділяють її на дрібні часточки. Поверх власної капсули розміщується фасціальна (зовнішня) капсула, яка походить від внутрішньощийної фасції. Вона охоплює залозу разом з гортанню, а в місцях переходу з залози на суміжні органи ущільнюється, утворюючи зв'язки: серединну – між перешийком залози і персневидним хрящем, а також першим хрящем трахеї; латеральні – від залози до персневидного та щитовидного хрящів. Між зовнішньою і внутрішньою капсулами залози є виповнений пухкою клітковиною щілиноподібний простір, в якому лежать судини щитовидної залози, лімфатичні вузли та парашитовидні залози. В місцях переходу передньолатеральних поверхонь залози в задньомедіальні до щитовидної залози прилягають компоненти основного судинно-нервового пучка шиї – *a.carotis communis*, *n.vagus*, *v.jugularis interna*. Біля задньомедіального краю часток залози проходить *n.laringeus recurrens*.

Кровопостачання залози здійснюється двома верхніми і двома нижніми щитовидними артеріями (відповідно від *a.carotis externa* і *a.subclavia*). У 10 % людей буває ще й п'ята артерія, яка бере початок від дуги аорти або від плечоголового стовбура, - *a.thyroidea ima*. Ця артерія підходить до перешийка залози і віддає гілки до медіальних відділів правої та лівої часток.

Венозна сітка залози розвинена краще, ніж артеріальна. Дрібні вени зливаються на поверхні залози, утворюючи сітку великих судин. З них формуються парні верхні, середні та нижні щитовидні вени, які впадають у внутрішні яремні і плечоголовні вени. Біля нижнього краю перешийка залози міститься непарне венозне щитовидне сплетення – *plexus venosus thyroideus impar*, з якого кров через *vv.thyroideae inferiores* відводиться в плечоголовні вени.

Іннервація щитовидної залози здійснюється симпатичними стовбурами і гортанними нервами. Біля нижнього краю щитовидної залози нижню щитовидну артерію перетинає нижній гортанний нерв, пошкодження якого під час перев'язки артерії призводить до порушення фонації.

Розрізняють 6 рівнів основних груп лімфатичних вузлів шиї (класифікація К.Т. Robbins 1991):

1. підборідні та підщелепні,
2. краніююгулярні,
3. медіююгулярні,
4. каудальноюгулярні,
5. задньошийні та надключичні,
6. передгортанні та передтрахеальні.

До 1962 р. щитовидну залозу розглядали як орган із мономорфною клітинною структурою, що представлена тільки фолікулярними клітинами (пізніше отримали назву А-клітин), функція яких пов'язана із синтезом тироксину. У період з 1962 по 1968 р. в щитовидній залозі виявлені й описані парафолікулярні клітини, що продукують поліпептидний гормон - кальцитонин (С-клітини). Ці клітини є нейроектодермальними за своєю природою. Вони виробляють поліпептидні гормони, що спроможні до активного накопичення попередників моноамінів та їх декарбоксілюванню (amine precursors uptake and decarboxylation), у зв'язку з чим їх відносять до APUD-системи. У 1970 - 1972 рр. у щитовидній залозі була відкрита потужна клітинна система, що накопичує біогенний моноамін - серотонін, в даний час цю систему називають системою В-клітин.

Таблиця 1. Гістогенетична класифікація пухлин щитовидної залози

| Джерело розвитку        | Гістологічна структура пухлин                                |   |
|-------------------------|--|---|
|                         | доброякісні  | злоякісні   |
| А-клітини               | папілярна аденома, фолікулярна аденома, трабекулярна аденома | папілярна аденокарцинома, фолікулярна аденокарцинома, недиференційований рак                          |
| В-клітини               | папілярна аденома, фолікулярна аденома, трабекулярна аденома | папілярна аденокарцинома, фолікулярна аденокарцинома, недиференційований рак                          |
| С-клітини               | солідна аденома  | солідний рак з амілоїдозом строми (медулярний рак)  |
| Метаплазований епітелій | -  | плоскоклітинний рак   |
| Неепітеліальні клітини  | фіброма, лейоміома, гемангіома, тератома та ін.              | фібросаркома, лейоміосаркома, гемангіоендотеліома, гемангіосаркома, лімфома, лімфогранулематоз та ін. |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| Епітеліальні та неепітеліальні клітини | некласифіковані пухлини |
|--|-------------------------|

Основною функцією щитовидної залози є участь в йодному обміні: поглинання йодидів з крові, синтез основних тиреоїдних гормонів -трийодтироніну (Т3) та тироксину (Т4), їх збереження, викид у кров, доставка до клітин різноманітних органів та тканин, участь у різноманітних метаболічних процесах. З метою диференціації патології щитовидної залози та визначення підходів до лікування визначають у крові людини загальний тироксин (Т4), вільний тироксин (ВТ4), загальний трийодтиронін (Т3), вільний трийодтиронін (ВТ3), зворотний трийодтиронін (ЗТ3), тиреотропін (ТТГ), тироксинзв'язуючий глобулін (ТЗГ), тиреоглобулін (ТГ), антитіла до тиреоглобуліну (АТГ), антитіла до макросомальної фракції (АМС), кальцитонін (КТ).

У здорових людей вміст загального тироксину в крові складає 60-140 нмоль/л. При тиреотоксикозі його рівень у крові зростає від 141 до 400 нмоль/л. При гіпотиреозі вміст загального тироксину в крові знижено. При еутиреоїдному дифузному та вузловому зобі вміст загального тироксину в крові не відрізняється від такого у здорових людей. Майже весь тироксин циркулює в крові у зв'язаному з білками стані. Невеличка частина циркулює в крові у вільному, не зв'язаному з білками стані. Ця фракція і визначає фізіологічну активність гормону. Середній вміст ВТ4 в крові у здорових людей 10-27 нмоль/л. Вміст ВТ4 у крові змінюється аналогічно загальному тироксину, і визначення вільної форми гормону не має істотних переваг, за винятком випадків зміни тироксинзв'язуючого глобуліну.

Трийодтиронін - гормон щитовидної залози, синтезований у її фолікулах. Більше 80 % Т3 є продуктом екстратиреоїдного утворення внаслідок дейодування Т4 у периферійних тканинах. Вміст Т4 у крові здорових людей 1,1-2,7 нмоль/л. Фізіологічна активність Т3 у 5 разів вище, ніж Т4, і навпаки, Т3 метаболізується в організмі значно швидше, ніж Т4. Період напіврозпаду Т3 складає в середньому 45 годин, Т4 - 4 доби. Поряд із Т3 при периферійному дейодуванні тироксину утворюється також зворотний (резервний) Т3. Концентрація Т3 у крові збільшується у хворих на тиреотоксикоз (до 12,3 нмоль/л) і знижується при гіпотиреозі (до 0,3-1,0 нмоль/л).

Вміст вільного трийодтироніну в крові складає 3,5-7,0 нмоль/л.

Зворотний трийодтиронін не є біологічно активним гормоном. Його концентрація в крові здорових людей складає 130-150 нмоль/л.

Тироксинзв'язуючий глобулін - основний транспортний білок тиреоїдних гормонів. ТЗГ здійснює зв'язування і транспортування тиреоїдних гормонів до органів і тканин, де відбувається периферійний метаболізм цих гормонів. Вміст ТЗГ у крові здорових людей складає 0,24-0,4 мкмоль/л, при тиреотоксикозі вміст зменшується, а при гіпотиреозі - збільшується.

Тиреоглобулін - специфічний білок щитовидної залози - виконує функцію акцепторної молекули, на якій синтезується тиреоїдний гормон. У здорових людей концентрація тиреоглобуліну в крові складає 2-60 нг/моль. ТТГ секретується щитовидною залозою разом з іншими гормонами і виявляється в крові як при доброякісних, так і при злоякісних її новоутвореннях. Після тиреоїдектомії з приводу раку щитовидної залози підвищення вмісту в крові тиреоглобуліну може бути показником рецидиву або метастазування.

Основним регулятором функції щитовидної залози є тиреотропний гормон гіпофіза. Його секреція регулюється двома чинниками - тиреотропін-релізінг-гормоном гіпоталамуса і тиреоїдними гормонами щитовидної залози. Збільшення фракції тиреоїдних гормонів, що вільно циркулюють в крові, за принципом негативного зворотного зв'язку призводить до зниження секреції ТТГ. Вміст ТТГ у крові здорових людей - 1,2-2,8 мЕд/л. При тиреотоксикозі вміст ТТГ у крові знижується, а при гіпотиреозі - підвищується.

На функцію щитовидної залози впливають також симпатична (шийні ганглії) і парасимпатична (верхній гортанний і зворотний нерви) частини вегетативної нервової системи.

Головним елементом для синтезу тиреоїдних гормонів є йод, який у вигляді йодиду надходить до організму з водою, їжею, повітрям, всмоктується в кров і накопичується в щитовидній залозі. Крім щитовидної залози, йод концентрується в легенях, слинних залозах, печінці, плаценті. Хоча концентрація в них йоду в декілька тисяч разів менша, ніж у щитовидній залозі, цей факт необхідно враховувати при попаданні великих доз радіонуклідів йоду в організм.

Гормонам щитовидної залози надається головна роль у діяльності нервової, серцево-судинної, шлунково-кишкової систем, інших залоз ендокринної системи, у тому числі статевих, у регуляції найважливіших метаболічних процесів. Тиреоїдні гормони підвищують потребу тканин у кисні, беруть участь в утворенні високоенергетичних хімічних сполук, що містять фосфор, підвищують синтез білків, стимулюють процеси росту. Під їхнім контролем відбувається фізичний і психічний розвиток плоду, диференціація його тканин, зокрема кістково-м'язової, нервової системи та ін.

## **РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ**

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на рак щитовидної залози (РЩЗ), особливо у дітей. В Україні захворюваність на РЩЗ складає 4 випадки на 100 тисяч населення, але захворюваність на РЩЗ у різних регіонах неоднорідна.

На частку раку припадає 3-5% від усіх захворювань залози. У районах поширення ендемічного зобу рак щитовидної залози зустрічається в 3-10 разів частіше, ніж у тих районах, де зоб зустрічається рідко. В етіології цього захворювання відіграють роль такі чинники, як зниження функції щитовидної залози та підвищення тиреотропної функції гіпофіза. Сприяє розвитку раку щитовидної залози опромінення шиї (залози), особливо в дитячому віці, вплив канцерогенних речовин і ряд інших чинників. Важливим є питання взаємовідносин раку щитовидної залози з різноманітними формами доброякісних захворювань.

Іонізуюче випромінювання впливає на злоякісне переродження щитовидної залози двома шляхами: первинне порушення ДНК, що сприяє злоякісному росту тканин; зниження функціональної активності залози, виникнення її недостатності, тривала стимуляція виділення тиреотропіну й автономна гіперплазія тиреоїдної тканини з утворенням вузла і його трансформації в рак. Більшість радіаційно-індукованих пухлин щитовидної залози складає папілярний рак. Він характеризується низькою швидкістю росту, відсутністю клінічних проявів протягом тривалого часу. Однотипність гістологічної структури раку щитовидної залози у раніше опромінених осіб є доказом ролі радіогенного чинника в тиреоїдному канцерогенезі. Період між опроміненням і виникненням перших ознак пухлини складає 5-10 років. Тривалість періоду, протягом якого високий ризик виникнення радіогеного раку щитовидної залози, може складати до 50 років. Найбільш високий ризик через 10-15 років після опромінення.

Рак щитовидної залози, що утворився з парафолікулярних С-клітин (медулярний рак) може передаватися спадково по аутосомно-домінантному типу з високим рівнем пенетрантності і виникати при синдромі множинної ендокринної неоплазії (МЕН 2) та без інших ендокринних захворювань. Майже в 70% спостережень медулярний рак має сімейну форму. Ген сімейної форми медулярного раку відкритий у 1987 р., локалізується в центромірі 10-ї хромосоми. Встановлено участь онкогенів і пухлиносупресорних генів у виникненні раку. Онкогени є частиною генома, але, як правило, вони знаходяться в «репресованому», «неактивному» стані. Активуються під впливом мутації, делеції або хромосомної транслокації, при цьому клітини трансформуються в стан «неконтрольованого» росту.

При папілярному раку відбувається мутація RET і NTRK1 проонкогенів, що беруть участь у кодуванні рецептора тирозинкінази. Активація зазначених генів вірогідно вище в осіб у віці 4-30 років, що обумовлює частоту виникнення папілярного раку в дітей Чорнобильської зони та раніше виявлена в 60% із них активація онкогена RET. В онкогенезі щитовидної залози одночасно беруть участь декілька проонкогенів (C-мус, C-fos, Ras, RET, NTRK1) і пухлиносупресорний ген p53.

У виникненні раку щитовидної залози мають значення й інші чинники: епідермальний (EGF) та інсуліноподібний (IGF) фактори росту. У клітинах раку виявлена більша кількість EGF рецепторів, ніж у нормальних клітинах щитовидної залози.

Рак щитовидної залози вражає в основному жінок середнього і похилого віку, хоча може зустрічатися в будь-якому віці в осіб обох статей. Вузли в щитовидній залозі у дітей до статевого дозрівання майже завжди ракові.

## **КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

### **Міжнародна морфологічна класифікація.**

#### *I. Епітеліальні пухлини.*

1. Фолікулярний рак.
2. Папілярний рак.
3. Плоскоклітинний рак.
4. Недиференційований рак (анапластичний):
  - а) веретенноклітинна форма;
  - б) дрібноклітинна форма;
  - в) гігантоклітинна форма.
5. Медулярний рак.

#### *II. Неепітеліальні пухлини.*

1. Фібросаркома та інші.

#### *III. Змішані пухлини.*

1. Карциносаркома.
2. Злоякісна гемангіоендотеліома.
3. Лімфома.
4. Тератома.

#### *IV. Вторинні (метастатичні) пухлини.*

За гістологічною будовою раки щитовидної залози поділяють на високодиференційовані та недиференційовані (анапластичні), що походять з епітелію фолікулів; проміжне положення займає медулярний (С-клітинний) рак, що походить з



парафолікулярних клітин. *Диференційований рак щитовидної залози (ДРЩЗ)* зустрічається у вигляді *папілярної* та *фолікулярної* аденокарцином, характеризується повільним перебігом та відносно благоприємним прогнозом. Доля ДРЩЗ складає приблизно 5% випадків серед всієї вузлової патології щитовидної залози. Вузлові ураження ЩЗ доволі часто зустрічаються, і, в залежності від методу виявлення та віку досліджуваних, захворюваність може складати 20–50% у загальній популяції, що складає великий потік звернень до ендокринологів. Швидко зростає захворюваність на РЩЗ, частіше всього диференційований. Папілярний гістологічний тип складає біля 80% всіх випадків раку.

В останні роки покращилися діагностичні та терапевтичні можливості (чутливі методики визначення рівня тиреоглобуліну (ТГ) в сироватці крові, УЗД шиї, рекомбінантний людський ТТГ (рлТТГ)), що дозволяє виконувати менш інвазивні і комфортні для пацієнтів процедури.

## **ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Папілярна аденокарцинома** є найбільш поширеним РЩЗ (25-80%). Мікроскопічно дана форма характеризується будовою тканини пухлини у вигляді сосочків. Крім сосочкових структур характерними ознаками папілярного раку вважаються псамомні тільця і кальцифікати. Важливою особливістю папілярних раків є частий багаточисельний ріст - до 20-80% випадків. Розділяють кілька гістологічних варіантів папілярної аденокарциноми.

За даними деяких авторів класифікація диференційованого РЩЗ повинна враховувати не тільки морфологію, а й біологічну «поведінку» пухлини: «чисті» або солідні (50%), папілярно-фолікулярні або змішані (11%) та мікрокарциноми окультні склерозуючі (6%). Також ділять папілярні раки на варіанти низького та високого ступеня злоякісності, останні становлять близько 16 - 27% випадків. Для високозлоякісних форм папілярного раку характерні атипія ядер (плеоморфізм, гіперхромазія), ангіоінвазія, поля некрозу.

Виділяють «*висококлітинний*» *варіант* папілярного РЩЗ (*tall-cell*). Цю форму відрізняють клітини, висота яких приблизно вдвічі більше ширини, характерні також еозинофілія цитоплазми, гіперхромазія ядер. Висококлітинний варіант папілярного раку за даними більшості авторів відрізняється агресивним перебігом, питома вага його серед папілярних пухлин складає 3,0 - 10,4%.

Описано «*колонно-клітинний*» (*columnar cell*) варіант папілярного РЩЗ. «Колонно-клітинна» карцинома має такі морфологічні особливості: ділянки папілярної будови чергуються з солідними, мікрофолікулярними і кріброзними полями; фолікули довгої форми, утворюють паралельні ряди; клітини також мають видовжену форму; позитивна

імуногістохімічна реакція на цитокератин. Ця форма РЩЗ за даними більшості дослідників відрізняється ще більш агресивним перебігом, частота її складає близько 0,1%.

Описаний ще один рідкісний різновид новоутворень ЩЗ - *гіалінізуючі трабекулярні пухлини* (доброякісні та злоякісні). Злоякісні гіалінізуючі трабекулярні пухлини вважаються варіантом папілярного раку, оскільки в них часто виявляються пошкодження протоонкогена RET/PTC1 - цей генетичний дефект часто розглядається в якості основної причини папілярного раку. Питома вага «звичайного» варіанту папілярного раку складає 70%, інкапсульований варіант зустрічається в 10% спостережень, частота «фолікулярного» (папілярно-фолікулярного або змішаного) варіанту становить 10%, tall cell (висококлітинної) форми - 4%, дифузного склерозуючого варіанту - 3%, оксифільних (В-клітинного) - 2%, інших (columnar cell - колонно-клітинний, світлоклітинний, острівковий, трабекулярний, ліпоматозний) - 1% випадків.

### **ФОЛІКУЛЯРНИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Фолікулярна аденокарцинома** займає друге місце по частоті серед злоякісних пухлин ЩЗ (13-40%). Ця пухлина складається з структур, подібних до нормального тиреоїдного епітелію, а також аденоми ЩЗ, що нерідко утруднює диференціальну діагностику доброякісних і злоякісних фолікулярних новотворів. Відмінними гістологічними ознаками фолікулярного раку вважають інвазію капсули пухлини і судин, вогнища некрозів, атипію ядер, деякі особливості гістоархітектоніки - трабекулярну і солідну будову. Фолікулярні раки поділяються на *інкапсульовані, інвазивні та ангіоінвазивні* варіанти. Існує також поділ фолікулярних раків за ступенем диференціювання.

Крім того, диференційовані РЩЗ ділять за походженням на *А-клітинні* і *В-клітинні* (або Гюртля-клітинні, оксифільноклітинні). В-клітини (онкоцити, клітини Ашкеназі-Гюртля) мають полігональну форму, великі розміри і оксифільну цитоплазму. Часто їх розглядають як змінені фолікулярні клітини, що підтверджується спостереженнями продукції тиреоглобуліну В-клітинними новоутвореннями. РЩЗ з клітин Ашкеназі-Гюртля (В-клітинний) за своєю будовою та клінічним перебігом близький до фолікулярного раку, але більш агресивний. Гістологічною відзнакою В-клітинного раку від фолікулярної форми вважається висока (75% і вище) питома вага оксифільних клітин у пухлині. Частота Гюртля-клітинного раку становить 0,1 - 11,0% серед епітеліальних злоякісних пухлин ЩЗ і близько 1/3 серед фолікулярних раків. Середній вік хворих на момент виявлення пухлини становить близько 55,5 років, співвідношення чоловіків і жінок дорівнює 1: 2 - 2,5.

Описана *острівкова карцинома (insular carcinoma)*, яку відносять до низькодиференційованих варіантів РЩЗ. Острівкова карцинома характеризується особливою будовою: дрібні і однорідні пухлинні клітини формують скупчення (острівці, гнізда), оточені

фіброзною тканиною, полями некрозу і мікрофолікулами. За своєю гістоархітектонікою дана форма РЩЗ нагадує острівці підшлункової залози. Ця пухлина відрізняється агресивним перебігом і несприятливим прогнозом в порівнянні з диференційованими формами РЩЗ. Для неї характерно інвазія судин і вихід за межі залози, виникнення на тлі інших форм РЩЗ. Питома вага острівкової карциноми серед раків ЩЗ становить 1,8%, середній вік хворих дорівнює 32 роки. Метастази зустрічаються не менш ніж у половини хворих. Одні автори відносять острівкову карциному до папілярних раків, інші - до фолікулярних.

## **СИНДРОМИ МНОЖИННИХ ЕНДОКРИННИХ НЕОПЛАЗІЙ в складі з високодиференційованим РЩЗ**

Виділяють *спадкові синдроми*, до складу яких входять високодиференційовані РЩЗ.

Одним з таких захворювань є *синдром Гарднера*. До його складу входять різні пухлини сполучнотканинного походження (фіброми, остеоми, десмоїд), поліпоз товстої кишки, папілярний РЩЗ, раки панкреато-дуоденальної зони, пухлини надниркових залоз, атероми. Дуже рідко РЩЗ у складі синдрому Гарднера має фолікулярну будову. Шлях передачі аутосомно-домінантний, етіологія захворювання за даними досліджень пов'язана з мутацією APC-гена в 5 хромосомі.

*Синдром Турко (Turcot `s syndrome)* включає поліпи товстої кишки, пухлини головного мозку, папілярний РЩЗ. Етіологія захворювання також пов'язана з мутацією APC-гена.

*Хвороба Каудена (Cowden `s disease)* або множинні гамартоми спадковий синдром, до складу якого можуть входити фолікулярні пухлини ЩЗ. При цьому захворюванні спостерігаються різні пухлини - рак і фіброаденоматоз молочних залоз, рак товстої кишки, аденоми і раки ЩЗ, а також папіломатоз губ і слизової оболонки рота, кісти печінки і кісток, ліпоми, поліпи і менінгеоми. Шлях передачі аутосомно-домінантний, можливою причиною вважаються мутації гена-супресора пухлин PTEN.

*Синдром множинних ендокринних неоплазій I типу (МЕН I, синдром Вермера)* включає наявність фолікулярних аденом ЩЗ, аденом паращитовидних залоз і гіпофіза, пухлини острівкового апарату підшлункової залози. Характеризується дефектом у 11 (11q13) хромосомі.

У 1985 р. описано *комплекс Карні (Carney `s complex)*, який включає пухлини кори надниркових залоз з синдромом Кушинга, лентіго і ефеліди, блакитні невуси шкіри і слизових оболонок, міксоми шкіри і серця, шванноми, СТГ-продукуючі аденоми гіпофіза, сертоліоми тестікул, пухлини ЩЗ, протокові аденоми і фіброаденоми молочних залоз. Шлях передачі аутосомно-домінантний, дефект при цьому синдромі ймовірно локалізується в 2-й (2p16) хромосомі.

Зустрічаються описання папілярного РЩЗ у складі *синдрому Аллагіле (Allagile syndrome)*, до складу якого входять холестаза новонароджених, вади розвитку легені і дужок хребців, очні аномалії і гепатоцелюлярний рак.

### **МЕДУЛЯРНИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Медулярний рак** (0,8-10% серед РЩЗ) - цей різновид карциноми ЩЗ розвивається з С-клітин ЩЗ (парафолікулярних), які виробляють кальцитонін, це було вперше встановлено Є. Williams в 1966 р. С-клітини є похідними нейроектодерми і, мабуть, мігрують в ембріогенезі в ЩЗ з нервового гребінця. Основна маса парафолікулярних клітин розташована у верхніх половинах часток ЩЗ. Для медулярного раку характерна солідна будова з наявністю амілоїдозу стромі і внутрішньоклітинних включень амілоїду, секреторних гранул. Ця пухлина відноситься до групи нейроектодермальних пухлин APUD-системи, які можуть бути виявлені за допомогою забарвлення з сріблом за Грімеліусом. Медулярний рак може протікати у вигляді двох форм - спорадичної і сімейної. У свою чергу, сімейні форми можуть бути представлені трьома варіантами - медулярними карциномами у складі синдромів множинної ендокринної неоплазії (МЕН) Іа і Іб типів і власне сімейним медулярним раком (FMTC - familial medullary thyroid carcinoma).

Сімейні форми захворювання відзначаються приблизно у 10 - 50% хворих на медулярний РЩЗ. З урахуванням того, що ця пухлина може бути одним з компонентів синдромів множинної ендокринної неоплазії (МЕН), при виявленні медулярного РЩЗ завжди необхідно проводити цілеспрямований пошук інших новоутворень нейроендокринного походження. Найбільш сприятливий прогноз притаманний медулярному РЩЗ у складі синдрому Сіпла (МЕН 2а), найгірший прогноз - у хворих з синдромом МЕН 2б, проміжне положення посідає спорадичний медулярний рак.

С-клітинні пухлини виробляють тиреокальцитонін та низку інших біологічно активних субстанцій. Незважаючи на особливості гістогенезу, клітини медулярного РЩЗ здатні, за деякими даними, продукувати тиреоглобулін. Існування доброякісних С-клітинних пухлин в даний час заперечується, а при виявленні іноді С-клітинної гіперплазії її розглядають як медулярний рак.

### **СИНДРОМИ МНОЖИННИХ ЕНДОКРИННИХ НЕОПЛАЗІЙ в складі з медулярним РЩЗ**

**Синдром множинних ендокринних неоплазій 2А типу (синдром Сіпла)** представлений поєднанням МРЩЗ, феохромоцитомі і гіперпаратіреозу (ГПТ). Середній вік розвитку МРЩЗ при МЕН-2А варіює залежно від методу, який використовувався для діагностики. Визначення рівня кальцитоніну в тесті стимуляції з пентагастріном є

найчутливішим методом діагностики патології С-клітин. При клінічному обстеженні пацієнтів, у яких при генетичному скринінгу була виявлена мутація RET-протоонкогена, у віці до 10 років МРЩЗ виявляється рідко. Захворюваність збільшується з віком і до 13 років складає 25%, а до 70 років 70%. Тест з пентагастріном при обстеженні осіб, відібраних при генетичному скринінгу, виявляється позитивним приблизно в 20% випадків у віці 10 років, в 50% випадків в 13 років, в 65% випадків в 20 років і в 95% випадків у віці 30 років. В даний час генетичне тестування проводиться до 6-річного віку всім особам, що входять до групи ризику.

Феохромоцитома зустрічається приблизно у 10-60% носіїв гена МЕН-2А з частотою, яка залежить від варіанту мутації, і, як правило, діагностується у віці після 10 років. Якщо феохромоцитома виявляється у члена сім'ї, в якій була виявлена мутація RET-протоонкогена, захворювання класифікується як синдром МЕН-2А. При проспективному обстеженні членів цих сімей, діагноз феохромоцитомі незмінно встановлюється після виявлення С-клітинної патології.

Практично всі феохромоцитомі розташовані в надниркових і лише в окремих випадках виявляються ретроперітонеально (походять з екстраадrenalової хромафінної тканини: симпатичні і парааортальні ганглії, орган Цукеркандля<sup>1</sup> і т.д.). В 50% випадків – феохромоцитомі двосторонні, але ураження другого наднирника часто розвивається лише через декілька років. При гістологічному дослідженні може бути виявлена пухлинна прогресія від гіперплазії клітин мозкової речовини до феохромоцитомі, яка практично завжди є доброякісною.

Клінічна симптоматика (психічна нестійкість, головні болі, пітливість, відчуття страху) може значно варіювати. Артеріальна гіпертензія на ранній стадії, як правило, відсутня. Проте, необхідне активне скринінгове обстеження з метою виявлення феохромоцитомі, яке має на увазі визначення добової екскреції метанефрінів і норметанефрінів з сечею. Якщо це дослідження виявляє гіперпродукцію катехоламінів, при сцинтиграфії з <sup>123</sup>I-мета-йодбензилгуанідином (МІВГ) можна знайти посилене захоплення радіофармпрепарату одним або обома наднирниками. На ранній стадії процесу, УЗД, КТ або МРТ в наднирниках можуть не виявити.

Гіперпаратіреоз зустрічається в 10-25% випадків синдрому МЕН-2А, асоційований з мутацією в локусі 634 і, як правило, розвивається в третій декаді життя. Часто йдеться про гіперплазію паращитовидних залоз і одній або двох аденомах у осіб старшого віку. Гіперпаратіреоз розвивається поволі, частіше протікає відносно м'яко. Скринінгове

---

<sup>1</sup> Поперековий аортальний параганглії (орган Цукеркандля) є в ранньому дитячому віці найбільш великим утворенням хромафінної тканини по ходу черевної аорти. У дорослої людини відбувається його редукція та він зменшується в розмірах до 8-20 мм.

дослідження для виявлення гіперпаратіреозу має на увазі визначення рівня іонізованого кальцію і паратгормону-1-84 (інтактний паратгормон) один раз в рік.

У деяких сім'ях з МЕН-2А зустрічаються папульозні елементи на шкірі верхньої ділянки спини, які характеризуються свербіжом, пігментацією та болючістю. Ці зміни є однією з форм шкірного ліхеноїдного амілоїдозу. В декількох сім'ях з МЕН-2А описана хвороба Гіршпрунга.

**Синдром множинних ендокринних неоплазій 2В типу (синдром Горліна)** проявляється поєднанням МРЦЗ, феохромоцитом, гангліонейроматозу, марфаноїдних змін і патології скелета. Гіперпаратіреоз при цьому синдромі практично ніколи не спостерігається. МРЦЗ при МЕН-2В тече значно агресивніше, ніж при МЕН-2А. Він розвивається в молодшому віці, як правило, до 10 років, при цьому часто виявляється проростання капсули щитовидної залози, а також регіонарні і віддалені метастази.

Феохромоцитома розвивається відносно рано, приблизно у половини пацієнтів з МЕН-2В, і часто є двосторонньою. Гангліонейроматоз виявляється невриномами слизових, які виявляються на дистальній частині язика, на потовщених губах, впродовж травного і уrogenітального тракту. Можуть виникати шлунково-кишкові розлади, такі як кишкові спазми, запори і діарея. Часто розвивається гіпертрофія роговічних нервів.

Марфаноїдні зміни включають довгі тонкі кінцівки, змінене відношення довжини верхньої і нижньої частин тулуба, а також слабкість зв'язкового апарату. Патологія скелета зустрічається часто і виявляється вивихом кульшових суглобів, деформацією грудної клітки і характерними рисами обличчя.

#### **Сімейна форма медулярного раку щитовидної залози.**

У багатьох сім'ях єдиним проявом мутації RET-протоонкогена є МРЦЗ. Клінічно СМРЦЗ маніфестує в старшому віці і при мутаціях в екзонах 13 і 14 має відносно сприятливіший прогноз, в порівнянні з МРЦЗ при МЕН-2А.

Залишається остаточно невиясненим, є МРЦЗ самостійним захворюванням або йдеться про варіант синдрому МЕН-2А, при якому особливості генотипа обумовлюють затримку маніфестації інших його компонентів.

### **НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Недиференційований рак** (3,7-26% серед РЦЗ) поділяється на великоклітинний (гігантоклітинний і веретенноклітинний), дрібноклітинний, поліморфноклітинний варіанти. На недиференційований РЦЗ на відміну від інших форм частіше хворіють особи похилого віку - 60 - 70 років і старші. Крупноклітинні варіанти зустрічаються частіше в більш старшій віковій групі і у чоловіків, а дрібноклітинні - у молодому віці і у жінок. У багатьох хворих (до 30 - 76% і більше) анапластичний рак виникає на тлі тривало існуючого зоба.

Недиференційований РЩЗ вважається найбільш злоякісною пухлиною у людини і відрізняється вкрай агресивним перебігом з несприятливим прогнозом.

### **ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Плоскоклітинний РЩЗ** зустрічається дуже рідко. Частота його не перевищує 1% серед РЩЗ. Походження плоскоклітинного раку ЩЗ з'ясовано не остаточно. Прийнято вважати, що він з'являється в результаті метаплазії фолікулярного епітелію - про це говорять випадки виявлення осередків плоскоклітинного раку на тлі диференційованих аденокарцином ЩЗ. За клінічним перебігом плоскоклітинний РЩЗ наближається до анапластичної карциноми, тобто протікає вкрай агресивно. При виявленні даної форми РЩЗ завжди необхідно довести первинність її походження, оскільки в ряді випадків це можуть бути метастази інших пухлин або бронхіогенний рак.

### **НЕЕПІТЕЛІАЛЬНІ ПУХЛИНИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Ще рідше (близько 0,1 - 0,2%) зустрічаються злоякісні пухлини ЩЗ *сполучнотканинного походження*. Клінічний перебіг і прогноз при цих захворюваннях також близькі до таких при анапластичному раці. Серед сполучнотканинних і змішаних пухлин найбільш часто зустрічаються фібросаркома і гемангіоендотеліома.

Надзвичайно рідко виявляється *світлоклітинний РЩЗ*, який за будовою нагадує аденокарциному нирки. Частота світлоклітинного раку серед злоякісних пухлин ЩЗ становить близько 0,18%. Гістогенетичне походження цієї пухлини залишається не зовсім зрозумілим - світлоклітинний РЩЗ включають в групи як фолікулярних, так і папілярних пухлин, а іноді розглядають як похідне плюрипотентної ектодерми.

**Лімфоми ЩЗ** в основному розглядаються як обмежене ураження при системному процесі, хоча не виключається і первинне ураження ЩЗ. Їх питома вага серед злоякісних пухлин ЩЗ становить 0,1 - 5,0%. Ці пухлини мало вивчені. Абсолютну більшість лімфом складають дифузні крупноклітинні і гістіоцитарні, В-клітинні форми. Середній вік хворих на момент діагностики складає 58-70 років, співвідношення чоловіків і жінок 1:1,8-6. Лімфоми відрізняються агресивним перебігом, що наближається до дрібноклітинного недиференційованого і плоскоклітинного раків ЩЗ.

### **Міжнародна класифікація за системою TNM (коди МКХ-X-C73).**

T – первинна пухлина

Примітка: кожна T-категорія може бути поділена: а) солітарна пухлина, б) множинні пухлини (класифікується найбільша)

T<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини

T<sub>0</sub> – первинна пухлина не визначається

T<sub>1</sub> – пухлина 2см, чи менше у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитовидної залози

T<sub>2</sub> – пухлина розміром більше 2 см, але до 4см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитовидної залози

T<sub>3</sub> – пухлина більше 4см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитовидної залози чи пухлина будь-якого розміру з мінімальним розповсюдженням за межі залози (наприклад, грудинно-щитовидний м'яз чи м'які тканини навколо щитовидної залози)

T<sub>4a</sub> – пухлина будь-яких розмірів з розповсюдженням за межі капсули щитовидної залози та проростає в підшкірні м'які тканини, гортань, трахею, стравохід чи зворотний нерв гортані

T<sub>4b</sub> – пухлина розповсюджується на передвертебральний простір, охоплює сонну артерію чи розповсюджується на структури середостіння

Всі анапластичні карциноми оцінюються як пухлини T<sub>4</sub>.

T<sub>4a</sub> – анапластична карцинома в середині щитовидної залози, яку можна хірургічно видалити

T<sub>4b</sub> - анапластична карцинома, що розповсюджується за межі щитовидної залози, яку неможливо оперативно видалити

N - регіонарні лімфатичні вузли (центральні та латеральні шийні, також лімфовузли верхнього середостіння)

N<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів

N<sub>0</sub> – немає ознак ураження регіонарних лімфовузлів

N<sub>1</sub> – метастази в регіонарних лімфатичних вузлах

N<sub>1a</sub> – метастази в лімфатичні вузли до рівня IV(претрахеальні, паратрахеальні та передгортанні)

N<sub>1b</sub> – однобічні, двобічні чи контрлатеральні метастази в шийні чи лімфатичні вузли верхнього середостіння

M – віддалені метастази

M<sub>x</sub> – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів

M<sub>0</sub> – немає ознак віддалених метастазів

M<sub>1</sub> – є віддалені метастази

Патоморфологічна класифікація pTNM:

Категорії pT, pN, pM відповідають категоріям T, N та M.

pN<sub>0</sub> - матеріал для гістологічного дослідження після селективної шийної регіонарної лімфаденектомії повинен включати не менше 6 лімфатичних вузлів.



Гістопатологічна градація:

Gx - ступінь диференціації пухлини не може бути визначений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – проміжний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 - недиференційована пухлина

**Групування за стадіями (папілярний чи фолікулярний рак)**

| <b>До 45 років</b>        |            |              |    |
|---------------------------|------------|--------------|----|
| Стадія I                  | будь-яке T | будь-яке N   | M0 |
| Стадія II                 | будь-яке T | будь-яке N   | M1 |
| <b>45 років та старші</b> |            |              |    |
| Стадія I                  | T1         | N0           | M0 |
| Стадія II                 | T2         | N0           | M0 |
| Стадія III                | T3         | N0           | M0 |
|                           | T1, T2, T3 | N1a          | M0 |
| Стадія IVA                | T4a        | N0, N1a, N1b | M0 |
|                           | T1, T2, T3 | N1b          | M0 |
| Стадія IVB                | T4b        | будь-яке N   | M0 |
| Стадія IVC                | будь-яке T | будь-яке N   | M1 |

**Групування за стадіями (медулярний рак)**

|            |            |              |    |
|------------|------------|--------------|----|
| Стадія I   | T1         | N0           | M0 |
| Стадія II  | T2         | N0           | M0 |
| Стадія III | T3         | N0           | M0 |
|            | T1, T2, T3 | N1a          | M0 |
| Стадія IVA | T4a        | N0, N1a, N1b | M0 |
|            | T1, T2, T3 | N1b          | M0 |
| Стадія IVB | T4b        | будь-яке N   | M0 |
| Стадія IVC | будь-яке T | будь-яке N   | M1 |

**Групування за стадіями (недиференційований рак)\***

\*Всі випадки належать до стадії IV

|            |            |            |    |
|------------|------------|------------|----|
| Стадія IVA | T4a        | будь-яке N | M0 |
| Стадія IVB | T4b        | будь-яке N | M0 |
| Стадія IVC | будь-яке T | будь-яке N | M1 |

**КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Клінічна картина раку щитовидної залози** визначається станом залози, характером росту й поширеністю пухлини, залежить від гістологічної структури пухлини, загального стану та віку хворих, наявності метастазів.

Основний місцевий симптом — збільшення залози або поява в ній більш щільної ділянки, іноді у вигляді пухлинного вузла. Одні вузли мають чіткі межі, гладку поверхню, інші — неправильну форму, нечіткі межі. При дифузній формі майже завжди змінюється конфігурація щитовидної залози, що відрізняє раковий процес від тиреоїдита Хашимото, при якому залоза зберігає свою форму. Темп росту пухлини має вирішальне значення в перебігу хвороби. При бурхливому темпі росту пухлини хворі, як правило, гинуть незалежно від методу лікування.

Функція залози порушується рідко; у 3-5% хворих вона підвищується в різній мірі, аж до тяжкого тиреотоксикозу в поодиноких випадках.

Осиплість голосу, зумовлена проростанням пухлини в зворотні нерви, дисфагія та кровохаркання є пізніми ознаками раку щитовидної залози, що свідчать звичайно про неможливість радикального видалення пухлини.

Метастазування тиреоїдного раку відбувається лімфатичним, гематогенним та лімфо-гематогенним шляхами. Найбільш часто відзначається лімфогенне метастазування в лімфатичні вузли шиї, середостіння, надключичні та підключичні. Іноді метастази рака щитовидної залози виявляються в лімфатичних вузлах пахвової ділянки.

Для раку щитовидної залози характерно регіонарне метастазування в лімфовузли по ходу внутрішньої яремної вени (верхні, середні, нижні), загрудинні, паратрахеальні, а також у лімфатичні вузли по ходу додаткового нерва та гілок поверхневої артерії шиї. Врахування цих даних має важливе значення при виконанні радикальної операції.

Гематогенні метастази частіше всього виникають у легенях, кістках, печінці, проте можуть бути й в інших органах (нирці, серці, шкірі). Метастази в легенях і кістках можуть з'явитися через декілька років після видалення основного пухлинного вогнища.

У зв'язку з особливостями клінічного перебігу раку щитовидної залози виділяють 4 форми: *струмоподібну, тиреоїдитоподібну, приховану та псевдозапальну*.

При *струмоподібній* формі раку щитовидна залоза збільшена, щільна, характеризується нерівномірним збільшенням. Метастази в регіонарних лімфовузлах з'являються значно пізніше зазначених ознак.

*Тиреоїдитоподібна* форма за клінічним перебігом дуже схожа з хронічним тиреоїдитом Хашимото та Ріделя. Нерідко проявляється обтураційним синдромом.

При *прихованій* формі раку ріст первинної пухлини не виражений. Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах виявляються раніш, ніж первинна пухлина.

*Псевдозапальна* форма зустрічається рідко. У результаті розпаду пухлини порушується загальний стан хворого, підвищується температура, виникає гіперемія шкіри, ущільнення тканин на передній поверхні шиї в ділянці щитовидної залози, біль. При цій формі рак щитовидної залози нагадує клініку гострого тиреоїдита.

## **ДІАГНОСТИКА РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Діагностика раку щитовидної залози** є складною внаслідок різноманітної клінічної картини, наявності прихованих форм, розвитку раку на фоні попереднього довгостроково існуючого зоба, а також відсутності патогномонічних ознак у початкових стадіях захворювання.

Розпізнавання раку, що розвився в незмінній щитовидній залозі, особливо у людей старших 40 років, дещо легше. І все ж, незважаючи на відсутність патогномонічних клінічних ознак для своєчасної діагностики раку щитовидної залози, сукупність клінічних симптомів дає достатньо інформації для передбачуваного діагнозу й у той же час зумовлює необхідність широкого використання додаткових методів дослідження, серед яких найбільш важливі – цитологічне, ультрасонографічне, радіоізотопне та рентгенологічне дослідження.

Важливе значення при розпізнаванні прихованої форми раку щитовидної залози має також цитологічний метод шляхом дослідження пунктатів із збільшених лімфатичних вузлів на шиї.

Вузли ЩЗ є не якимось одним захворюванням, а є клінічною маніфестацією різної патології цього органу. Вони можуть з'являтися в незмінній ЩЗ або на тлі дифузного зоба, можуть бути поодинокими або множинними. Кожен з вузлів в багатовузловому зобі може стати клінічно значущим за показниками зростання, розміру і функціональних характеристик. Ризик наявності раку однаковий для солітарних "холодних" вузлів і багатовузлового зоба. Вузли непухлинної природи можна виявити у пацієнтів із зобом, а також при запальних та аутоімунних захворюваннях. Метою діагностики при вузловому зобі є диференціювання доброякісної та злоякісної патології (рис. 1).

### **УЗД та сцинтиграфія шиї**

На сьогоднішній день УЗД є найбільш точним методом візуалізації вузлів ЩЗ, тому воно показане при будь-якому виявленому при пальпації вузловому новоуворенні. УЗД дозволяє точно визначити розміри і структуру як найбільшого вузла, так і інших непальпуючих вузлів, що особливо важливо при багатовузловому зобі. УЗД необхідно для прицільної тонкоіголкової аспіраційної біопсії (ТАБ). Крім того, при УЗД шиї можуть бути виявлені підозрілі на метастатичні лімфатичні вузли. До ехографічних ознак злоякісних пухлин ЩЗ можна віднести гіпоехогенність, мікрокальцинати, відсутність периферичного "хало" - сигналу, нечіткі межі, внутрішньодулярна гіперваскуляція і регіонарна лімфаденопатія.

Поєднання цих ехографічних ознак підвищує ймовірність злоякісного характеру вузлового новоутворення. Хоча широке застосування УЗД і обмежило використання тиреоїдної сцинтиграфії, але ця методика корисна для підтвердження функціональної природи вузла ЩЗ при низьких або невизначених значеннях ТТГ у сироватці крові, оскільки вона часто демонструє наявність автономно функціонуючих вузлів.

### Вузлові утворення щитовидної залози

*Обстеження пацієнтів з вузловим зобом*

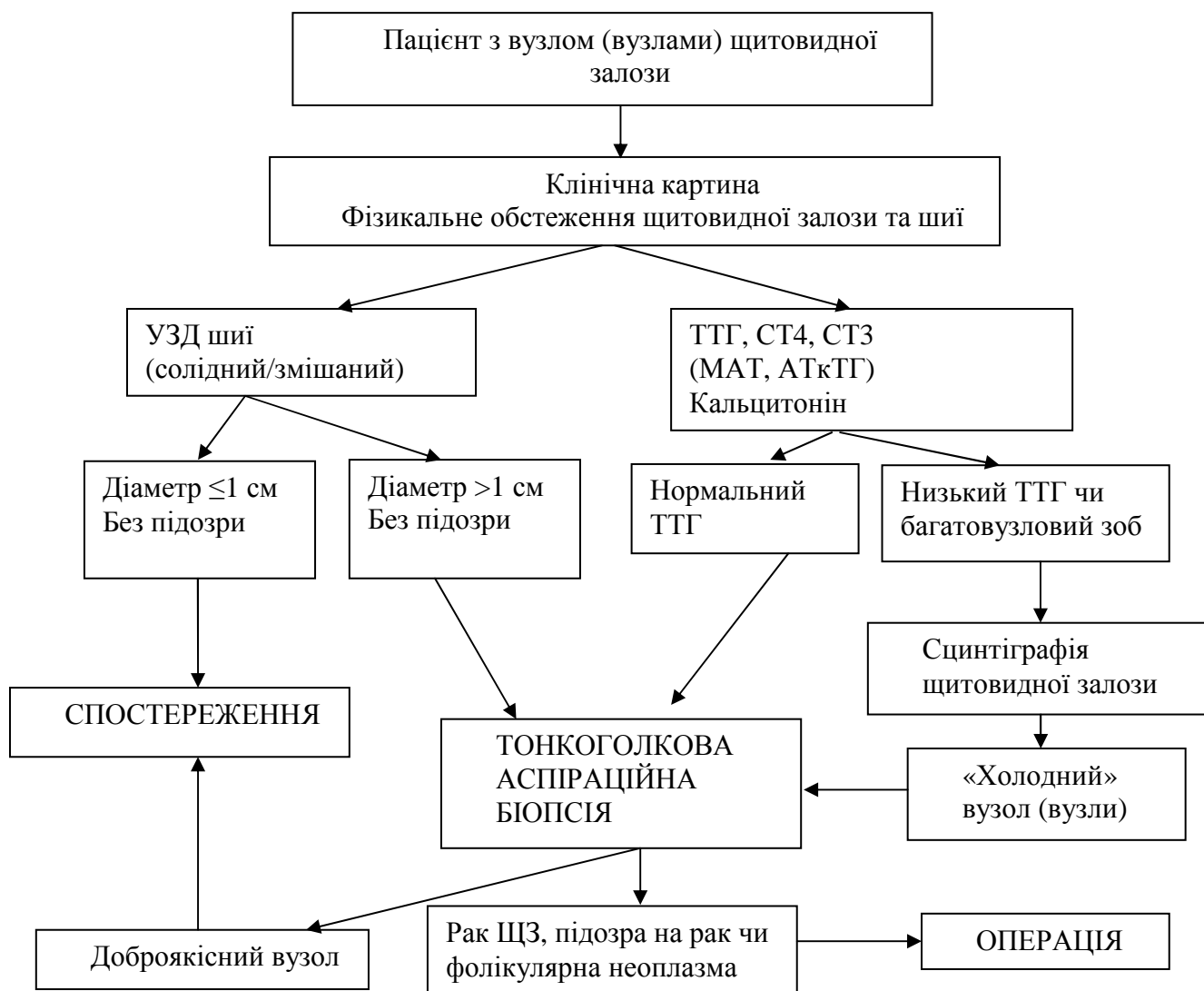


Рис. 1. Тактика обстеження пацієнтів з вузловим зобом.

### Тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТАБ)

Будь-який солітарний вузол ЩЗ ( $\geq 1$  см) повинен бути досліджений цитологічно за винятком "гарячих" вузлів на тлі пригніченого рівня ТТГ. Утворення меншого розміру ( $<1$ см) з дуже низькою ймовірністю набувають клінічне значення, навіть якщо вони злоякісні. Тому їх пункція показана тільки при наявності підозрілих ехографічних ознак (солідні гіпоехогенні з мікрокальцинатами) або несприятливих даних анамнезу. У разі багатовузлового зоба ТАБ під контролем УЗД повинні піддаватися вузли найбільшого

розміру. ТАБ є "золотим стандартом" диференціальної діагностики при вузловому зобі. У випадках отримання неінформативних мазків та даних про фолікулярну неоплазію необхідним є термінове інтраопераційне гістологічне дослідження з вирішенням питання про об'єм оперативного втручання.

## **ЛІКУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

### **ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ**

Мінімальним об'ємом хірургічного втручання у випадку диференційованого раку щитовидної залози (ДРЦЗ) є тотальна (або субтотальна) тиреоїдектомія з дисекцією центральної клітковини шиї. Показаннями до тотальної тиреоїдектомії є наявність вузла  $\geq 1$  см, або не дивлячись на розмір і гістологічний варіант (папілярний або фолікулярний) при метастатичному, мультифокальному або сімейному ДРЦЗ. Субтотальна тиреоїдектомія використовується у випадку уніфокального ДРЦЗ, розмірів пухлини до 1 см, без інвазії за межі тканини щитовидної залози і сприятливого гістологічного варіанту (класичний папілярний або фолікулярний варіант папілярного або мінімально інвазивний фолікулярний).

В залежності від поширеності інвазії РЦЗ, хірургічна стратегія може варіювати від "вікончатої" резекції трахеї до комплексних ларинготрахеальних і езофагеальних резекцій. Виділяють декілька підходів:

1. Максимально радикальна операція з резекцією і видаленням оточуючих пухлину тканин, верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів;
2. Обмежені резекції зі збереженням найважливіших анатомічних структур шиї та середостіння і проведенням в подальшому терапії радіоактивним йодом.
3. Паліативні резекції, при яких залишається значна частина пухлинної тканини і виконується трахеостомія, в ряді випадків - гастростомія.

У дітей і підлітків вибір обсягу хірургічного втручання повинен бути таким же, як і у дорослих.

Виділяють кілька класифікацій варіантів лімфаденектомії при раках голови і шиї. Martin H. (1951):

- 1) Радикальна (операція Крайля) - видалення лімфатичної тканини від краю нижньої щелепи до ключиці, від середньої лінії шиї до краю *m.trapezius*. У блок тканин, що видаляються, включаються *m.sternocleidomastoideus* і *m.omochoideus*, внутрішня яремна вена, підщелепна залоза;
- 2) Часткова (парціальна) - видалення лімфатичної тканини на будь-якій обмеженій ділянці шиї;
- 3) Білатеральна (двостороння),
- 4) Шийна дисекція з видаленням первинного вогнища пухлини;

5) Профілактична.

Spigo R. (1994) класифікує шийні лімфаденектомії за кількістю видаляємих груп (рівнів) лімфатичних вузлів:

1. Радикальна - видалення вузлів чотирьох - п'яти рівнів. У даному варіанті дисекція може бути традиційною (операція Крайля), модифікованою, розширеною, модифікованою та розширеною;

2. Селективна - видалення трьох рівнів лімфатичних вузлів. Цей варіант включає в себе наступні різновиди дисекції: надлопатково-під'язикову, югулярну та інші;

3. Обмежена - видалення до двох рівнів лімфатичних вузлів. Можливі медіастінальні, паратрахеальні й інші варіанти з видаленням однієї групи вузлів.

E. Bocca (1984), S. Aryan (1986), R. Byers (1991) виділяють чотири варіанти шийної дисекції при раках голови і шиї:

1. Радикальна (стандартна) - крім клітковини з лімфатичними вузлами видаляються ківальний м'яз, внутрішня яремна вена, підщелепна залоза і додатковий нерв;

2. Модифікована - разом з лімфатичними вузлами видаляються ківальний м'яз і внутрішня яремна вена;

3. Функціональна - видалення лише клітковини з лімфатичними вузлами;

4. Селективна - видалення окремих груп лімфатичних вузлів.

Класифікація A. Ballantyne (1991) включає такі види лімфаденектомій при РЦЗ:

1) Центральна - видалення лімфатичних вузлів навколо ЦЗ по ходу внутрішньої яремної вени;

2) Селективна - видалення окремих латеральних груп лімфатичних вузлів;

3) Модифікована - видалення всіх груп лімфатичних вузлів з відповідного боку шиї з збереженням додаткового нерва;

4) Радикальна - видалення всіх груп лімфатичних вузлів разом з ківальним м'язом, внутрішньої яремної веною і додатковим нервом.

J. Moley (1999) називає функціональною дисекцією видалення латеральної групи лімфатичних вузлів, розташованих по ходу судинно-нервового пучка (II - V рівні), а висічення шостого рівня (пре-і паратрахеальних) - центральною, а видалення сьомого рівня - медіастінальною центральною дисекцією.

M. Giamanco (2001) виділяє наступні види футлярно-фасціальних дисекцій при РЦЗ:

1. Селективна - а) підщелепна; б) вище рівня під'язикової кістки; в) задньо-латеральна шийна; г) латеральна, д) передня (центральна);

2. Функціональна,

3. Радикальна;

4. Модифікована - а) зі збереженням додаткового нерва, б) зі збереженням внутрішньої яремної вени; в) зі збереженням ківального м'язу;

5. Радикальна розширена.

На сьогоднішній день в більшості випадків виконується при РЩЗ модифікована шийна лімфаденектомія зі збереженням м'язів, нервів, слинних залоз і внутрішньої яремної вени. Видалення вищевказаних анатомічних утворень здійснюється зазвичай у випадках поширення на них метастазів, що мають значні розміри.

### **Хірургічні ускладнення.**

#### **1. Параліч зворотного гортанного нерва**

В залежності від розміру первинної пухлини, післяопераційний параліч зворотного гортанного нерва спостерігається рідко (<1-2% випадків). Минуща дисфункція голосу зустрічається набагато частіше і проходить спонтанно у більшості хворих протягом 1-6 міс. Після операції, навіть якщо голос не змінений, всіх пацієнтів необхідно направляти на ларингоскопію. Навіть якщо виник односторонній параліч зворотного гортанного нерва, він найчастіше добре переноситься хворими, але іноді можливий розвиток аспіраційної пневмонії з загрозою життю. Стійкий параліч зворотного гортанного нерва може знизити якість життя через зміну голосу та підвищення зусиль для фонації. Розроблена проста хірургічна техніка для лікування небезпечних випадків паралічу зворотного гортанного нерва шляхом розведення (латерелізації) паралізованих голосових зв'язок. Ці методики мають високу ефективність при малому числі ускладнень.

Методами профілактики інтраопераційного пошкодження зворотного гортанного і додаткового нервів є: інтраопераційне виділення нерва з постійним візуальним контролем за його станом, для контролю стану нерва може використовуватися інтраопераційний електрофізіологічний нейромоніторинг. Застосування профілактичних заходів дозволяє знизити ризик порушення функції гортанних нервів до досить низьких цифр - менше 1%.

#### **2. Гіпопаратиреоз**

Після тиреоїдектомії, як при трансплантації паращитовидних залоз, так і без неї, гіпокальціємія виникає в одній третині випадків і триває більше 3 місяців менше ніж у 2% хворих. Необхідно звертати увагу на симптоми гіпокальціємії, а рівень загального кальцію, поряд з іонізованим кальцієм, необхідно оцінювати на наступний день після операції і далі щодня до його стабілізації. У післяопераційному періоді таким хворим необхідно визначення рівня іонізованого кальцію. Вимірювання рівня паратгормону в сироватці крові може передбачити можливість нормалізації рівня кальцію в крові. Якщо з'являється гіпокальціємія або проявляється її симптоматика - необхідно починати лікування препаратами кальцію спільно з альфакальцидолом або іншими похідними вітаміну Д3. Для запобігання гіперкальціємії необхідний ретельний моніторинг рівня кальцію в сироватці крові.

Методами профілактики гіпопаратиреоза є: інтраопераційне дослідження рівня кальцитоніну в крові; застосування оперативних технік зі збереженням паращитовидних залоз; застосування інтраопераційної гетеротопічної комплексної аутотрансплантації тканини паращитовидної залози. Найбільш поширений метод аутотрансплантації «свіжої» паращитовидної залози при її випадковому видаленні під час оперативних втручань на щитовидній залозі. Розрізняють метод алотрансплантації паратиреоїдної тканини з наступною тривалою імуносупресивною терапією і метод алотрансплантації мікроінкапсульованої паратиреоїдної тканини, що дозволяє уникнути антигенного конфлікту без імуносупресії. Описані дані про застосування фотодинамічної візуалізації паращитовидних залоз, що дозволяє зберегти їх функцію в післяопераційному періоді.

### **Радіойодабляція**

Після хірургічного лікування зазвичай проводиться абляція з  $^{131}\text{I}$  будь-якої залишкової тканини щитовидної тканини і потенційної мікроскопічної залишкової пухлини. Ця процедура зменшує ризик локорегіонарного рецидиву і полегшує тривалий нагляд, заснований на серологічному вимірі тиреоглобуліну і діагностичному скануванні всього тіла з радіойодом (СВТ). Радіойодабляція рекомендується для всіх пацієнтів окрім дуже низького ризику (з уніфокальною пухлиною T1, <1 см за розміром, із сприятливим гістологічним варіантом, жодним екстратиреоїдальним ураженням або метастазами в лімфовузлах) (Таблиця 1). Ефективна абляція щитовидної залози вимагає адекватного стимулювання ТТГ. Метод вибору для підготовки до радіойодабляції заснований на використанні рекомбінантного людського ТТГ (рлТТГ), доки пацієнт на терапії лево-тіроксинам (L-T4). Недавнє мультицентричне проспективне дослідження продемонструвало, що ця підготовка надзвичайно ефективна і що рівень успішної абляції подібний до методу з вилученням ЛТ4. Грунтуючись на цих результатах використання рлТТГ було схвалене в Європі в лютому 2005 Європейським Медичним Агентством (ЕМЕА) і в США в грудні 2007 FDA, як підготовка до радіоабляції постхірургічної залишкової тканини щитовидної залози в хворих з ДРЩЗ без даних за метастатичну хворобу, використовуючи фіксовану дозу  $^{131}\text{I}$  3700 ГБк (100 мКи). Проте, недавнє рандомізоване проспективне дослідження показало, що у пацієнтів, підготовлених рлТТГ, нижча доза  $^{131}\text{I}$  1850 ГБк (50 мКи) однаково ефективна як 3700 ГБк (100 мКи), навіть при наявності метастазів в лімфовузлах і що також знижує радіаційне навантаження всього тіла.

Післяопераційна тиреоїдна абляція полягає в призначенні хворому  $^{131}\text{I}$ , і метою її є руйнування залишків тиреоїдної тканини в ложі ЩЗ. Доцільність її використання визначається наступним:



1) руйнування при терапії <sup>131</sup>I мікроскопічних фокусів пухлини, що залишилися після операції, може знизити вірогідність рецидиву і рівень смертності;

2) абляція <sup>131</sup>I резидуальної нормальної тиреоїдної тканини полегшує ранню діагностику рецидиву, яка базується на моніторингу рівня ТГ в сироватці крові та періодичному виконанні сцинтиграфії всього тіла з <sup>131</sup>I (<sup>131</sup>I СВТ);

3) висока активність <sup>131</sup>I дозволяє проводити високочутливу післяопераційну СВТ, через 2-5 днів після його призначення, а також виявляти раніше не діагностовані вогнища пухлини.

На основі висновків хірурга і патологоанатома пацієнти можуть бути розбиті на три групи (табл. 1).

Таблиця 1. Стратифікація ризику для пацієнтів з ДРЩЗ (згідно рекомендаціям Європейського консенсусу, 2011)

| <i>Дуже низький ризик</i>                    | <i>Низький ризик</i>                         | <i>Високий ризик</i>                     |
|--|--|--|
| інтратиреоїдальна пухлина (T1 ≤ 1 см)        | інтратиреоїдальна пухлина (T1 > 1 см та T2)  | інтратиреоїдальна пухлина (T3)           |
| неагресивний гістологічний варіант пухлини   | агресивний гістологічний варіант пухлини     | мікро- або макроскопічна інвазія (T3-T4) |
| без локального та віддаленого метастазування | без локального та віддаленого метастазування | локорегіонарне метастазування            |
| радикальне оперативне втручання              | об'єм операції менше ніж тиреоїдектомія      | віддалене метастазування                 |
|  |  | нерадикальна резекція пухлини            |

Таблиця 2. Початкове лікування та спостереження відносно стратифікації ризику

|                                  | <i>Дуже низький ризик</i> | <i>Низький ризик</i>                         | <i>Високий ризик</i>                         |
|----------------------------------|---------------------------|--|--|
| Радіойодабляція                  | Немає показань            | Можливе призначення                          | Безумовні показання                          |
| Спостереження                    |                           |  |  |
| ТГ на L-T4                       | Кожні 6-12 міс.           | Кожні 6-12 міс.                              | Кожні 6-12 міс.                              |
| Стимульований ТГ                 | Не використовується       | Через 12 міс якщо ТГ на L-T4 не визначається | Через 12 міс якщо ТГ на L-T4 не визначається |
| УЗД шиї                          | Кожні 6-12 міс.           | Кожні 6-12 міс.                              | Кожні 6-12 міс.                              |
| Діагностична сцинтиграфія всього | Не використовується       | Не потрібне якщо стимульований ТГ не         | Може бути корисне                            |

|            |  |              |  |
|------------|--|--------------|--|
| тіла (СВТ) |  | визначається |  |
|------------|--|--------------|--|

Ефективна тиреоїдна абляція вимагає адекватної стимуляції ТТГ. Існують два методи підготовки: скасування тиреоїдних гормонів з розвитком гіпотиреозу і призначення рЛТГ (Тіроген ®) на фоні продовження пацієнтом терапії L-T4, не знижуючи, таким чином, якість життя хворого.

Вагітність повинна бути виключена перед призначенням терапії <sup>131</sup>I.

Необхідно вказати дієту з низьким вмістом йоду на період 3 тижнів до призначення <sup>131</sup>I. Надлишок надходження йоду повинен бути виключений.

Призначається активність <sup>131</sup>I варіює в різних центрах від 1,1 ГБК (30 мКи) (низька активність) і 3,7 ГБК або 100 мКи навіть більше (висока активність).

СВТ після тиреоїдної абляції виконується через 3-5 днів після введення <sup>131</sup>I. Вона має високу інформативність, якщо захоплення ізотопу залишками тиреоїдної тканини становить менше 2% призначеної активності.

#### **Небажані ефекти радіоактивного йоду**

*Можливі ранні ефекти:* радіаційні тиреоїдити, порушення відчуттів смаку і запаху, нудота і блювання, сіалоаденіт, ксеростомія, сухість очей, опромінення сечового міхура (або гонад), прямої кишки, гіпозооспермія.

*Можливі пізні ефекти:* збільшення ризику лейкемії та вторинних раків, променевої фібрози.

#### **ЗАМІСНА СУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ**

ТТГ-супресивна терапія після операції переслідує дві мети:

1) корекція гіпотиреозу шляхом призначення дози для досягнення нормальних рівнів тиреоїдних гормонів у крові;

2) пригнічення ТТГ-залежного зростання резидуальних ракових клітин шляхом пригнічення секреції ТТГ до рівня  $\leq 0,1$  мЕ / л. У пацієнтів з повною ремісією режим лікування може бути змінений з супресивного на замісний.

Побічні ефекти у вигляді субклінічного тиреотоксикозу найчастіше проявляються кардіальними симптомами і остеопенією.

#### **ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ПЕРВИННОГО ЛІКУВАННЯ**

*Фізикальне обстеження та УЗД ший.* УЗД має значно більшу чутливість, ніж пальпація ший, і використовується рутинно для оцінки зон регіонарних лімфатичних вузлів і стану ложа ЩЗ. При УЗД можуть бути виявлені лімфовузли малих розмірів - 2-3 мм у діаметрі. Доброякісна гіперплазія шийних лімфатичних вузлів зустрічається рідко. У разі

наявності лімфатичного вузла більше 5 мм в діаметрі, збільшення якого зберігається декілька місяців, специфічність УЗД можна підвищити шляхом вивчення ехохарактеристик цього лімфатичного вузла, виконуючи ТАБ під контролем УЗД з наступним цитологічним дослідженням і визначенням змісту ТГ у змивах з пункційної голки.

*Визначення тиреоглобуліну в сироватці крові.* ТГ є специфічним і надзвичайно важливим пухлинним маркером для динамічного спостереження хворих на папілярний і фолікулярний РЩЗ. Його визначення має здійснюватися за допомогою чутливого іммунорадіометричного аналізу (функціональна чутливість <1,0 нг/мл), стандартизованого по Європейському референс-стандарту (CRM 457). Після тотальної тиреоїдної абляції за допомогою операції і радіоактивного йоду рівень ТГ повинен стати невизначаємим, а будь-яке визначення його рівня повинно насторожувати клініциста.

### **Інші процедури**

Додаткові діагностичні методи включають КТ шиї і легень, МРТ кісток і головного мозку. Сканування кісток має низьку чутливість. <sup>18</sup>ФДГ-ПЕТ рідко показана для таких пацієнтів. Це дослідження застосовується для визначення неопластичних вогнищ в задній частині шиї або середостінні у пацієнтів зі збільшеним рівнем тригліцеридів в сироватці крові, у яких не спостерігається патологічне накопичення радіоактивного йоду. Воно може також проводитися перед будь-яким агресивним видом лікування, щоб переконатися у відсутності інших неопластичних вогнищ. Чутливість методу може бути підвищена шляхом стимуляції ТТГ.

### **Ведення пацієнтів з рецидивом або прогресуванням захворювання**

Ремісії вдається домогтися приблизно у двох третин пацієнтів з рецидивом пухлини в області шиї і у третьої частини хворих з віддаленими метастазами. Ремісія найчастіше настає у хворих с обмеженою поширеністю пухлини.

*Місцевий і регіонарний рецидиви.* Лікування базується на комбінації хірургічного втручання і терапії <sup>131</sup>I у хворих, у яких спостерігається накопичення ізотопу. Операції, що виконуються з використанням інтраопераційного датчика радіоактивності, можуть покращувати результати лікування.

Коли повне хірургічне видалення неможливо, то можна провести дистанційну променеву терапію - у разі незначного накопичення радіоактивного йоду в осередках пухлини.

*Віддалені метастази. Метастази в легені.* У разі накопичення метастазами радіоактивного йоду лікування являє собою призначення <sup>131</sup>I після скасування на тривалий час гормональної терапії.

*Метастази в кістки.* Метастази в кістки повинні лікуватися комбінацією хірургічного методу, терапії <sup>131</sup>I (за умови накопичення ізотопу в метастазах) і дистанційної променевої

терапії як з метою лікування, так і зменшення болю. Можуть виявитися ефективними і інші локальні методи, такі як емболізація і цементуючі ін'єкції.

*Метастази в головний мозок.* Метастази в головний мозок відносно рідкісні. У тому випадку, коли це можливо, вони повинні піддаватися резекції. Якщо вони нерезектабельні і не здатні накопичувати йод, то як паліатив може проводитися дистанційна променева терапія. Зазвичай метастази в головний мозок свідчать про несприятливий прогноз.

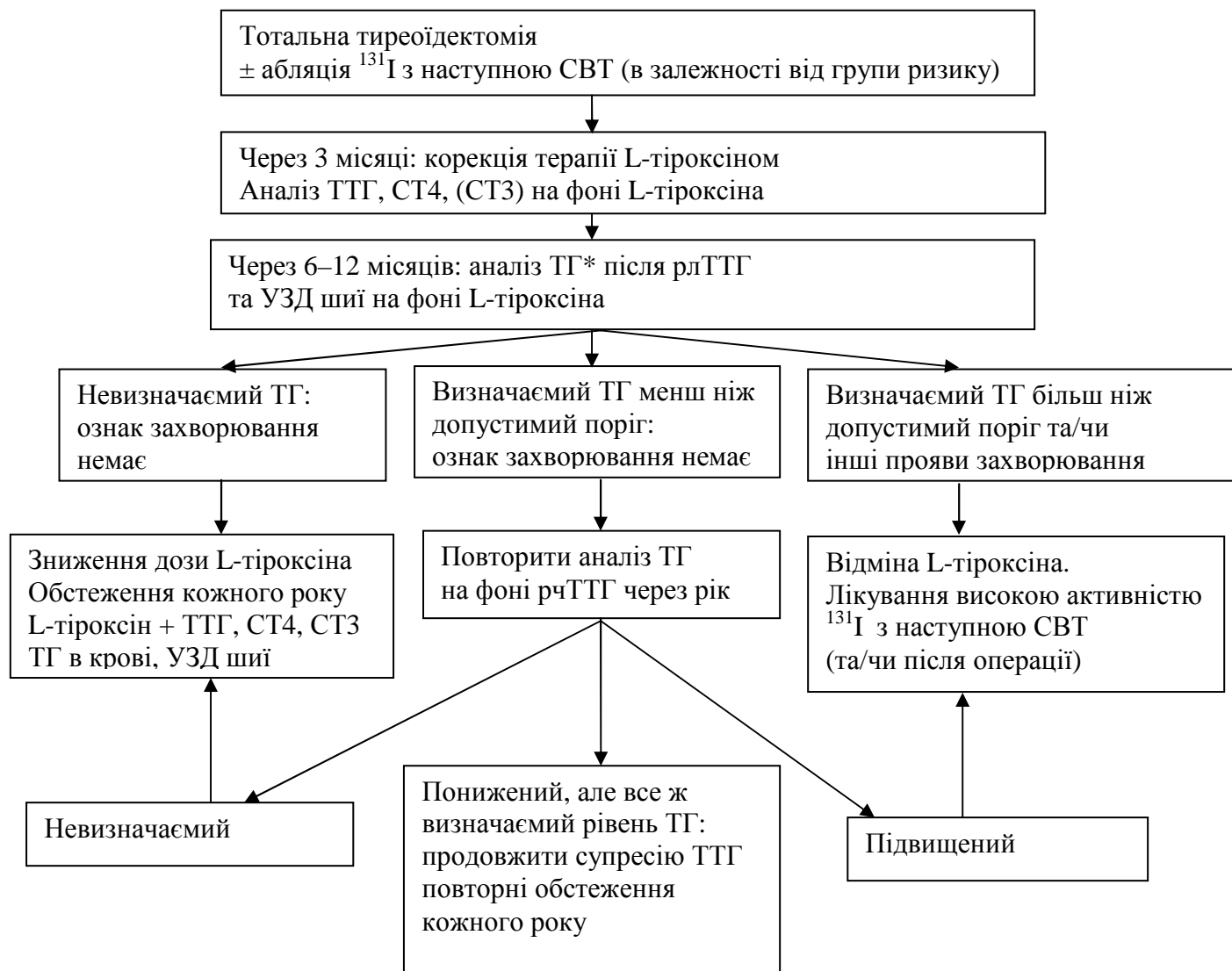


Рис. 2. Алгоритм динамічного спостереження після первинного лікування (операція або абляція радіойодом).

\* Якщо базальний ТГ визначається, то немає необхідності в стимуляції рЛТТГ, а пацієнту необхідні діагностика та / або лікування.

## ДИСТАНЦІЙНА ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

Дистанційна променева терапія використовується нечасто. Вона повинна ретельно плануватися, переважно з використанням тривимірних технологій з відповідною пересторогою для запобігання променевої мієлопатії. При мікроскопічних осередках

пухлини необхідно створити сумарну вогнищеву дозу 50-60 Гр на ділянку шиї та верхнього середостіння, що підводиться за 25-30 сеансів по 5 разів на тиждень. Показана як початкове лікування рецидиву нерезектабельної пухлини або місцевої інвазії, яка передбачає наявність макро і мікроевгніщ пухлини, які не здатні накопичувати  $^{131}\text{I}$ . Дистанційна променева терапія може бути також показана при метастазах в кістки і головний мозок.

## ХІМІОТЕРАПІЯ

Цитотоксична хіміотерапія не застосовується в рутинному веденні хворих на папілярний або фолікулярний РЩЗ. Її використання обмежене прогресуванням захворювання, де неможливо виконати хірургічне втручання, радіойодтерапію або застосувати інші лікувальні методи. Ефективність хіміотерапії невисока (10-20% випадків при використанні доксорубіцину або комбінації доксорубіцину з цисплатином). Відповідь на хіміотерапію низькодиференційованих РЩЗ на тлі високого ТТГ (ендогенного чи екзогенного) краща. Молекулярно-орієнтовані види терапії та антиангіогенні препарати перебувають на етапі проспективних контрольованих випробувань і можуть бути перспективними в лікуванні даної категорії хворих.

Хіміотерапевтичне лікування застосовується при поширеному раку щитовидної залози. Для системної хіміотерапії використовуються такі схеми поліхіміотерапії:

1. адриаміцин – по  $60 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й день,  
вінкрістін – по  $1 \text{ мг/м}^2$  в/ в 1-й день,  
блеоміцин - по  $30 \text{ мг/м}^2$  в/ в 1-й день,  
кожні 3 тижні.
2. адриаміцин – по  $75 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й день,  
блеоміцин - по  $30 \text{ мг/м}^2$  в/ в 1, 8, 15, 22-й день,  
кожні 4 тижні.
3. адриаміцин – по  $60 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й день,  
вінкрістін – по  $1,4 \text{ мг/м}^2$  в/ в 1-й день,  
циклофосфан - по  $1000 \text{ мг/м}^2$  в/ в 1-й день,  
кожні 3-4 тижні.
4. доксорубіцин – по  $60 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й день,  
цисплатин – по  $40 \text{ мг/м}^2$  в/ в 1-й день,  
кожні 3-4 тижні.
5. доксорубіцин – по  $60 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й день,  
вінкрістін – по  $1 \text{ мг/м}^2$  в/ в 1-й день,  
блеоміцин - по  $10-20 \text{ мг/м}^2$  в/ в 1-й день,  
кожні 3-4 тижні.

## **ЛІКУВАННЯ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

### **ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ**

У хірургічному лікуванні медулярного РЩЗ застосовують тотальну тиреоїдектомію з центральною шийною лімфодисекцією. Тотальна тиреоїдектомія показана як при спадкових, так і при спорадичних формах медулярного РЩЗ. У пацієнтів з гіперпаратиреозом при наявності явної аденоми паращитовидної залози проводиться видалення пухлини. При дифузній гіперплазії паращитовидних залоз здійснюється субтотальна паратиреоїдектомія з видаленням 3 та 1/2 паращитовидних залоз. У хворих з доведеною феохромоцитомою наднирників перед тиреоїдектомією необхідно провести адреналектомію, щоб уникнути гіпертонічної кризи під час операції. При двосторонній феохромоцитомі показана двостороння адреналектомія.

### **ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ**

В даний час використання променевої терапії в лікуванні медулярного РЩЗ не є загально визнаним, в більшості випадків використовується при наявності локальної інвазії. Більшість авторів вважають невиправданим призначення променевої терапії при всіх формах та стадіях медулярного РЩЗ, коли можливе здійснення широкого адекватного хірургічного втручання. Аналіз виживаності хворих на медулярний РЩЗ у двох групах хворих з післяопераційною променевою терапією і без неї показав відсутність статистично значущої різниці між цими показниками. У самостійному варіанті променева терапія у вигляді телегаматерапії на область шиї та середостіння може бути використана тільки в якості паліативного методу лікування.

Останнім часом розширюються можливості радіонуклідної діагностики та лікування медулярних карцином. Проблема ранньої діагностики медулярного РЩЗ вирішується за допомогою таких методів, як сцинтиграфія з  $^{131}\text{I}$ -метайодобензілгуанідіном,  $^{111}\text{In}$ -октреотидом,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (V)-димеркаптобурштиновою кислотою. Описана терапевтична ефективність  $^{131}\text{I}$ -метайодобензілгуанідіна в лікуванні медулярного РЩЗ і його метастазів.

### **ЗАМІСНА ГОРМОНАЛЬНА ТА АД'ЮВАНТНА ПРОТИПУХЛИННА ТЕРАПІЯ**

Після хірургічного втручання всім пацієнтам з медулярною карциномою ЩЗ проводиться замісна терапія тиреоїдними препаратами під контролем рівня ТТГ у крові в межах 0,5-1,5 мОД / л.

Медулярний РЩЗ відноситься до категорії новоутворень, на які існуючі протипухлинні препарати не мають вираженої терапевтичної дії. В останні роки в літературі з'явилися повідомлення про застосування при цій патології біотерапії. Зокрема, для цих цілей використовуються інтерлейкін-2 і 4, а також рекомбінантний інтерферон. Підсилює протипухлинний хіміотерапевтичний ефект дакарбазіна його поєднання з

радіоімунотерапією і застосуванням моноклональних антитіл MN-14. Також проходять клінічні випробування при метастатичному медулярному РЩЗ такі препарати, як мотесаніб, діфосфат, вандетаніб, сорафеніб та сунітініб, та всі разом призводять до часткової відповіді від 6 до 20% та стабілізації захворювання від 47 до 87% зі стерпною та керованою токсичністю.

## **СКРИНІНГ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

У 1985 р. ідентифікований та клонований протоонкоген RET (rearranged during transfection), що є етіологічним чинником розвитку спадкових форм медулярного РЩЗ. Визначено, що протоонкоген RET складається з 20 екзонів, а причиною розвитку карциноми є мутації в 10 хромосомі. Встановлено, що мутації, асоційовані з синдромами МЕН-2, перетворюють нормальний протоонкоген RET в домінуючий трансформуючий онкоген.

В організмі людини ген RET експресується в нормальних і пухлинних тканинах нейроендокринного диференціювання, включаючи парафолікулярні С-клітини і медулярний РЩЗ, мозковому шарі надниркових залоз, феохромоцитомі, нейроblastомі, периферичних нервах та їх пухлинах.

Виявлення гермінальної мутації гена RET в лімфоцитах периферичної крові пацієнтів - найбільш точний критерій діагностики спадкових форм медулярного РЩЗ.

Згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології, пацієнтам з МЕН-2 генетичне тестування пропонується в якості стандартної допомоги. При виявленні мутації необхідне цілеспрямоване обстеження всіх родичів першого ступеня спорідненості для виявлення носія патологічного гена. Ідентифікованих безсимптомних носіїв RET-мутацій необхідно перевіряти на наявність медулярного РЩЗ, феохромоцитомі і гіперплазії парашитовидних залоз.

Оскільки практично для всіх хворих на медулярний РЩЗ характерний підвищений рівень кальцитоніну в сироватці крові, його дослідження у хворих та їх найближчих родичів є цінним діагностичним тестом. Біохімічне дослідження вихідного індивідуального рівня кальцитоніну (базального і комбінованого з навантаженням пентагастрином) дозволяє виявляти схильність до розвитку цього захворювання у родичів хворих з сімей із спадковим медулярним РЩЗ.

Згідно сучасним уявленням у безсимптомних носіїв патологічних мутацій гена RET виправдано профілактичне видалення ЩЗ. У носіїв мутацій гена RET з сімей з синдромом МЕН-2А рекомендується проведення тотальної тиреоїдектомії з 5-річного віку. У сім'ях з синдромом МЕН-2В рекомендують проводити тиреоїдектомії у ще більш молодшому віці, так як у дітей з цією формою захворювання метастази можуть розвиватися дуже рано. При проведенні тотальної тиреоїдектомії у дітей існує такий же ризик розвитку операційних

ускладнень, як і у дорослих, проте замісна терапія гіпотиреозу тиреоїдними препаратами проста і не має віддалених несприятливих наслідків.

У випадку сімейного медулярного РЩЗ питання про оперативне втручання вирішується індивідуально, оскільки перебіг захворювання при цьому синдромі менш агресивний, клінічні прояви виникають у віці 30-40 років. Високочутлива рання молекулярна діагностика МЕН-2-синдромів дозволяє виявити пацієнтів з групи ризику до появи у них клінічних та біохімічних ознак розвитку медулярного РЩЗ.

### **ЛІКУВАННЯ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

При недиференційованому раці щитовидної залози радикальну операцію в більшості випадків не можна здійснити технічно, тому виконується можливе втручання паліативного характеру, пов'язане в основному з декомпресією трахеї. Дистанційна променева терапія області шиї і середостіння широко застосовується при недиференційованому раку ЩЗ. Дистанційне опромінення в складі комбінованого або комплексного підходу дозволяє трохи збільшити тривалість життя хворих на недиференційований рак. Курс променевої терапії використовують частіше за все в складі комбінованого лікування, до або після операції. Тактика лікування пухлин сполучнотканинного походження і плоскоклітинного раків ЩЗ мало відрізняється від такої при анапластичному раці. Сумарна вогнищева доза при лікуванні недиференційованого раку складає 30-60 Гр, фракціями 1-2 Гр, 5 днів на тиждень. Також використовують комбінації невеликих сумарних доз (17,5 Гр) з хіміотерапією; високодозову ПТ (СОД не менше 60 Гр) і гіперфракціонування (фракції до 4 Гр за сеанс, 4-5 разів на тиждень). Хіміотерапія у пацієнтів з недиференційованим РЩЗ застосовується в комплексі з хірургічним та променевим лікуванням. Серед препаратів частіше призначаються антрациклінові антибіотики, блеоміцин або цисплатин.

### **ПРОГНОЗ**

Найкращий прогноз спостерігається у разі лікування диференційованих форм раку щитоподібної залози папілярної та фолікулярної будови. 5-річна виживаність становить 80-97,5%, 10-річна - 75-94,2%, 20-річна - 61-92,9%. Найбільше число рецидивів і метастазів спостерігається в перші 5-10 років спостереження після лікування. Медулярний РЩЗ за своїм клінічним перебігом агресивніший в порівнянні з папілярними і фолікулярними карциномами. Пухлина має більш виражені локальні інвазивні властивості, характеризується раннім регіонарним (до 70%) і віддаленим (до 35%) метастазуванням з переважним ураженням середостіння, легень, печінки, рідше - кісток скелета, головного мозку. При медулярному раці 5-річна виживаність складає 70-90%, 10-річна - 48-86%, 20-річна - 33-44%.



За умови недиференційованого РЩЗ прогноз несприятливий - за даними більшості авторів незалежно від лікування протягом 6-12 місяців вмирають 100% хворих.

## ПУХЛИНИ APUD-СИСТЕМИ

Останніми роками виділена розсіяна по організму функціонально-активна система нейроендокринних клітин нейроектодермального походження. Характерними її властивостями є накопичення попередників біогенних амінів, подальше їх декарбоксілювання і вироблення біологічно активних похідних (адреналін, серотонін, мелатонін і т.д.), а також поліпептидних гормонів. Вона названа APUD-системою по перших буквах англійських слів Amin Precursore Uptake and Decarboxylation. Клітини APUD-системи зустрічаються як в ендокринних залозах (епіфіз, гіпофіз, щитовидна і підшлункова залоза, надниркові, тімус), так і в різних органах, які не несуть специфічної ендокринної функції: бронхах (аргентафінні клітини), шлунково-кишковому тракту (ентерохромафінні клітини), парагангліях (каротидний гломус, тільця в ділянці дуги аорти і її біфуркації), а також в шкірі і слизових оболонках (меланоцити). Роль цих утворень в організмі ще остаточно не з'ясована.

Пухлини з клітин APUD-системи називають в даний час *апудомами*. Їх ділять на наступні основні групи.

1. Аденоми ендокринних залоз (гіпофіза, епіфіза, підшлункової залози і т.д.).
2. Карциноїди:
  - а) Гормонально-активні;
  - б) гормонально-неактивні.
3. Парагангліоми:
  - а) хромафінні (феохромочитома);
  - б) нехромафінні (хемодектома).
4. Дрібноклітинний рак легені, медулярний рак щитовидної залози.
5. Тімоми.
6. Меланома.

У даний час відомо 4 основні синдроми, клінічні прояви яких обумовлені апудомами: *карциноїдний синдром* (при виникненні пухлин з клітин-«природних кілерів» шлунково-кишкового тракту, ендокринних клітин органів дихання та ін.), *синдром Золлінгера-Еллісона* (при гіперпродукції гастрину апудомами з D-клітин підшлункової залози або з G-клітин шлунку), *синдром Іценко-Кушинга* (при аденомах гіпофіза) і *синдром Вернера-Моррісона*, інакше водна діарея (при апудомах з I-клітин кишківника). Рідкісні об'єднання пухлин гіпофіза, острівців підшлункової залози і C-клітинних аденом паращитовидних залоз визначаються в *синдромі Вернера*, а одночасне виникнення пухлин із C-клітин щитовидної залози, феохромоцитоми і парагангліоми зумовлює розвиток *синдрому Сіпла*.

Аналіз даних наукової літератури свідчить про прямий зв'язок ряду паранеопластичних синдромів із зміною вмісту серотоніна, мелатоніна, катехоламінів і їх метаболітів, а також інших продуктів APUD-системи в організмі онкологічних хворих. Порушенням в них обміну серотоніна, мелатоніна і їх аналогів в значній мірі можуть пояснювати неспецифічне посилення обміну речовин, температурні реакції, зміни крові, порушення згортання крові, абактеріальний фібринозний ендокардит, карциноїдний синдром, гіперкортицизм, периферичні поліневрити, невротії і міопатії, психічні порушення, зміни з боку шкіри і ін.

Важливе значення має участь APUD-системи в ендогенних механізмах пухлинного росту. Серед речовин, які синтезуються апудоцитами, в онкологічному плані представляють інтерес серотонін, мелатонін, гістамін, адреналін, інсулін, глюкагон і гастрин - як речовини, які здатні впливати на рівень і швидкість проліферації клітин.

Характерною відмітною особливістю апудом є наявність нейросекреторних гранул в цитоплазмі клітин. Апудомі можуть бути гормонально-активними. В цьому випадку пухлина проявляє себе паранеопластичними синдромами.

*Паранеопластичні синдроми* - комплекс таких симптомів онкологічних захворювань, які викликані секрецією пухлиною гормонів і інших активних речовин, а також характерні порушення невідомої природи, не пов'язані з прямим механічним впливом новоутворення або його метастазів. В даний час відомо більше 40 таких синдромів. Вони характерні не тільки для апудом і виявляються ендокринними, гематологічними, неврологічними, дерматологічними порушеннями. Найчастіше зустрічаються підвищення рівня АКТГ, статевих гормонів (у тому числі і хоріонічного гонадотропіна), кортикостероїдів, порушення електролітного балансу. Сюди ж можна віднести деякі випадки «пухлинної інтоксикації», «вегетоневрозів» і кахексії. Гормонально-активні карциноїди викликають карциноїдний синдром (нападоподібне почервоніння шкірних покривів, бронхоспазм, абдомінальний дискомфорт, пронос), аденоми ендокринних залоз - відповідний гормональний синдром, феохромоцитомі - підвищення артеріального тиску і т.д. Можливі найрізноманітніші ендокринні порушення.

Про паранеопластичні синдроми слід завжди пам'ятати в широкій лікарській практиці, оскільки вони можуть спостерігатися на ранніх стадіях розвитку пухлини, яка в інших відносинах себе ще нічим не проявила. З другого боку, за допомогою гормональних досліджень можна контролювати радикальність лікування і рано діагностувати рецидиви захворювання.

Ступінь злоякісності апудом часто не корелює з вираженістю паранеопластичних проявів. При гістологічному дослідженні далеко не завжди можна визначити ступінь агресивності пухлини і прогнозувати клінічний перебіг захворювання. Хоча більшість

апудом— доброякісні пухлини, в окремих випадках вони можуть давати метастази, що поволі ростуть (карциноїди, парагангліоми). Деякі апудоми є найзлюжкішими пухлинами у людини (дрібноклітинний рак легені, меланома).

## **НЕОРГАННІ ПУХЛИНИ**

Неорганні пухлини шиї походять з м'яких тканин, у зв'язку з чим їх доцільно класифікувати за гістогенетичним принципом, на якому побудовані сучасні класифікації м'якотканних пухлин.

Пухлини нейроектодермального генеза:

- новоутворення периферичних нервів (невриноми, нейрофіброми, невrogenні саркоми)
- власне нервової тканини (гліоми)
- симпатичних гангліїв (гангліоневроми, нейробластоми)
- парагангліонарних структур (нехромафінні парагангліоми, хемодектоми).

Їх в практиці прийнято називати невrogenними пухлинами шиї.

Серед неорганних пухлин шиї частіше діагностуються доброякісні. Проте слід відмітити, що серед доброякісних новоутворень зустрічаються такі форми, при яких поняття доброякісності хоча і справедливо із загальноонкологічних і морфологічних позицій, але складність топографоанатомічних особливостей локалізації і росту створює серйозні загрози при хірургічних втручаннях і робить умовним уявлення про їх «доброякісність». Так, при операціях з приводу каротидних хемодектом або хемодектом блукаючого нерва, інтимно пов'язаних з сонними артеріями, створюються загрозові ситуації.

### **Коротка характеристика неорганних пухлин шиї.**

Невrogenні пухлини шиї (складають 45 % всіх неорганних пухлин шиї). Найчастіше зустрічаються невриноми, рідше – нейрофіброми і гангліоневроми. В 40 % випадків зустрічаються пухлини парагангліонарних структур – хемодектоми і парагангліоми. Хворіють, переважно, жінки у віці 20-40 років, але може бути також і у дітей і осіб літнього віку. Можна встановити зв'язок пухлини з нервом, з якого пухлина виходить (шийний прикордонний стовбур, спинномозкові корінці, стовбур шийного і плечового сплетень, рідкі – блукаючий, під'язиковий або лицьовий нерви).

Клінічні групи симптомів при пухлинах шиї, що виникають з периферичних нервів:

Перша група — загальні симптоми: характерна куляста або овоїдна форма пухлини, самотність пухлинного вузла, гладка поверхня і щільна консистенція, достатня зміщаємість

пухлини в поперечному напрямі (по відношенню до осі нерва) і обмеження по довжині нерва (особливо при парафарінгеальному розташуванні).

Друга група — симптоми компресійного характеру, ступінь яких залежить від локалізації і розмірів пухлини. Це зсув гортані, бічної стінки глотки, мигдаликів, м'якого піднебіння, сонних артерій. Ця група симптомів виразніше виявляється при парафарінгеальній локалізації пухлин.

Третя група - неврологічні симптоми. Вони спостерігаються рідко, залежать від ступеня здавлення нервових волокон.

Особливістю клінічного перебігу неврогенних пухлин шиї є повільне зростання, особливо це відноситься до невриноми. При нейрофібромах темп зростання швидший. Нейрофіброми шиї можуть поєднуватися з окремими проявами загального нейрофіброматозу (хвороба Реклінгаузена). Разом з множинними нейрофіброматозними вузлами наголошується наявність пігментних плям на шкірі.

Злоякісні неврогенні пухлини шиї (злоякісні невриноми, симпатогоніоми, гангліобластоми) складають близько 10% неврогенних пухлин шиї (в це число не включені хемодектоми). Особливість їх перебігу—дещо швидке зростання, інфільтрація навколишніх тканин, метастазування в регіонарні лімфатичні вузли (рідко) і віддалені органи—легені, хребет.

### **Пухлини парагангліонарних структур — хемодектоми.**

Хемодектоми сонного (каротидного) гломуса і блукаючого нерва - пухлини нейроектодермального генеза.

Сонний (каротидний) гломус розташовується в судинній піхві біфуркації сонної артерії, позаду або в краю внутрішньої сонної артерії. Тільки 3-7 мм завдовжки і 2-4 мм вширшки нагадує формою рисове зерно. Нехромафінні параганглії по гістологічній будові і гістогенезу схожі із структурами хромафінної тканини і в ембріональному періоді синтезують адреналоподібні речовини. Окрім каротидного тельця, нехромафінні параганглії відомі в ділянці ganglion nodosum блукаючого нерва, в цибулині яремної вени, в клітковині орбіти, в ділянці дуги аорти, біфуркації черевної аорти (орган Цуккеркандля) і інших анатомічних зонах. Нехромафінні параганглії виконують хеморецепторну функцію: клітини каротидних тілець володіють низьким порогом збудження до кисневого дефіциту і є джерелом рефлексів, реалізація яких приводить до збудження дихання, збільшення числа циркулюючих еритроцитів, підвищення АД і секреції АКТГ, глюкокортикоїдів, адреналіну і інсуліну.

Пухлини розвиваються з рецепторних клітин парагангліїв, складають до 40 % всіх неврогенних пухлин шиї.

а) Каротидні хемодектоми.

- Доброякісний варіант

- Злоякісний варіант зустрічається рідко, в 5-6% випадків. Критерієм злоякісності є рецидиви і метастази (лімфогенно – в регіонарні лімфатичні вузли і гематогенно в хребет).

Клініка. Пухлина локалізується на бічній поверхні шиї, нижче за кут нижньої щелепи, в зоні сонного трикутника, відповідно біфуркації загальної сонної артерії. Пухлина безболісна, щільної консистенції, з гладкою поверхнею. При пальпації визначається пульсація, при аускультації над пухлиною прослуховується судинний шум. Пухлина зміщується в горизонтальному напрямі і обмежено рухома у вертикальному напрямі. Відвести пухлину від пульсуючої судини неможливо. Суб'єктивних скарг немає.

б) Хемодектоми блукаючого нерва.

Пухлини розвиваються з парагангліонарної (хеморецепторної) тканини нодозного ганглія блукаючого нерва, що є потовщенням нерва поблизу від яремного отвору. Пухлини локализуються на бічній поверхні шиї під кутом нижньої щелепи, йдучи верхнім полюсом в защелепну ямку. Звичайно, верхній полюс пухлини доходить до черепа, а нижній може досягати розвилки загальної сонної артерії. Пульсація сонної артерії над пухлиною визначається рідко. Суб'єктивні симптоми: відчуття чужорідного тіла в глотці, зміна тембру голосу, утруднення при ковтанні. Визначається тріада Горнера, можливі симптоми випадання функції блукаючого, під'язикового і язикоглоткового нервів. При ангиографії – зсув внутрішньої сонної артерії досередини і наперед.

а) Доброякісний перебіг

б) Злоякісний перебіг - спостерігається швидке зростання пухлини, метастази в хребет і легені.

## **ДІАГНОСТИКА ЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН (ЕП) ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

Свого часу група Lamberts запропонувала використовувати радіоактивні маркери для візуалізації зон, насичених рецепторами соматостатіна (СС). Як маркер був запропонований мічений  $^{111}\text{In}$  октреотід, оскільки  $^{123}\text{I}$  має деякі недоліки: виводиться з жовчю, нагромаджується в шлунково-кишковому тракті (ЖКТ) і приводить до появи артефактів, що утруднюють інтерпретацію зображень у верхній половині живота. Період напіврозпаду  $^{111}\text{In}$  - 2,8 дні ( $^{123}\text{I}$  - 13,2 ч), зображення можна одержати і через 48 ч;  $^{111}\text{In}$  виводиться нирками, тим самим усуваються артефакти, пов'язані з накопиченням контрастної речовини в ЖКТ, не вимагається систематичного вживання послаблюючих, загальний радіоактивний фон нижчий, зображення виходять кращої якості. Рекомендується вводити 111 Мбк октреотиду

(іноді 222 Мбк - якщо вимагається виконати SPECT-томосцинтиграфію; доза опромінювання така ж, як і при ангиографії і комп'ютерній томографії - КТ); за 3 дні до дослідження слід припинити лікування аналогами СС (щоб уникнути насичення рецепторів). Зображення одержують через 4 і 24 ч після введення; за показаннями (аккумуляція в якому-небудь місці або для уточнення локалізації) проводять повторне дослідження через 30 ч. Якщо є подвійна камера, весь період обстеження займає 2 ч. У здорових людей радіоактивна речовина в незначних кількостях нагромаджується в щитовидній залозі, печінці, нирках, сечових шляхах і селезінці, іноді візуалізується жовчний міхур; нормальний тімус не візуалізується ніколи. Пухлина виявляється як вогнище гіперфіксації всередині "холодної зони". Визначення анатомічної локалізації стає можливим завдяки фізіологічній фіксації маркера на сусідніх органах. При утрудненнях в інтерпретації єдине вогнище накопичення вважають патологічним.

Діагностика ЕП. Сцинтиграфія (СГ) дозволяє не тільки підтвердити діагноз, але і знайти патологію, що не визначається за допомогою іншої діагностичної апаратури. Виявляємість примітивних пухлин (гастріном і глюкагоном карциноїдів, а також не функціонуючих апудом) складає 70 - 100%. Деякі труднощі викликає тільки діагностика інсуліном у зв'язку з недостатньою гомогенністю в зображеннях різних серій. Чутливість методу оцінюється від 47% (Zimmer, половина пухлин, що вивчаються, - інсуліноми, що візуалізуються за допомогою СГ тільки в 1 випадку з 8; при використуванні СГ в поєднанні з іншими методами дослідження діагностується) до 78% (Lamberts, ендокринні пухлини pancreas). СГ дозволяє виявити 50% дуоденопанкреатичних пухлин у хворих з синдромом Золлінгера - Еллісона, не знайдених за допомогою ендоскопії, ехографії і КТ (ефективність ехо- і ендоскопії 25%). Сукупна ефективність всіх методик у виявленні дуоденопанкреатичних пухлин складає 92%.

Діагностика метастазів ЕП - друга область використання СГ, результати дослідження часто визначають лікувальну тактику. Чутливість у виявленні метастазів печінки оцінена в 93%. В даному дослідженні всі відомі метастази в печінці у хворих з синдромом Золлінгера - Еллісона були підтверджені СГ і в 11% випадків виявлені вперше в ході СГ після того, як КТ не виявила патології. За всю історію проведення СГ тільки в 1 випадку пропущена пухлина печінки. Як правило, СГ дозволяє знайти додаткові вогнища гіперфіксації (54% випадків), особливо в кістковій тканині і середостінні, причому в 20% випадків виявляється тільки за допомогою СГ. За допомогою СГ найбільш вірогідне виявлення рецидивуючої пухлини або метастаза після операції. Виявлення множинних метастазів (вогнищ гіперфіксації) може стати протипоказанням до хірургічного втручання, оскільки воно не буде радикальним. У разі ЕП pancreas і карциноїдних пухлин передопераційна СГ допоможе виявити несподівані вогнища локалізації (протипоказання до операції), визначити необхідність в додаткових

методах дослідження або специфічного лікування і знайти в початковій пухлині рецептори СС. Результати СГ визначають лікувальну тактику більш ніж в 25% випадків. Контрольні дослідження після курсів хіміо- і радіотерапії - менш популярна область вживання СГ, оскільки візуалізація пухлин залежить не стільки від їх розмірів, скільки від кількості рецепторів СС, а вплив хіміотерапії на стан рецепторів СС поки невідомий. Зате СГ рецепторів СС завжди виявляє печінкові і кісткові метастази гастріном, що не визначаються після курсів хіміотерапії за допомогою КТ і кісткової СГ. Таким чином, основними методами діагностики ЕП pancreas, дванадцятипалої кишки і шлунку є ехо- і ендоскопія і СГ рецепторів СС (найчутливіший метод діагностики дуоденопанкреатичних гастріном при синдромі Золлінгера - Еллісона). Візуалізація декількох вогнищ в ендокринних залозах дозволяє припустити множинну ендокринну неоплазію і розширити дослідження. СГ використовують для підтвердження ефективності лікування аналогами СС (при цьому знижується продукція гормонів). На вплив октреотиду на продукцію гормону, що інгібує, наголошували тільки в пухлинах, що містять ARNm-рецептори типу 2.

Обмеження. Чутливість СГ визначається розмірами пухлини і кількістю рецепторів на ній. Пухлини розміром 2 см і більше визначаються в 87% випадків, до 2 см - в 35% (по досвіду авторів даного дослідження візуалізуються пухлини розміром 5 мм, невидимі за допомогою інших інструментальних методів дослідження, і це не межа). Розмір пухлини, що визначається за допомогою СГ (не співпадає з реальним), залежить від кількості рецепторів СС, тому багата на рецептори пухлина може показатися об'ємнішою, і навпаки, величезна пухлина може бути частково некротизованою або давати гетерогенну фіксацію і тому здаватися меншою. Коли пухлина не містить рецепторів СС, можна одержати хибнонегативний результат СГ (якщо невиразні патологічна і фізіологічна фіксація); іноді пухлини візуалізуються в косих проекціях або за допомогою КТ. Вживання неміченого октреотиду покращує діагностику печінкових метастазів карциноїдів, оскільки при цьому знижується фізіологічне поглинання трейсера печінкою. При множинних, близько розташованих вогнищах можливе "нашарування" вогнищ гіперфіксації. Метод найбільш придатний для діагностики пухлин, багатих на рецептори СС. Іноді радіоактивний маркер нагромаджується у вогнищі хронічного запалення, в зоні недавнього хірургічного втручання, в будь-якому вогнищі попереднього роздратування в легенях. Метод не дозволяє диференціювати гістологічний тип пухлини, але все-таки виявлення вогнищ гіперфіксації в характерних для певного вигляду пухлин місцях, як правило, зумовлює і гістологічний тип. Деякі види пухлин не мають октреотідчутливих рецепторів, отже, їх візуалізація за допомогою СГ неможлива.

Перспективи СГ з використанням радіомічених аналогів СС. Основне призначення - діагностика дуоденопанкреатичних пухлин ЖКТ, що не візуалізуються іншими методами, і

виявлення віддалених метастазів. Більшість нейроендокринних пухлин (окрім інсуліном) багата на рецептори СС, які мають високу спорідненість до октреотиду, аналогу цих рецепторів. Мічений октреотид радіоактивним індієм дозволяє одержати їх СГ-зображення. СГ виявляє, до 80% гастріном і карциноїдів, а в поєднанні з традиційними методами (ехо- і ендоскопія) - до 90% дуоденопанкреатичних пухлин, в печінці. Ті, що виявляються за допомогою СГ пухлини чутливі до лікування аналогами СС, внаслідок чого пригнічується синтез гормонів. В даний час вивчаються такі маркери, як VIP, субстанція Р, білки запалення і тромбозу, з якими пов'язують нові можливості клінічної СГ.