

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕОПЕРИРУЕМЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ

Ю.Е. Демидчик, А.М. Писаренко, М.В. Фридман, З.Н. Брагина, Е.Ю. Демидчик,
С.В. Маньковская, В.Е. Папок

Республиканский Центр опухолей щитовидной железы, г. Минск

Ключевые слова: рак щитовидной железы, естественное течение, первичная диагностика, цитологические исследования, нехирургическое лечение, выживаемость.

Введение. В современной литературе нет исчерпывающей информации о естественном развитии рака щитовидной железы. *Цель исследования* — оценка показателей продолжительности жизни у неоперабельных больных раком щитовидной железы и систематизация сведений о первичной цитологической диагностике опухолей указанной локализации. **Материал.** Проведен ретроспективный анализ 162 наблюдений неоперабельного рака щитовидной железы за период с 1993 по 2006 гг. Средний возраст больных составил 65,4 года (от 24,8 до 86,4), мужчин было 57 (35,2 %), женщин 105 (64,8 %). У 78 (48,1 %) больных по результатам первичной диагностики выявлено экстрагитреоидное распространение рака, в том числе у 65 (40,1 %) — прорастание гортани или трахеи, а у 25 (15,4 %) — инвазия опухоли в пищевод. В 98 (60,5 %) наблюдениях ко времени установления диагноза имели место метастазы в регионарных лимфатических узлах, а у 53 (32,7 %) в отдаленных органах. Специальное противоопухолевое лечение не предпринималось у 93 (57,4 %) больных. В 57 (35,2 %) случаях проведено паллиативное облучение шеи и средостения (величина суммарной поглощенной дозы 30–40 Гр) и (или) полихимиотерапия. Радикальное лучевое или химиолучевое лечение предпринято у 12 (7,4 %) пациентов. **Методы.** Анализ выживаемости основывался на применении моментного метода Kaplan–Meier. Сравнение показателей продолжительности жизни включало тест Mantel–Cox. **Результаты.** Средняя продолжительность анамнеза заболевания составила 12,5 месяцев, причем в большинстве случаев (65,4 %) продолжительность периода от выявления опухолевого узла до поступления в стационар не превышала трех месяцев. Ко времени завершения исследования умерло 124 (76,5 %) пациента, в т.ч. в 106 (65,4 %) наблюдениях летальный исход был обусловлен прогрессированием основного заболевания. Наблюдаемая трех- и пятилетняя выживаемость составила 30,6 и 22,8 % соответственно (медиана — 8,0 мес.). Наилучшие показатели продолжительности жизни получены при папиллярной аденокарциноме щитовидной железы (5-летняя выживаемость составила 37,6 %). Самые низкие показатели выживаемости получены у больных анапластическим раком, при котором медиана времени жизни составила всего 2,7 месяца. Лучевая или химиолучевая терапия не оказала позитивного влияния на продолжительность жизни больных. В большинстве случаев на фоне проводимой терапии наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса. Таким образом, продолжительность жизни больных неоперабельным раком щитовидной железы определяется исключительно биологическими свойствами новообразования.

THE NON OPERABLE THYROID CANCER:
EFFICACY OF DIAGNOSTICS AND PATIENTS' SURVIVAL

Yu.E.Demidchik, A.M.Pisarenko, M.V.Fridman, Z.N.Bragina, E.Yu.Demidchik,
S.V.Mankovskaya, V.E.Papok

Key words: thyroid cancer, natural history, primary diagnostics, cytological investigations, non surgical treatment, survival.

A retrospective analysis of 162 cases of non operable thyroid cancer has been done. The mean age of patients was 65.4 years (from 24.8 to 86.4). There were 57 (35.2 %) males and 105 (64.8 %) females. Seventy eight (48.1 %) patients had an extrathyroid spread of cancer on the initial diagnosis, there were 65 (40.1 %) cases of the larynx and trachea invasion and in 25 (15.4 %) — invasion of the esophagus. Regional lymph nodes metastases were revealed in 98 (60.5 %) patients and distant — in 53 (32.7 %) of these. Ninety three (57.4 %) patients did not receive any specific treatment. A palliative radiotherapy of the neck and mediastinum (the total absorbed dose was 30–40 Gy) and (or) combined chemotherapy was done in 57 (35.2 %) cases. Twelve (7.4 %) patients were treated with radiotherapy alone (the total absorbed dose was 60–70 Gy) or combined with chemotherapy. **Methods.** The statistical analyses were carried out by the using of Kaplan-Meier and Mantel-Cox tests. **Results.** The time interval from disease debut to treatment time was 12.5 months; it was not more then three months in most cases (65.4 %). One hundred and twenty four (76.5 %) patients were died to the end of study, one hundred and six (65,4 %) deaths were caused by the tumor progression. Observed three- and five-year survival was 30.6 and 22.8 % respectively (median 8.0 months.). The best survival rate was noted in patients suffered from papillary thyroid adenocarcinoma (5-year survival was 37.6 %). The lowest survival rate was detected in patients with anaplastic cancer (median 2.7 months). Radiotherapy alone or with chemotherapy did not influence on the patients life expectancy. **Conclusion.** The life expectancy of patients with inoperable thyroid cancer is determined by biological properties of tumors only.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы — одна из немногих опухолей, эффективность лечения которой, существенно возросла в течение последних 20 лет. В настоящее время совместное применение оперативного вмешательства с курсами радиойодтерапии позволяет излечивать большинство больных с наиболее частым злокачественным новообразованием данной локализации — папиллярной аденокарциномой. При этом высокие показатели продолжительности жизни достигаются не только у пациентов с новообразованиями небольших размеров, но и в тех наблюдениях, когда диагностируется распространенный опухолевый процесс.

К сожалению, в практической деятельности до сих пор встречаются ситуации, когда специальное лечение в стандартных вариантах не может быть проведено из-за распространения опухоли, декомпенсации соматических заболеваний или отказа больного. В этих случаях выживаемость определяется исключительно гистологической принадлежностью новообразования, его инвазивным и метастатическим потенциалом.

Поскольку понимание вопросов эффективности лечения невозможно без сведений о закономерной эволюции патологического процесса, нами поставлена цель оценки показателей продолжительности жизни у неоперабельных больных раком щитовидной железы. При выполнении исследования было установлено, что большое значение в интерпретации полученных результатов имеет качество цитологического

исследования. По этой причине мы сочли необходимым представить проблемные вопросы данного варианта первичной морфологической диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом послужили сведения о 162 больных с морфологически верифицированным раком щитовидной железы наблюдавшихся с 1993 по 2006 гг. Во всех указанных случаях оперативные вмешательства не выполнялись, а большинство больных ($n = 93$; 57,4 %) специального лечения не получали вообще. В 57 (35,2 %) наблюдениях было предпринято паллиативное облучение с величиной суммарной поглощенной дозы 30–40 Гр и (или) полихимиотерапия (чаще всего 1–2 курса). Радикальное лучевое или химиолучевое лечение проведено всего у 12 (7,4 %) пациентов.

В большинстве случаев причиной отказа в хирургическом лечении был запущенный опухолевый процесс, диагностированный у 90 (55,6 %) больных (группа I). Эти пациенты поступали в центр с новообразованиями больших размеров, чаще всего неподвижными, с метастазами в регионарных лимфатических узлах или отдаленных органах.

Вторым по частоте ($n = 56$; 34,6 %; группа II) был контингент лиц, которые по результатам обследования были признаны потенциально курабельными, но отказались от операции ($n = 11$) или от всех видов лечения ($n = 45$), обосновывая свое решение хорошим общим самочувствием.

В данной выборке преобладали высоко дифференцированные карциномы небольших размеров без очагов метастатического роста.

Третью группу составили 16 (9,9 %) больных, у которых оперативное вмешательство не было предпринято из-за декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний (табл. 1).

При поступлении в стационар всем пациентам выполнялась ультрасонография шеи с использованием линейных датчиков 7,5 или 10 МГц, пункционная биопсия опухоли, ларингоскопия и рентгенография (томография) органов шеи и грудной полости. По индивидуальным показаниям

назначалась остеосцинтиграфия, сканирование щитовидной железы с ^{131}I , компьютерная томография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Лучевая терапия проводилась на аппаратах “Агат-С”, “Агат-Р” (Россия) и “Тератрон” (Канада) в статическом режиме с трех полей: переднего шейного с блоком гортани (12–16×14–20 см), и двух противолежащих медиастинальных (8–14×14–18 см) с блоком спинного мозга. Лекарственное противоопухолевое лечение включало несколько вариантов комбинированной химиотерапии, которые чаще всего основывались на

Таблица 1
Характеристика клинических наблюдений

Признаки	Группа			Всего
	I	II	III	
<i>Количество наблюдений</i>	90	56	16	162 (100 %)
<i>Возраст</i>				
минимальный – максимальный	39,2–85,7	24,8–86,4	45,8–85,8	24,8–86,4
средний	67,2	61,7	68,9	65,4
<i>Пол</i>				
мужской	30	19	8	57 (35,2 %)
женский	60	37	8	105 (64,8 %)
<i>Размер опухоли в наибольшем измерении (мм):</i>				
в среднем	64,7	34,3	45,4	52,4
минимальный – максимальный	17 – 185	7 – 200	15 – 102	7 – 200
<i>Экстратиреоидный рост опухоли, в т.ч.</i>	63	11	4	78 (48,1 %)
вовлечение возвратного нерва	42	7	4	53 (32,7 %)
гортани или трахеи	55	7	3	65 (40,1 %)
пищевода	21	3	1	25 (15,4 %)
<i>Метастазы:</i>				
в лимфатических узлах шеи	62	26	10	98 (60,5 %)
в отдаленных органах	48	4	1	53 (32,7 %)
в т.ч. в легких	33	2	1	36 (22,2 %)
печени	11	0	0	11 (6,8 %)
костях	5	2	0	7 (4,3 %)
* прочие локализации	12	0	0	12 (7,4 %)
<i>Бессимптомное течение заболевания</i>	0	23	3	26 (16,0 %)
<i>Лечение:</i>				
не проводилось	36	45	12	93 (57,4 %)
паллиативная лучевая терапия	25	5	2	32 (19,8 %)
лучевая терапия по радикальной программе	5	3	1	9 (5,6 %)
паллиативное облучение и химиотерапия (1–2 курса)	7	1	1	9 (5,6 %)
лучевая терапия по радикальной программе в сочетании с ПХТ	1	2	0	3 (1,9 %)
только химиотерапия	16	0	0	16 (9,9 %)

Примечание: * Кожа, мягкие ткани, ЦНС, надпочечник, лимфатические узлы отдаленных групп.

применении препаратов платины, антрациклинов и алкилирующих средств. При метастатическом поражении ЦНС назначались производные нитрозометилмочевины.

Статистический анализ включал построение таблиц сопряженности с расчетом Z^2 и оценку продолжительности жизни по моментному методу Kaplan-Meier. Сравнение показателей выживаемости в различных группах осуществлялось с использованием теста Mantel-Cox (log-rank). Для обработки данных применялись лицензионные программы SPSS 12,0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA, GS-35F-5899H) и Statistica 6,0 (Stat Soft, GS-35F-5899H).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления заболевания при первичном обращении в центр отмечены у 136 (84,0 %) больных, причем в большинстве случаев доминирующим симптомом была быстро растущая опухоль, часто в сочетании с признаками компрессии органов шеи или средостения. В двух наблюдениях в связи с угрожающей асфиксией была произведена экстренная трахеостомия, а у двух других пациентов потребовалось выполнение гастростомии в связи с полной дисфагией, нарастающей кахексией и стремительным обезвоживанием. Степень выраженности симптомов была наибольшей в группе I, менее интенсивной — у больных группы II (табл. 2).

В 27 (16,6 %) наблюдениях заболевание протекало бессимптомно. Из них в 24 случаях имел место непальпируемый папиллярный рак, в том числе у 16 больных диагностированы карциномы cT1N0M0.

Средняя продолжительность анамнеза заболевания составила 12,5 месяцев, причем в большинстве случаев ($n = 89$; 65,4 %) продолжительность периода от выявления опухолевого узла до поступления в стационар не превышала трех месяцев. Лишь у некоторых больных время догоспитального наблюдения растягивалась на годы, главным образом в тех ситуациях, когда рак был выявлен на фоне многоузлового зоба ($n = 41$; 25,3 %) или хронического тиреоидита ($n = 7$; 4,3 %). Такие пациенты длительно наблюдались в эндокринологических учреждениях и были направлены к онкологу в связи с изменением экоструктуры узловых новообразований или их ростом (табл. 3).

Основной контингент лиц, включенных в исследование, был представлен случаями папиллярного (40,1 %) и анапластического рака (25,3 %). Заключение о гистогенезе новообразования основывалось на результатах пункционной или трепан биопсии (табл. 4).

Наряду с необходимостью высокой чувствительности к результату цитологического исследования предъявлялось требование повышенной специфичности. С достоверностью

Таблица 2
Характер первых проявлений рака щитовидной железы у 136 больных

Показатели	Группа			Всего
	I	II	III	
Количество больных с симптомами	90	33	13	136 (100 %)
Симптомы заболевания:				
<i>быстро растущая опухоль на шее</i>	80	23	11	114 (84,0 %)
	$\chi^2_{I-II} = 5,20$; $P_{I-II} = 0,023$			
<i>дисфагия</i>	50	8	4	62 (38,3 %)
	$\chi^2_{I-II} = 8,29$; $P_{I-II} = 0,004$			
<i>общие проявления*</i>	35	16	6	57 (35,2 %)
<i>осиплость голоса</i>	45	6	3	54 (33,3 %)
	$\chi^2_{I-II} = 8,80$; $P_{I-II} = 0,003$			
<i>боль</i>	15	2	1	18 (11,1 %)
<i>диарея</i>	2	0	0	2 (1,2 %)
<i>синдром верхней полой вены</i>	2	0	0	2 (1,2 %)
<i>асфиксия</i>	1	0	0	1 (0,6 %)
<i>кровохаркание</i>	1	0	0	1 (0,6 %)

Примечание: * Астено-невротический синдром, потеря массы тела.

Таблица 3
Продолжительность анамнеза заболевания

Продолжительность анамнеза (мес.)	Группа			Всего
	I	II	III	
менее 3	50	28	11	89 (65,4 %)
3,0 – 5,9	17	7	3	31 (22,8 %)
6,0 – 11,9	9	7	0	15 (11,0 %)
12,0 – 23,9	5	2	0	7 (5,1 %)
24,0 – 35,9	2	3	0	5 (3,7 %)
36,0 – 47,9	2	3	0	5 (3,7 %)
48,0 – 119,9	3	4	0	7 (5,1 %)
120,0 и более	2	2	0	4 (2,4 %)
средняя	11,9	16,2	3,6	12,5

Таблица 4
Морфологический диагноз

Морфологическая верификация карциномы	Группа			Всего
	I	II	III	
папиллярная	20	38	7	65 (40,1 %)
медуллярная	6	4	1	11 (6,8 %)
анапластическая	36	2	3	41 (25,3 %)
плохо дифференцированная	21	5	1	27 (16,7 %)
“раковые клетки”	7	7	4	18 (11,1 %)
Всего	90	56	16	162 (100 %)

диагноза возникла ожидаемая проблема – при больших размерах опухоли закономерно наличие участков с различной структурой и неодинаковым клеточным составом. Вследствие этого даже при хорошей квалификации врача-цитолога не представляется возможным гарантировать верификацию новообразования (например, у 18 пациентов констатировано наличие раковых клеток без дальнейших указаний на нозологическую принадлежность).

С другой стороны, особенно трудно судить о гистогенезе или разновидности карциномы оксифильноклеточного строения, когда морфологические особенности ее составляющих, их количественные взаимоотношения, расположение элементов опухоли в микропрепарате и наличие сопутствующих межклеточных структур и образований, не специфичны для какой-то конкретной формы рака щитовидной железы (рис. 1).

В других ситуациях, как при полиморфноклеточном медуллярном раке, так и при псевдогистиоцитарном варианте анапластической карциномы в пунктате наблюдаются мелкие и крупные округлые, округло-овальные, удлиненные (продолговатые, веретенообразные), а также полигональные одно-, дву- и многоядер-

ные клетки с ровным контуром или с эллипсоидными ядрами полукруглой формы с эксцентричным расположением. Хроматин мелкозернистый и могут присутствовать ядрышки (большой частью мелкие, но также встречаются крупные округлой или неправильной формы). Цитоплазма клеточных элементов либо обильная, либо охватывает ядро узким с трудом различимым ободком. Ее окраска неоднородна: базофильная, розовая, серовато-синяя, дымчато-серая. Встречаются клетки с вакуолизированной и фестончатой цитоплазмой. Может наблюдаться равномерная пылевидная, иногда грубая, зернистость. Количественное взаимоотношение отдельных групп клеток значительно варьирует, также разнообразно и расположение клеточных элементов — присутствуют шаровидные скопления, рассыпчатые “голые ядра”, железисто-подобные структуры. Наличие сопутствующего межклеточного бесструктурного эозинофильного вещества еще больше затрудняет дифференциальную диагностику из-за сходства плотного коллоида и амилоида.

Определенную помощь в установлении тканевой принадлежности карциномы может

сыграть биохимический метод исследования крови с целью поиска специфической гормональной активности (например, определение уровня кальцитонина). В случаях, если клинические и лабораторные данные не позволяют однозначно высказаться о гистогенезе карциномы и радикальное хирургическое лечение невозможно, вопрос верификации приобретает первостепенное значение. И здесь определенную перспективу дает применение трепан-биопсии с последующим иммуноморфологическим фенотипированием полученного материала (рис. 2).

Ко времени завершения исследования умерло 124 (76,5 %) пациента, в т.ч. в 106 (65,4 %) наблюдениях летальный исход был обусловлен прогрессированием основного заболевания. В 10 (6,2 %) случаях причиной смерти стала другая первичная опухоль, а у 8 (4,9 %) больных — сопутствующие неопухолевые заболевания. Наблюдаемая трех- и пятилетняя выживаемость составила 30,6 и 22,8 % соответственно (медиана — 8,0 мес.).

Наиболее высокие показатели продолжительности жизни получены в группе III, где более пяти лет прожили 52,4 % больных, а медиана времени жизни оказалась высокой — 73,4 мес. Из 10 летальных исходов в данной выборке от рака умерло 6, от неопухолевых заболеваний — 3. В одном случае смерть пациента была обусловлена острой лейкемией с молниеносным клиническим течением. Заме-

тим, что некомпенсированные сопутствующие заболевания, которые считались главной причиной непереносимости больными хирургического лечения, не стали у них доминирующей причиной смерти.

Низкая выживаемость была характерна для пациентов с исходно распространенным раком щитовидной железы (группа I), которые часто погибали в ближайшие сроки после установления диагноза. Свыше трех и пяти лет в этих случаях прожили 11,4 и 5,8 % больных соответственно, а медиана выживаемости составила всего 3,3 мес. Продолжительность жизни больных в группах II и III достоверно не различалась (рис. 3).

При моновариантном анализе установлено, что выживаемость достоверно ассоциирована с инвазивным и метастатическим потенциалом опухоли, наличием клинических проявлений заболевания и в значительной степени зависит от гистологической принадлежности новообразования (табл. 5).

Наилучшие показатели продолжительности жизни получены при папиллярной аденокарциноме щитовидной железы. Эта опухоль чаще, чем другие новообразования диагностировалась в интратиреоидной фазе роста (43 из 65; 66,2 %) без регионарного распространения (n = 36; 55,4 %) и отдаленных метастазов (n = 53; 81,5 %). Пятилетняя выживаемость данной категории больных составила 37,6 % (рис. 4).

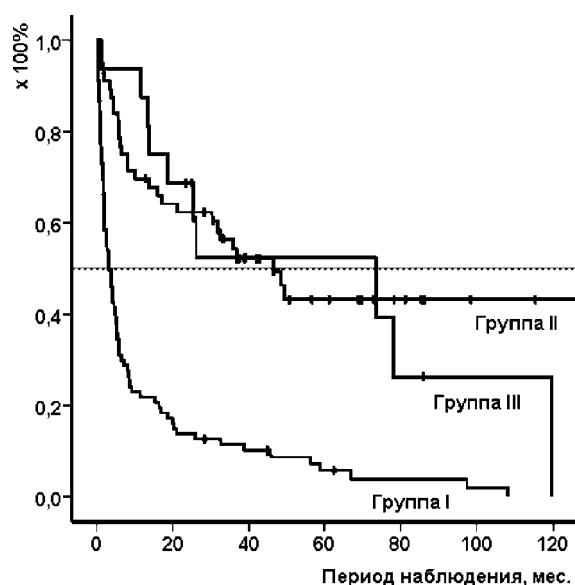


Рисунок 3 – Выживаемость больных исследуемых групп

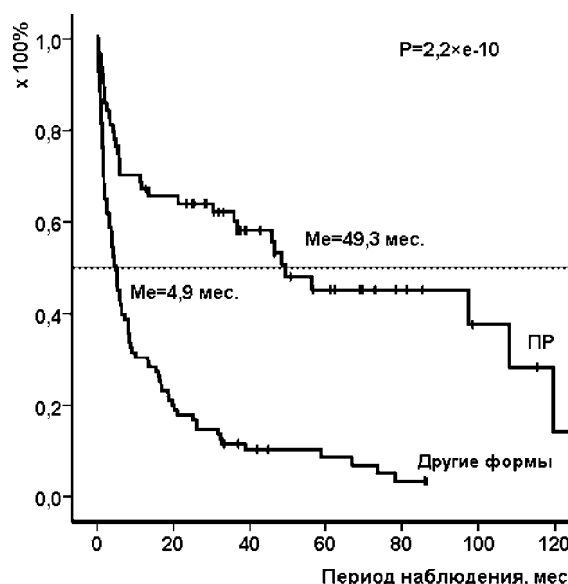


Рисунок 4 – Выживаемость больных папиллярным раком в сравнении с другими морфологическими вариантами рака щитовидной железы (ПР-папиллярный рак). Me — медиана выживаемости

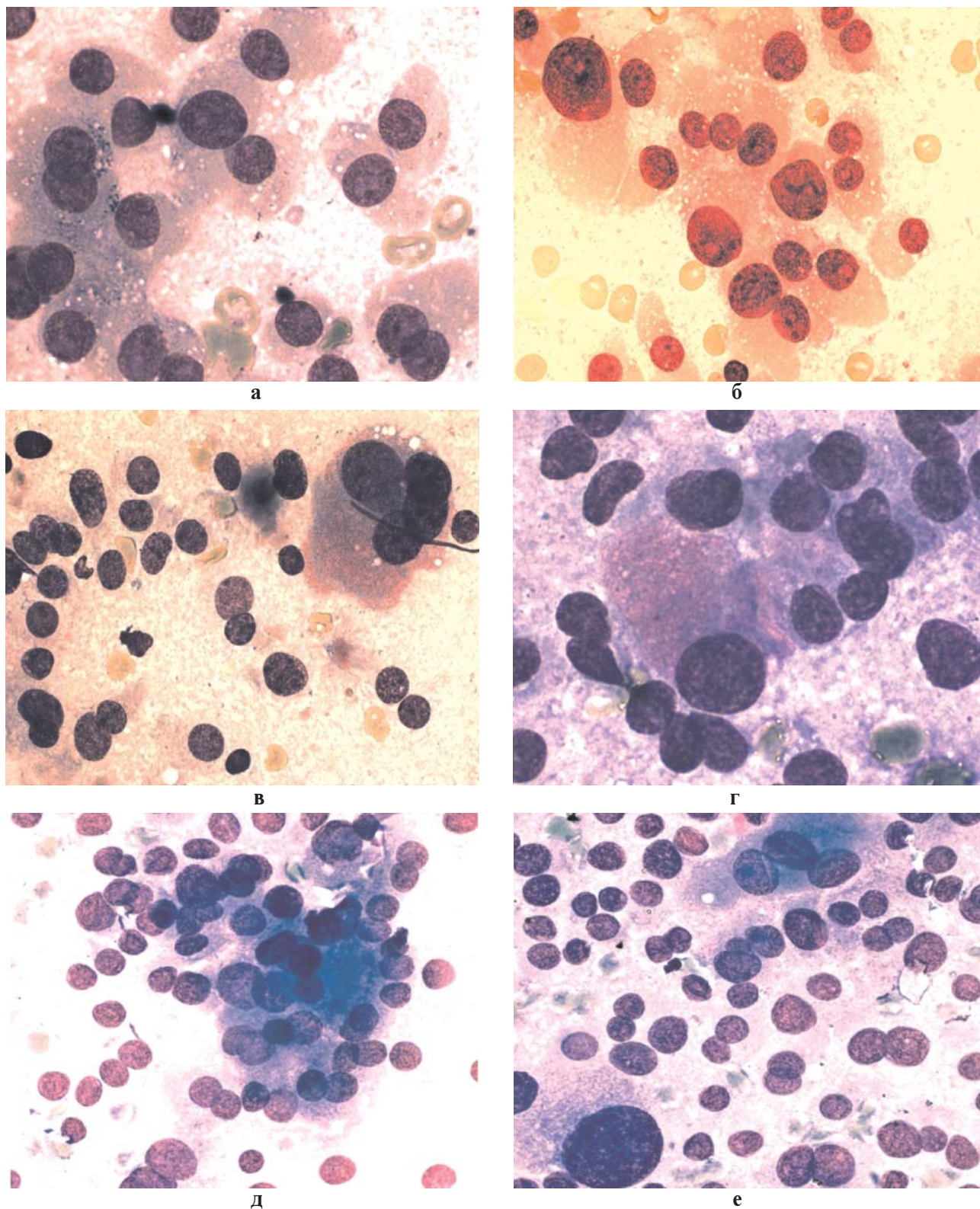


Рисунок 1 – Цитологическая картина оксифильноклеточных опухолей щитовидной железы: а, б — фолликулярный рак; в, г — медуллярная карцинома; д, е — аденома с aberrantным иммунофенотипом, клетки которой положительно прореагировали как с нейроэндокринными маркерами (но не кальцитонином), так и с антителами к тиреоглобулину. Общность таких признаков, как клеточный и ядерный полиморфизм (а–е), эксцентричное расположение ядер (б, г, е), окраска цитоплазмы (а–е) и зернистость (а) затрудняет определение злокачественного потенциала и гистогенеза подобных новообразований. Окраска по Гимзе, $\times 1000$

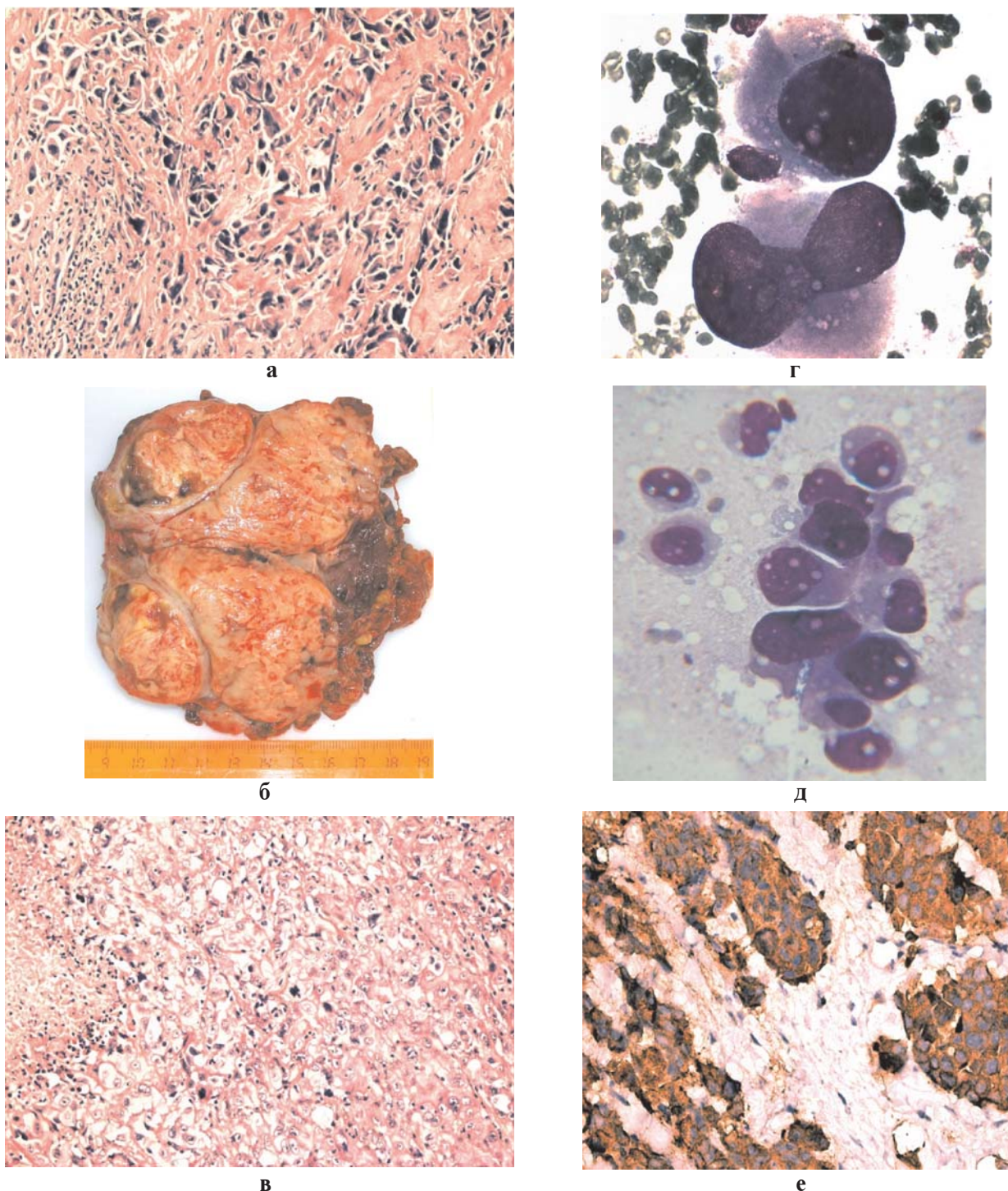


Рисунок 2 – Сравнительная характеристика анапластического (а–в) и медуллярного (г–е) рака. В материале трепан-биопсии (а, гематоксилин и эозин, $\times 200$) видны разрастания полиморфноклеточной злокачественной опухоли, клетки которой положительно прореагировали с антителами к нейрон-специфической эналазе (++) и синаптофизину (+). После проведения лучевой терапии в дозе 40 Гр образование было удалено (б, нативный препарат). Иммуногистохимическое исследование дало отрицательный результат при применении маркеров нейроэндокринной и фолликулярной дифференцировки. Окончательный диагноз — анапластический рак (в, гематоксилин и эозин, $\times 200$). Наличие уродливых гигантских клеток (г, окраска по Гимзе, $\times 1000$) и железисто-подобных комплексов (д, окраска по Гимзе, $\times 1000$) позволяло диагностировать анапластический рак. При иммуногистохимическом исследовании материала трепан-биопсии получена выраженная положительная реакция опухолевых клеток с маркерами нейроэндокринной дифференцировки (е — окраска с антителом к синаптофизину, $\times 400$). Диагноз — медуллярный рак

Таблица 5
Наблюдаемая выживаемость больных

Признаки	Выживаемость (%)			Достигнутый уровень значимости (P)	
	3 года	5 лет	Ме (мес.)		
Группа: I	II	11,4	5,8	3,3 ± 0,7	P _{I-II} = 1,4×10 ⁻¹¹ P _{I-III} = 1,8×10 ⁻⁵
	III	54,3	43,2	46,4 ± 9,0	
		52,4	52,4	73,4 ± 33,5	
Пол: мужской		33,2	25,4	9,0 ± 5,1	—
	женский	26,1	18,5	7,8 ± 1,3	
Инвазивный потенциал опухоли:					P = 3,5×10 ⁻⁷
	интратиреоидный рост	45,3	37,9	21,2 ± 10,7	
	экстратиреоидный рост	14,7	8,2	4,2 ± 0,5	
Регионарное распространение:	N0	53,8	44,6	38,7 ± 16,6	P = 3,7×10 ⁻⁸
	N1	15,6	8,6	8,0 ± 2,5	
Отдаленные метастазы:	M0	40,6	34,6	15,9 ± 5,3	P = 8,4×10 ⁻⁹
	M1	10,0	0,0	2,0 ± 0,9	
Симптомы заболевания:	нет	84,4	78,8	—	P = 2,5×10 ⁻¹⁰
	есть	19,9	11,1	8,0 ± 2,5	
Морфологический вариант опухоли:					P _{IIIP-MP} = 0,031 P _{IIIP-AP} = 2,4×10 ⁻¹² P _{IIIP-ИДР} = 5,1×10 ⁻⁶
Папиллярный рак (IIIP)	60,2	37,6	49,3 ± 19,9		P _{IIIP-РКл} = 0,004
Медуллярный рак (MP)	20,5	20,5	19,8 ± 4,8		P _{MP-AP} = 0,001
Анапластический рак (AP)	2,4	0,0	2,7 ± 0,9		P _{AP-ИДР} = 0,047 P _{AP-РКл} = 0,005
Плохо дифференцированный рак (ИДР)	14,8	5,6	4,5 ± 1,1		
Раковые клетки (РКл)	22,2	11,1	8,0 ± 2,5		

В 16 из 65 (24,6 %) случаев степень распространения папиллярного рака соответствовала cT1N0M0. В этой подгруппе наблюдаемая 5-летняя выживаемость оказалась равной 87,5 %. Заметим, что никто из указанных пациентов специального лечения не получал, а летальный исход зарегистрирован только в двух наблюдениях, причем от причин не связанных с основным заболеванием (ИБС и синхронный рак прямой кишки, cT4N0M1).

Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи при интратиреоидном папиллярном раке до 2 см в наибольшем измерении не оказало заметного влияния на продолжительность жизни. Все больные (n = 3) с распространением опухоли cT1N1M0 живы в сроках 28,2–104,8 мес. без ухудшения самочувствия и заметной отрицательной динамики.

При карциномах cT2N0-1M0 показатель наблюдаемой 5-летней выживаемости оказался более низким, составляя всего 42,9 %. Ко времени завершения исследования умерло 8 из 14 больных, однако в 5 случаях причиной смерти

была генерализация другой первичной опухоли, а в трех других наблюдениях — сопутствующие соматические заболевания. Таким образом, с увеличением размеров интратиреоидного рака показатель опухоль-ассоциированной смертности не увеличивается. Следует полагать, что папиллярные аденокарциномы щитовидной железы cT1-2N0-1M0 характеризуется в целом индолентным течением, практически полным отсутствием инвазивных свойств и способности к отдаленному метастазированию.

Иная ситуация характерна для макроинвазивных экстратиреоидных новообразований и опухолей больших размеров (от 50 мм в наибольшем измерении) с минимальным инвазивным потенциалом. Из 6 больных с распространением рака cT3N0-1M0 летальный исход отмечен в 2 случаях, а из 14 пациентов с карциномой cT4N0-1M0 от прогрессирования процесса умерло 11.

Все больные с первично метастатическим (M1) папиллярным раком (n = 11) погибли в ближайшее время после установления диагноза.

Трехлетняя выживаемость в данной выборке составила 18,2 %, а медиана времени жизни оказалась равной 2,0 месяцам.

Лучевая или химиолучевая терапия не только не оказала позитивного влияния на продолжительность жизни, но напротив, 5-летняя выживаемость пролеченных больных (n = 20; 30,8 %) была более низкой по сравнению с пациентами без проведенного противоопухолевого лечения (n = 45; 69,2 %, табл. 6).

Обнаруженный парадокс объясним фактом преимущественного использования облучения (в меньшей степени химиотерапии) у больных с местно распространенным (сT3-4N0-1M0; $\chi^2 = 7,56$; P = 0,006) или метастатическим (M1; $\chi^2 = 6,96$; P = 0,008) папиллярным раком щитовидной железы. Пациенты с I и II стадией заболевания лечению не подвергались.

Заметим также и то обстоятельство, что ни один из эмпирически подобранных вариантов нехирургического лечения не смог остановить рост опухоли или ее метастазирование. Мы не наблюдали больных с полными или частичными ремиссиями, а продолжительная стабилизация процесса не имела очевидной связи с величиной суммарной поглощенной дозы или количеством курсов цитостатической терапии.

Так, в одном наблюдении пациентка прожила 108,2 месяца после паллиативного облучения шеи и средостения в дозе 40 Гр. В другом случае продолжительность жизни составила

97,3 месяца после единственного курса полихимиотерапии по схеме CAV. Однако у некоторых больных летальному исходу от прогрессирования заболевания на первом или втором году наблюдения предшествовал курс лучевого лечения по радикальной программе с последующей полихимиотерапией (от 5 до 8 курсов). На наш взгляд отсутствие объективного эффекта на фоне лечения свидетельствует о в целом высокой радио и химиорезистентности папиллярных аденокарцином щитовидной железы.

В выборке из 11 больных медулярным раком только три пациента прожило более двух лет, а медиана времени жизни в этой группе составила всего $19,8 \pm 4,8$ мес. (табл. 7).

Как и при папиллярном раке, продолжительность жизни в случаях неоперабельных медулярных карцином не имела очевидной связи с лечением. Оказалось, что эти опухоли не регрессируют на фоне лучевой терапии и обладают низкой чувствительностью к цитостатикам. Из числа пролеченных больных (n = 6) отмечен только один эпизод продолжительного выживания (случай ТВ). Заметим, что пациентка с III стадией заболевания (КН), которой не проводилось ни облучение, ни химиотерапия, жива более 3 лет после установления диагноза без ухудшения самочувствия и признаков отдаленного метастазирования.

Самые низкие показатели выживаемости получены у больных анапластическим раком,

Таблица 6
Наблюдаемая 5-летняя выживаемость и медиана времени жизни больных папиллярным раком

Признаки	5-летняя выживаемость, %	Медиана времени жизни (мес.)
T1N0M0 ₁	87,5	—
T2N0M0 ₂	50,0	48,4 (0,0–107,6)*
T1–2N1M0 ₃	45,2	49,3 (10,2–88,4)
T3–4N0M0 ₄	51,1	97,3 (40,3–154,3)
T3–4N1M0 ₅	16,7	5,7 (4,0–7,4)
$P_{1,2}=0,046; P_{1,4}=0,028; P_{1,5}=4,8 \times 10^{-4}$		
N0	68,0	108,2 (41,2–175,2)
N1	13,2	5,7 (0,0–17,1)
$P_{N0,N1}=2,1 \times 10^{-5}$		
M0	56,7	97,3 (45,6–149,0)
M1	0,0	2,0 (0,0–5,3)
$P_{M0,M1}=2,0 \times 10^{-7}$		
Без лечения ₁	55,5	119,5 (18,8–220,2)
Облучение ± химиотерапия ₂	27,5	45,7 (0,0–113,4)
$P_{1,2}=0,027$		

Таблица 7
Результаты наблюдений медуллярного рака

Случай	Пол	Возраст (лет)	TNM	Размер опухоли (мм)	Курсы ПХТ	Суммарная доза, Гр	Длительность жизни (мес.)
ГЯ	ж	59,0	T2N0M1	24	0	0	Жива – 3,2
БЕ	м	52,0	T2N1bM1	32	5	0	Умер – 15,2
СС	м	45,9	T4N1bM1	47	3	0	Умер – 19,8
КН	ж	24,8	T2N1aM0	24	0	0	Жива – 41,9
ЦМ	ж	54,1	T2N1bM1	28	4	20	Умерла – 20,2
ТВ	м	59,4	T4N1bM0	37	6	70	Умер – 78,1
ЕА	м	63,4	T2N1bM0	21	0	0	Умер – 8,0
ВВ	м	54,8	T2N1bM0	35	2	60	Умер – 13,5
СЛ	ж	66,9	T3N0M1	65	0	40	Умерла – 1,6
МН	ж	76,5	T2N1aM0	20	0	0	Умерла – 32,2
МВ	ж	74,5	T4N0M1	27	0	0	Умерла – 0,3

при котором медиана времени жизни составила всего 2,7 месяца. За исключением одного случая наступление летального исхода произошло в течение 1,5 лет после установления диагноза, причем во всех наблюдениях смертность была обусловлена прогрессированием опухолевого процесса.

Только четверым (из 41) пациентам данной подгруппы удалось провести лучевую терапию по радикальной программе. У 18 больных выполнено паллиативное облучение (от 16 до 40 Гр), у четверых — один-два курса полихимиотерапии и в двух наблюдениях была предпринята химиолучевая терапия. Во всех случаях отмечалось прогрессирование опухолевого про-

цесса на фоне лечения. Лишь в одном наблюдении удалось достичь продолжительной стабилизации опухолевого процесса — пациент прожил 6 лет после облучения шеи и средостения в суммарной очаговой дозе 70 Гр. В 13 наблюдениях проводилась поддерживающая (симптоматическая) терапия.

В небольшой по численности подгруппе больных анапластическим раком, подвергнутых противоопухолевому лечению по радикальной программе ($n = 4$), медиана времени жизни оказалась более высокой по сравнению с пациентами, которым проводилось симптоматическое или паллиативное лечение (табл. 8).

Таблица 8
Медиана выживаемости больных анапластическим раком щитовидной железы в зависимости от проводимого лечения

Варианты лечения	n	Медиана (мес.)	Значение P
Поддерживающая (симптоматическая) терапия (1)	13	1,7 (95 %ДИ 0,8–2,6)	P _{1,3} =0,028 P _{2,3} =0,045
Паллиативное облучение шеи и средостения в суммарной дозе 40 Гр и (или) 1–2 курса химиотерапии (2)	24	3,1 (95 %ДИ 0,0–6,7)	
Облучение шеи и средостения по радикальной программе в суммарной дозе 60–70 Гр (3)	4	8,5 (95 %ДИ 7,4–9,6)	

Однако найденный факт нельзя считать закономерностью не только из-за малого количества наблюдений, но также в связи со значительными различиями в общем состоянии больных и степени распространения опухоли в трех представленных выборках.

Так, основанием для симптоматического лечения считался распространенный рак с множественными метастазами в отдаленных органах и общее неудовлетворительное состояние больных (2–3 балла ECOG).

Напротив, для проведения лучевой или химиолучевой терапии отбирались компенсированные пациенты без отдаленных метастазов. Заметим, что во всех этих случаях исходно планировалась радикальная лучевая терапия с несколькими сеансами индукционной химиотерапии. Неэффективность лечения и закономерное ухудшение состояния служило поводом для перевода пациента на поддерживающую терапию. Такие больные формировали подгруппу паллиативного лечения.

Из 27 больных плохо дифференцированным раком щитовидной железы ко времени завершения исследования умерло 25, один пациент жив на 4-м году наблюдения с метастазами в легких и костях и одна больная наблюдается на 8-м году после установления диагноза без признаков прогрессирования заболевания.

При данном морфологическом варианте рака щитовидной железы только одной пациентке удалось завершить запланированное лучевое лечение (суммарная поглощенная доза 72 Гр). В 13 наблюдениях после первой половины облучения по расщепленному курсу или 1–2 курсов химиотерапии констатирована генерализация опухоли, что служило основанием для прекращения противоопухолевого лечения и переходом к поддерживающей терапии. У 13 других больных симптоматическое лечение проводилось изначально со времени установления диагноза.

Показатель 5-летней выживаемости для всей выборки пациентов плохо дифференцированным раком составил 5,6 %, а медиана времени жизни по значению оказалась весьма близкой к показателям, полученным при анапластических карциномах. Продолжительность жизни больных варьировала от 0,4 до 66,8 месяцев, причем медиана выживаемости при паллиативном и симптоматическом лечении достоверно

не различалась, составив 4,6 и 1,8 мес. соответственно ($P = 0,72$). Так же, как и в случаях анапластических карцином летальные исходы в основном наблюдались на первом году после установления диагноза, однако общая выживаемость была более высокой у больных плохо дифференцированным раком (рис. 5).

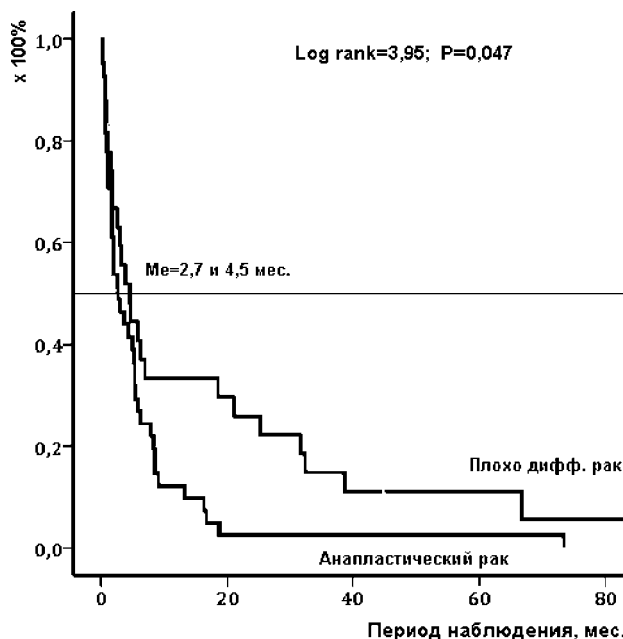


Рисунок 5 – Выживаемость больных анапластическим и плохо дифференцированным раком щитовидной железы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной литературе практически нет информации о выживаемости больных раком щитовидной железы, которые не подвергались радикальному хирургическому лечению.

Известно лишь, что папиллярная микрокарцинома, к которой относятся опухоли до 10 мм в наибольшем измерении, характеризуется медленным ростом, низким метастатическим потенциалом, обычно не имеет клинических проявлений и часто представляет собой случайную находку после оперативных вмешательств, выполненных по другому поводу. Многими исследователями эти злокачественные новообразования относятся к категории “безопасных”, в большинстве случаев, не требующих немедленного лечения [1,2].

В настоящем исследовании этот факт не только нашел подтверждение, но было также

установлено, что интратиреоидные опухоли больших размеров (до 4 см в наибольшем измерении), в том числе с метастазами в лимфатических узлах шеи, характеризуются в целом благоприятным прогнозом. Неудовлетворительные показатели продолжительности жизни ассоциированы либо с отдаленными метастазами, экстраиреоидным распространением опухоли или с непапиллярным гистологическим вариантом новообразования.

В отличие от аденокарциномы папиллярного строения, медулярный, плохо дифференцированный и анапластический рак клинически проявляются быстрорастущими новообразованиями, которые в течение короткого времени приводят к симптомам компрессии органов и сосудов шеи. В таких случаях дифференциальная диагностика представляет собой сложную медицинскую проблему, обусловленную, прежде всего, необходимостью различать первичный рак щитовидной железы с метастатическими карциномами. Эта задача становится особенно сложной в тех ситуациях, когда помимо новообразования на шее выявляются другие очаги опухолевого роста.

Так, диагноз эпидермоидного рака по результатам цитологического исследования пунктата щитовидной железы может соответствовать сквамозному варианту анапластического рака, однако при этом всегда требуют исключения карциномы гортани и бронхиогенный рак шеи. При наличии рентгенологически определяемых теневых изображений в легком или средостении первичное тиреоидное новообразование следует дифференцировать с метастазами карцином легкого или непосредственным распространением рака пищевода на щитовидную железу.

Выявление раковых клеток с низкой дифференцировкой равновероятно может подтверждать диагноз анапластического или плохо дифференцированного рака. Точно такое же цитологическое заключение может быть получено из шейных метастазов мелкоклеточных карцином легкого.

Принимая во внимание сложность морфологической диагностики неоперабельного рака щитовидной железы следует подчеркнуть высокую значимость иммуноцитохимических исследований пунктатов и целесообразность трепан биопсии в качестве стандартного метода первичной диагностики нерезектабельных опухолей щитовидной железы.

Однако наиболее важным итогом настоящего исследования следует считать данные об отсутствии достоверного влияния стандартных методов лучевого или лекарственного противоопухолевого лечения на выживаемость больных. В большинстве случаев на фоне проводимой терапии наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса, ни одной ремиссии нами не было получено. Практически это означает, что продолжительность жизни больных неоперабельным раком щитовидной железы определяется исключительно биологическими свойствами новообразования.

Список использованных источников

1. *Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland / E. Orsenigo [et al.] // EJSO. — 2004. — Vol.30. — P. 1104–1106.*
2. *Ito, Y. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid / Y. Ito, A. Miyauchi // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 3. — P. 240 – 248.*
3. *Фридман М.В., Демидчик Ю.Е. Бронхиогенный рак шеи и щитовидной железы: об источниках развития и способности к полипотентной дифференцировке // Вопросы онкологии. — 2008. — Т.54, №2. — С. 225–231.*