

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.Е. Демидчик, А.Э. Колобухов, Е.П. Демидчик, З.Э. Гедревич, М.В. Фридман,
П.Г. Киселев, В.В. Барьяш, М.Н. Шепетько, А.М. Писаренко

Республиканский центр опухолей щитовидной железы, г. Минск

Ключевые слова: щитовидная железа, медуллярный рак, выживаемость, лечение.

Введение. Медуллярный рак щитовидной железы — редкая злокачественная опухоль с высоким метастатическим потенциалом и низкой чувствительностью к лучевой и цитостатической терапии. *Цель* предпринятого исследования заключается в систематизации сведений о выживаемости и определении показаний к выполнению медиастинальной лимфодиссекции у данной категории больных. **Материал.** Проведен ретроспективный анализ 280 наблюдений медуллярного рака щитовидной железы за период с 1985 по 2006 гг. Средний возраст больных составил 49,8 года (от 12,4 до 78,3), мужчин было 84 (30,0%), женщин 196 (70,0%; соотношение 1:2,3). **Методы.** Предпринята моновариантная оценка выживаемости методом Kaplan–Meier. Для анализа взаимосвязей в выборке применена бинарная логистическая регрессия. **Результаты.** Трех-, пяти- и десятилетняя выживаемость оказалась равной 84,2%; 74,0%; 53,9% соответственно. Моновариантным анализом установлена более высокая продолжительность жизни женщин, а выживаемость больных в возрасте старше 60 и моложе 20 лет была ниже, чем у лиц промежуточных возрастных групп. Показатели выживаемости ухудшались с увеличением размера опухоли, при экстратиреоидном распространении и мультицентрическом росте новообразования. Не выявлено статистически значимых отличий продолжительности жизни при I, II и III стадиях медуллярного рака: 10 лет и более жили 77,6%, 90,3% и 80,2% больных соответственно. Низкие показатели выживаемости были характерны для больных с IV стадией, а также при метастатическом (особенно билатеральном) поражении лимфатических узлов уровней II–V. Регрессионным анализом установлено, что вероятность смерти от медуллярного рака достоверно зависит от исходного регионарного распространения опухоли, ее инвазивного потенциала и в значительной степени определяется характером оперативного вмешательства. Выполнение тотальной тиреоидэктомии, медиастинальной и шейной лимфодиссекции в большинстве случаев улучшает выживаемость больных. Применение стандартных адьювантных противоопухолевых воздействий не оказывает достоверного влияния на отдаленные результаты лечения. **Заключение.** Хирургическое вмешательство при медуллярном раке щитовидной железы представляет собой единственный метод эффективного лечения больных. Оптимальное оперативное пособие предполагает выполнение тотальной тиреоидэктомии с центральной, латеральной шейной и медиастинальной лимфодиссекцией.

THE RESULTS OF THERAPY IN PATIENTS WITH MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Yu.E. Demidchik, A.E. Kolobukhov, E.P. Demidchik, Z.E. Gedrevich,
M.V. Fridman, P.G. Kiselev, V.V. Bariash, M.N. Shepetko, A.M. Pisarenko

Key words: thyroid, medullary carcinoma, survival, treatment

Background. Medullary thyroid carcinoma is a rare malignancy with high metastatic potential and low sensitivity to conventional chemotherapy and external irradiation. The current study aims systematization of survival data to optimize the indications for mediastinal dissection in patients with this disease. **Patients.** A retrospective analysis was performed using the data of 280 consecutive patients with medullary thyroid carcinomas identified for the period from 1985 to 2006. Mean age of enrolled patients was 49.8 (between 12.4 and 78.3); 87 (30%) individuals were males and 196 (70%) were females (gender ratio 1:2.3). **Methods.** Survival estimation included Kaplan–Meier method followed by binary logistic regression. **Results.** Survival rates for three, five and ten years were 84.2%, 74.0% and 53.9% respectively. Univariate analysis revealed the significantly higher survival in females as compared with males; worsen survival at the age group above 60 and under 20 years old. Deteriorated life duration obtained in large, extra thyroidal and multifocal carcinomas. No significantly different survival found in patients with stage I, stage II and stage III (10-year survival 77.6%,

90.3 % и 80.2 %, respectively). Low survival was typical for stage IV medullary carcinomas and exactly in cases with bilateral positive neck lymph nodes (levels II–V). Logistic regression revealed that probability of fatal outcomes from medullary carcinoma significantly depends on initial regional extend of malignancy, invasive potential of carcinoma and some surgical options. Thus, total thyroidectomy with simultaneous mediastinal and lateral neck dissection improves survival in majority of cases. Conventional adjuvant chemotherapy or (and) external beam therapy did not significantly influence the long-term results of treatment. **Conclusion.** Surgery in patients with medullary thyroid carcinomas constitutes the only method of efficient treatment. Optimal intervention has to include total thyroidectomy associated with total thyroidectomy with lateral neck and mediastinal dissection.

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от злокачественных новообразований фолликулярного происхождения, медуллярные (С-клеточные) карциномы щитовидной железы характеризуются высоким потенциалом к метастазированию, упорным рецидивированием после лечения и многообразием клинических проявлений [1, 2]. В практической деятельности нередко встречаются ситуации, когда небольшая опухоль в течение короткого времени приобретает системный характер или напротив, когда распространенный неопластический процесс неожиданно становится вялотекущим заболеванием.

Выживаемость больных медуллярным раком определяется большим количеством независимых признаков, среди которых помимо степени распространения карциномы прогностическое значение имеет этиологическая форма заболевания (спорадическая или семейная), возраст, пол пациента и метаболическая активность новообразования. Известно также, что продолжительность жизни больных достоверно ассоциирована с содержанием амилоида в строме опухоли, непосредственно зависит от количества кальцитонин-продуцирующих раковых клеток и характера мутаций гена RET [3–6].

В многочисленных публикациях, посвященных прогнозированию при медуллярном раке щитовидной железы, крайне редко оценивается роль методов лечения. В частности, — выбор рационального объема лимфодиссекции остается предметом дискуссии практически со времени идентификации заболевания в 1959 г. Данные современной литературы убеждают в существовании полярных мнений по данному вопросу, о чем свидетельствуют результаты анкетирования, проведенного в рамках IAES¹ [7].

Согласно полученным данным, минимальное оперативное вмешательство на регионарном лимфоаппарате, включающее удаление клетчатки и центральной группы лимфатичес-

ких узлов, применяется как при I, так и при IVb стадии медуллярного рака. В то же время лимфодиссекция на одной или обеих сторонах шеи часто выполняется вне зависимости от исходного состояния регионарных лимфатических узлов.

Отсутствие единодушия в данном вопросе, несомненно, обусловлено поиском компромисса в решении сложной клинической дилеммы: с одной стороны хирург должен обеспечить максимально возможную выживаемость, а с другой — сохранить приемлемое качество жизни оперированного больного.

Цель настоящего исследования заключается в систематизации сведений о выживаемости больных медуллярным раком щитовидной железы определении показаний к выполнению медиастинальной лимфодиссекции у больных медуллярным раком щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с ноября 1985 по декабрь 2006 г. в Республиканском Центре опухолей щитовидной железы наблюдали 280 больных с морфологически верифицированным медуллярным раком. Мужчин было 84 (30,0 %), женщин 196 (70,0 %; соотношение 1:2,3), средний возраст составил 49,8 года (от 12,4 до 78,3 лет). Наследственные формы заболевания выявлены в 15 (5,4 %) случаях, в том числе в составе синдрома Сиппла — у 8 (2,9 %) больных, симптомокомплекса MEN2B в 1 (0,4 %) наблюдении, а семейный (не MEN) медуллярный рак диагностирован у 6 (2,1 %) больных (2 семьи).

Преобладали случаи местно распространенного заболевания IVa стадии (90; 32,1 %). В 12 (1,4 %) наблюдениях ко времени установления диагноза имели место отдаленные метастазы медуллярного рака (M1), а у 24 (8,6 %) больных опухоль распространялась на трахею, пищевод или магистральные сосуды шеи. Карциномы I (pT1N0M0), II (pT2-3N0M0) и III (pT1-3N1aM0) стадии выявлены в 85 (30,3 %), 39 (13,9 %) и 30 (10,7 %) случаях соответственно (табл. 1).

¹ Международная ассоциация эндокринных хирургов

Таблица 1
Распространение опухоли

Стадия	TNM UICC [8]	Количество больных (%)
I	T1N0M0	85 (30,4 %)
II	T2N0M0	39 (13,9 %)
III	T3N0M0	10 (3,6 %)
	T1-3N1aM0	20 (7,1 %)
IVa	T1-3N1bM0	90 (32,1 %)
IVb	T4bN0-1M0	20 (7,1 %)
IVc	T1-4bN0-1M1	12 (4,3 %)
не установлена	TxNxM0	4 (1,4 %)

В 4 (1,4 %) наблюдениях степень распространения опухоли не была определена, т.к. больные получали первичное лечение в эндокринологических стационарах и в Республиканский Центр обращались по поводу прогрессирования заболевания.

Размер первичной опухоли составил в среднем 26,1 мм (от 1 до 110 мм), причем наиболее часто встречались солитарные интратиреоидные карциномы. Экстратиреоидное распространение диагностировано в 66 (23,6 %) случаях. В 47 (16,8 %) наблюдениях опухоль превышала 40 мм в наибольшем измерении, а у 49 (13,4 %) больных диагностирована медулярная микрокарцинома (размер в наибольшем измерении не более 10 мм).

У большинства больных, включенных в исследование, произведена тотальная экстракапсулярная тиреоидэктомия, которая дополнялась центральной и латеральной лимфодиссекцией на одной или обеих сторонах шеи. Медиастинальная лимфодиссекция выполнена в 32 (11,4 %) наблюдениях (табл. 2).

Адьювантное противоопухолевое лечение проведено у 149 (53,2 %) больных, в т.ч. в 86 (30,7 %) случаях применялась операция и облучение, в 47 (16,8 %) наблюдениях использовалась послеоперационная химиолучевая терапия, а у 16 (5,7 %) больных проведена терапия цитостатиками. Основанием для адьювантной лучевой и (или) лекарственной терапии считались первичные медулярные карциномы III и IV стадии.

Дистанционная 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 противоположных медиастинальных (8–14×14–18 см) с блоком

спинного мозга. Размеры полей облучения устанавливались индивидуально, в зависимости от конституции больного. Облучение шеи и средостения начинали на 21–30-е сутки послеоперационного периода. Доза за фракцию составляла 2 Гр, суммарно она варьировала от 14 до 68 Гр, но в большинстве случаев не превышала 40 Гр.

Лекарственное противоопухолевое лечение проводилось с использованием нескольких вариантов комбинированной химиотерапии, основанной на применении препаратов платины. Дополнительно назначался доксорубин, 5-фторурацил, циклофосфан, винкристин или винбластин в стандартных дозировках.

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте проведено у 121 (43,2 %) больного.

В 10 (3,6 %) наблюдениях оперативные вмешательства не выполнялись. Из них у 5 (1,8 %) больных (стадии IVa и IVb) проведено лучевое лечение по радикальной программе с величиной суммарной поглощенной дозы 60–74 Гр в сочетании с курсами полихимиотерапии. В двух (0,7 %) случаях (стадии IVa и IVc) применялась паллиативная лучевая терапия. У трех (1,1 %) больных специальное лечение не проводилось, в т.ч. в одном наблюдении из-за общего тяжелого состояния, обусловленного распространенным опухолевым процессом, а в двух (0,7 %) случаях в связи с отказом больных (стадии IVb и IVc).

Для морфологического исследования опухолей помимо стандартного окрашивания микропрепаратов гематоксилином и использовалась методика непрямого иммунопероксидазного авидин-биотинового теста с применением антител к кальцитонину, хромогранину и тиреоглобулину.

Оценка выживаемости включала расчеты

Таблица 2
Варианты оперативных вмешательств

Оперативное пособие	Количество больных (%)
Резекция (энуклеация карциномы)	17 (6,1 %)
Гемитиреоидэктомия	22 (7,9 %)
Гемитиреоидэктомия в сочетании с центральной лимфодиссекцией	7 (2,5 %)
Гемитиреоидэктомия, центральная и односторонняя латеральная лимфодиссекция	2 (0,7 %)
Субтотальная резекция щитовидной железы	10 (3,6 %)
Субтотальная резекция щитовидной железы и центральная лимфодиссекция	2 (0,7 %)
Субтотальная резекция щитовидной железы, центральная и <i>медиастинальная</i> лимфодиссекция	1 (0,3 %)
Субтотальная резекция, центральная лимфодиссекция и односторонняя латеральная шейная диссекция	3 (1,1 %) ⁱ
Тотальная тиреоидэктомия	17 (6,1 %)
Тотальная тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией	30 (10,7 %)
Тотальная тиреоидэктомия с центральной и <i>медиастинальной</i> лимфодиссекцией	1 (0,3 %)
Тотальная тиреоидэктомия с центральной и односторонней латеральной лимфодиссекцией	30 (10,7%) ⁱⁱ
Тотальная тиреоидэктомия с центральной и односторонней латеральной и <i>медиастинальной</i> лимфодиссекцией	1 (0,3 %)
Тотальная тиреоидэктомия с центральной и двусторонней латеральной лимфодиссекцией	98 (35,0 %) ⁱⁱⁱ
Тотальная тиреоидэктомия с центральной и двусторонней латеральной и <i>медиастинальной</i> лимфодиссекцией	29 (10,3 %)
Оперативные вмешательства не выполнялись	10 (3,6 %)

Примечание:

ⁱодно неполное удаление лимфатических узлов

ⁱⁱв 6 случаях макроскопически резидуальная опухоль на трахее и (или) пищеводе

ⁱⁱⁱу 5 больных резидуальные опухоли на трахее, пищеводе или в средостении

по моментному методу Kaplan–Meier. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием теста log-rank (Mantel-Cox).

Для анализа взаимосвязей в анализируемой выборке использован метод бинарной логистической регрессии, которая определяет вероятность события, описываемого дихотомической переменной, по формуле:

$$P = e^z / 1 + e^z,$$

где e - основание натуральных логарифмов 2,71..., $z = B_0 + B_1 \times x_1 + B_2 \times x_2 + \dots + B_n \times x_n$,

B коэффициенты регрессии, x — значения независимых переменных.

Если P превышает 0,5, то предполагается наступление события.

Для анализа данных использовали лицензионные программы SPSS 12,0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA, GS-35F-5899H).

Каждое наблюдение описывалось 20 переменными, из которых 16 признаков были ка-

чественными, а 4 непрерывными (табл. 3). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %.

Выборочные величины, приводимые в табличном материале, имеют следующие обозначения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, P — достигнутый уровень значимости, B — коэффициент регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из общего количества больных, включенных в исследование, у 100 (35,7 %) возникло прогрессирование заболевания, в т.ч. у 52 (18,6 %) выявлен рецидив на шее, у 17 (6,1 %) диагностированы отдаленные метастазы и в 31 (11,1 %) наблюдении имело место сочетание двух указанных вариантов распространения опухоли.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов оказалась наиболее час-

Таблица 3
Признаки, отобранные для статистического анализа

Независимые переменные:	
1. Пол (мужской или женский)	
2. Возраст (лет)	
3. Размер опухоли в наибольшем измерении (мм)	
4. Инвазивный потенциал опухоли (интра- или экстрагиреодный рак)	
5. Характер роста опухоли (солитарный или многофокусный)	
6. Характер роста опухоли (инвазивный, экспансивный, аппозиционный)	
7. Сопутствующий фоновый процесс (аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, фолликулярная аденома, папиллярный рак, С-клеточная гиперплазия)	
8. Наличие капсулы опухолевого узла (нет или есть)	
9. Инвазия капсулы опухоли (нет, микроинвазия, широкая инвазия)	
10. Категории TNM (T1, T2, T3, T4; N0, N1a, N1b; M0, M1)	
11. Первичная операция на щитовидной железе (тотальная тиреоидэктомия, субтотальная резекция, гемитиреоидэктомия или резекция доли)	
12. Операция на лимфатических узлах (только центральная лимфодиссекция, односторонняя латеральная или двусторонняя латеральная лимфодиссекция, медиастинальная лимфодиссекция)	
13. Характер операции (радикальный, неполное удаление)	
14. Локализация опухоли (левая, правая или обе доли щитовидной железы)	
15. Клинические проявления заболевания (нет или есть: опухолевый узел на шее, шейный дискомфорт, осиплость голоса, одышка, диарея, общие проявления)	
16. Адьювантная химиотерапия (не проводилась, проводилась: количество курсов)	
17. Адьювантная лучевая терапия (не проводилась, проводилась: величина суммарной поглощенной дозы)	
Зависимые переменные:	
1. Прогрессирование рака щитовидной железы (нет или есть)	
2. Продолжительность жизни, месяцы (от даты обращения в Центр)	
3. Продолжительность периода времени до прогрессирования заболевания, месяцы (от даты обращения в Центр)	

тым проявлением рецидива заболевания, которое в самостоятельном варианте или в сочетании с другими признаками прогрессирования опухоли, выявлено у 63 (22,5 %) больных.

В значительном проценте случаев (33 из 63; 52,4 %) метастазы в лимфатических узлах шеи обнаруживались в течение первого года после лечения, чаще на стороне первичной возникшей опухоли (21; 33,3 %). В шести указанных случаях при дополнительном обследовании были выявлены очаги опухолевого роста в верхнем средостении.

Регионарное прогрессирование опухоли возникало в разные сроки после хирургического или комбинированного лечения. Из числа больных, включенных в исследование, в 10 наблюдениях метастатическое поражение яремных лимфатических узлов диагностировано через 6–16 лет после радикальной операции. Следует отметить, что в 7 случаях первая операция сопровождалась радикальной модифицированной лимфодиссекцией на одной или обеих сторонах

шеи с дополнительным облучением (суммарная поглощенная доза 32–40 Гр) и полихимиотерапией (от 1 до 7 курсов).

Отмеченный факт заслуживает внимания не только в связи с необычной продолжительностью латентного периода, но также отражает недостаточную эффективность проведенного стандартного лечения больных медулярным раком щитовидной железы. Есть основания полагать, что источником регионарного метастазирования в подобных ситуациях служат очаги резидуального опухолевого роста, и, следовательно, объем первой операции нельзя признать абсолютно радикальным. В целом, средняя длительность безрецидивного периода у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах составила 31,8 месяца (95 %ДИ 19,4–44,3).

Характеризуя варианты прогрессирования медулярного рака щитовидной железы, необходимо отметить способность этой опухоли к имплантационному метастазированию в кожу,

подкожную жировую клетчатку и мышцы шеи. Данный вариант рецидива выявлен у 10 больных, причем в 3 наблюдениях метастатические очаги возникли спустя 10 лет после лечения. В каждом из упомянутых случаев оказание лечебной помощи представляло сложную проблему, так как ни повторная операция, ни консервативные методы противоопухолевой терапии не могли остановить генерализацию опухоли. Продолжительность безрецидивного периода у больных с имплантационными метастазами составила в среднем 179,4 (95 % ДИ 143,2–215,7) месяца.

Рецидивы в остатках железистой ткани или ложе удаленной щитовидной железы обнаружены у 19 больных. Средняя продолжительность безрецидивного периода в этих случаях оказалась равной 150,3 (95 % ДИ 119,2–181,3) месяца.

Основными мишенями отдаленного метастазирования медуллярного рака оказались легкие (n = 28), кости (n = 17) и печень (n = 14). Поражение головного мозга установлено в двух случаях (табл. 4).

Таблица 4
Варианты прогрессирования медуллярного рака

Вариант прогрессирования	Количество наблюдений	Латентный период (мес.)
Метастазы в лимфатических узлах шеи	28	0,0–120,3
Рецидив в остатках щитовидной железы	10*	0,0–185,3
Метастазы в лимфатических узлах шеи и имплантационный метастаз в мышцах	5	1,6–182,8
Рецидив рака в остатках тиреоидной ткани и метастазы в лимфатических узлах шеи	5	0,0–48,0
Метастазы в лимфатических узлах шеи, имплантационный метастаз в мышцах и рецидив в остатках щитовидной железы	4	4,0–241,5
Метастазы в легких	6	0,0–94,2
Метастазы в легких и костях	5	0,0–91,4
Метастазы в костях	3	9,9–99,3
Метастазы в костях и печени	1	9,5–13,3
Метастазы в печени	1	13,3–14,0
Метастазы в печени и забрюшинных лимфатических узлах	1	34,0
Метастазы в легких и лимфатических узлах шеи	7	4,9–131,6
Метастазы в печени и лимфатических узлах шеи	6	0,0–79,0
Метастазы в легких и рецидив в ложе щитовидной железы или в остатках тиреоидной ткани	5	0,0–32,3
Метастазы в легких, лимфатических узлах шеи и ЦНС	2	39,0–60,4
Метастазы в костях и лимфатических узлах шеи	3	1,8–126,7
Метастазы в печени, лимфатических узлах шеи и рецидив в остатках тиреоидной ткани	2	2,0–65,6
Метастазы в легких, костях и лимфатических узлах шеи	1	0,0–98,8
Метастазы в легких, костях и рецидив в остатках щитовидной железы	1	0,0–47,3
Метастазы в легких, лимфатических узлах шеи и рецидив в ложе щитовидной железы	1	20,0
Метастазы в костях и рецидив в ложе удаленной щитовидной железы	1	10,8–12,3
Метастазы в костях, лимфатических узлах шеи и печени	1	0,0
Метастазы в костях, лимфатических узлах шеи и имплантационный метастаз в мягких тканях шеи	1	24,8–52,8
Всего	100	0,0–185,3

Примечание: * Включены случаи нерезектабельного рака

Длительность развития отдаленных метастазов оказалась весьма вариабельной. У части больных латентный период достигал 5–10 лет. В одном наблюдении интервал между первой операцией и обнаружением костных метастазов составил 126,7 мес. Вместе с тем, у части больных отмечалось раннее и интенсивное гематогенное метастазирование. Средняя продолжительность латентного периода для метастатического поражения печени, легких и костей составила 28,8 (95%ДИ 15,8–41,9), 29,6 (95% ДИ 18,5–40,6), и 41,5 (95%ДИ 22,6–61,5) мес. соответственно.

Ко времени завершения исследования (1 июня 2007 г.) умерло 82 (29,3 %) пациента, в том числе 67 (23,9 %) от прогрессирования медуллярного рака. Наблюдаемая трех-, пяти- и десятилетняя выживаемость оказалась равной 84,2%; 74,0%; 53,9 % соответственно, а медиана времени жизни составила 131,2 месяца.

В двух наблюдениях причиной смерти послужило развитие других злокачественных опухолей – анапластической олигодендроглиомы головного мозга и переходноклеточного рака мочевого пузыря. У 6 (2,1 %) больных летальность была обусловлена ишемической болезнью сердца, а в трех (1,1 %) случаях осложнениями хирургического лечения. Обстоятельства смерти не были достоверно определены в 5 (1,8 %) наблюдениях.

Моновариантным анализом установлена достоверно более высокая продолжительность жизни женщин, а выживаемость больных в возрасте старше 60 и моложе 20 лет была ниже, чем у лиц промежуточных возрастных групп. Показатели выживаемости ухудшались с увеличением размера опухоли, при экстратиреоидном распространении, мультицентрическом и инвазивном росте опухоли.

В процессе исследования не выявлено достоверной зависимости показателей продолжительности жизни от наличия фоновых патологических процессов в щитовидной железе, таких как тиреоидит или С-клеточная гиперплазия. При сопутствующем полинодулярном зобе отмечены благоприятные исходы лечения.

Продолжительность жизни больных с карциномами pT1 и pT2 достоверно не различалась. Не выявлено статистически значимых отличий выживаемости больных с опухолями pT3 и pT4, а также при I, II и III стадиях медуллярного рака. Низкие показатели продолжительности жизни были характерны только для

IV стадии заболевания, а также наблюдались при метастазах в лимфатических узлах уровней II–V, особенно билатеральных (табл. 5).

Сопряженность ряда показателей с продолжительностью жизни больных трудно объяснить биологическими свойствами медуллярного рака. Следует полагать, что не все рассматриваемые признаки имеют самостоятельное прогностическое значение, а их влияние на выживаемость опосредуется другими причинами, например, распространением опухоли.

Детальное изучение данного вопроса показало, что у лиц мужского пола медуллярный рак чаще выявлялся в IV стадии заболевания при экстратиреоидном росте опухоли (ОШ = 1,62 $\chi^2 = 5,6$ $P = 0,018$) и двусторонних метастазах в лимфатических узлах шеи (ОШ = 2,47 $\chi^2 = 20,7$ $P < 0,0001$). Распространенный опухолевый процесс был достоверно сопряжен с возрастом старше 60 лет (ОШ = 1,88 $\chi^2 = 10,9$ $P = 0,0009$). В то же время при фоновом узловом зобе диагноз медуллярного рака обычно устанавливался на ранних стадиях (ОШ = 0,30 $\chi^2 = 8,3$ $P = 0,004$), по-видимому, в связи с проводимой диспансеризацией данной категории больных в эндокринологических учреждениях. Следует отметить, что С-клеточная гиперплазия, которая чаще наблюдается при семейных формах заболевания, оказалась достоверно сопряженной с высоким риском двусторонних метастазов в лимфатических узлах шеи (ОШ = 2,82 $\chi^2 = 6,7$ $P = 0,009$).

Исследование показало, что больные распространенным медуллярным раком щитовидной железы чаще подвергались адьювантной противоопухолевой терапии (ОШ = 10,5 $\chi^2 = 6,1$ $P = 0,0014$), а радикальная лимфодиссекция по Крайлу применялась исключительно при IV стадии заболевания (ОШ = ∞ $\chi^2 = 44,1$ $P < 0,0001$).

При моновариантной оценке прогноза неблагоприятными факторами оказались лимфодиссекция (Log rank 4,89 $P = 0,027$) и клинические проявления заболевания (Log rank 45,57 $P < 0,00001$; рис. 1). Адьювантные противоопухолевые воздействия не оказывали существенного влияния на отдаленные результаты лечения (табл. 6).

Таким образом, продолжительность жизни при медуллярном раке оказалась тесно связанной с признаками, характеризующими опухолевый процесс и, в меньшей степени с возрастными-половыми или соматическими особенностями больного.

Таблица 5
Наблюдаемая выживаемость больных

Переменные	Выживаемость, лет		Статистика Log rank*
	5	10	
Пол: мужской	62,9 %	42,0 %	4,91 (P=0,027)
женский	79,8 %	59,5 %	
Возраст (лет)			(1,2) 5,93 (P=0,015)
≤ 20 (1)	65,6 %	35,2 %	(1,5) 7,24 (P=0,007)
от 21 до 39,9 (2)	87,2 %	79,6 %	(2,4) 8,37 (P=0,004)
от 40 до 59,9 (3)	79,4 %	62,1 %	(2,5) 42,13 (P=0,000)
от 60 до 69,9 (4)	68,5 %	30,8 %	(3,4) 4,00 (P=0,045)
≥ 70 (5)	–	–	(3,5) 48,32 (P=0,000)
			(4,5) 19,07 (P=0,000)
Размер опухоли (мм):			(1,3) 8,48 (P=0,004)
менее 10 (1)	91,2 %	83,4 %	(1,4) 6,09 (P=0,014)
от 11 до 20 (2)	86,8 %	62,3 %	(1,5) 45,36 (P=0,0000)
от 21 до 30 (3)	77,1 %	56,6 %	(2,4) 6,09 (P=0,0136)
от 31 до 40 (4)	72,1 %	47,2 %	(2,5) 49,43 (P=0,0000)
более 40 (5)	33,5 %	11,8 %	(3,5) 27,62 (P=0,0000)
			(4,5) 13,18 (P=0,0003)
Характер роста опухоли: интратиреоидный	89,7 %	74,1 %	128,20 (P=0,0000)
экстратиреоидный	30,4 %	8,3 %	
экспансивный и аппозиционный	93,3 %	71,5 %	24,10 (P=0,0000)
инвазивный	64,7 %	37,2 %	
Вариант роста: солитарный	76,3 %	58,3 %	8,20 (P=0,0042)
многофокусный	64,7 %	25,7 %	
Инвазия капсулы опухоли: отсутствует	100 %	100 %	4,07 (P=0,044)
есть	83,6 %	37,2 %	
Инвазия капсулы опухоли:			
микроинвазия (2)	94,1 %	–	(2,3) 5,05 (P=0,025)
макроинвазия (3)	60,9 %	–	
Узловой зоб (фон): есть	88,6 %	88,6 %	4,55 (P=0,033)
нет	75,3 %	41,0 %	
			(1,3) 70,82 (P=0,0000)
Категория T (TNM) T1 (1)	92,7 %	75,5 %	(1,4) 95,75 (P=0,0000)
T2 (2)	90,8 %	83,3 %	(2,3) 41,75 (P=0,0000)
T3 (3)	45,2 %	12,6 %	(2,4) 65,85 (P=0,0000)
T4 (4)	14,8 %	0,0 %	(3,4) 4,62 (P=0,0317)
Категория N (TNM) N0 (1)	93,1 %	77,4 %	(1,3) 57,48 (P=0,0000)
N1a (2)	85,2 %	85,2 %	(2,3) 11,53 (P=0,0007)
N1b (3)	51,5 %	24,0 %	
Стадии заболевания			(1,4) 30,91 (P=0,0000)
I (1)	94,9 %	77,6 %	(1,5) 71,82 (P=0,0000)
II (2)	96,3 %	90,3 %	(1,6) 85,17 (P=0,0000)
III (3)	85,9 %	80,2 %	(2,4) 14,99 (P=0,0001)
IVa (4)	65,4 %	32,0 %	(2,5) 41,74 (P=0,0000)
IVb (5)	17,7 %	0,0 %	(2,6) 52,34 (P=0,0000)
IVc (6)	9,5 %	0,0 %	(3,4) 6,36 (P=0,0117)
			(3,5) 21,26 (P=0,0000)
			(3,6) 25,66 (P=0,0000)

Между тем, в настоящем исследовании совокупная оценка данных факторов непосредственно определяла выбор лечения. Так, выживаемость десяти больных, которые не были оперированы из-за множественных отдаленных мета-

стазов или в связи тяжелым общим состоянием, оказалась крайне неудовлетворительной. Более двух лет прожило только два пациента, а медиана времени жизни в этой группе составила всего 12,0 ± 6,3 мес. (95 %ДИ 0,0–24,8).

Таблица 6

Выживаемость при различных вариантах адъювантного лечения

Адъювантное лечение		Выживаемость	
		5 летняя	10 летняя
Лучевая терапия	не выполнялась	75,5 %	61,0 %
	выполнялась	74,7 %	49,1 %
Химиолучевая терапия	не выполнялась	75,4 %	53,6 %
	выполнялась	72,0 %	56,9 %

У больных с распространенной, но резектабельной карциномой обычно выполнялись операции большого объема, которые чаще дополнялись послеоперационной лучевой и (или) химиотерапией. В этих случаях выживаемость была более высокой, чем при интратиреоидных опухолях без метастазов в регионарных лимфатических узлах (рис. 2 и 3).

В целом итоги моновариантной оценки наблюдаемой выживаемости не позволили ответить на вопрос о том, каким должно быть рациональное оперативное пособие и есть ли аргументированные основания для комбинированного лечения больных. Поэтому дальнейший статистический анализ включал изучение риска летального исхода построением многовариантной регрессионной модели.

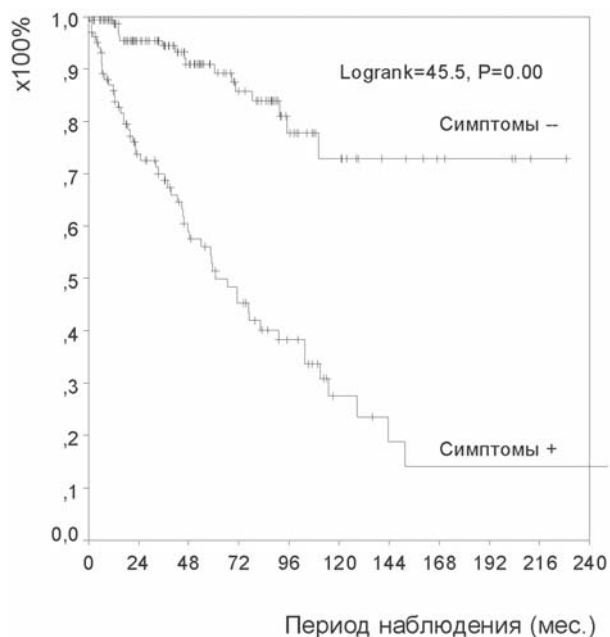


Рисунок 1 – Выживаемость больных в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания

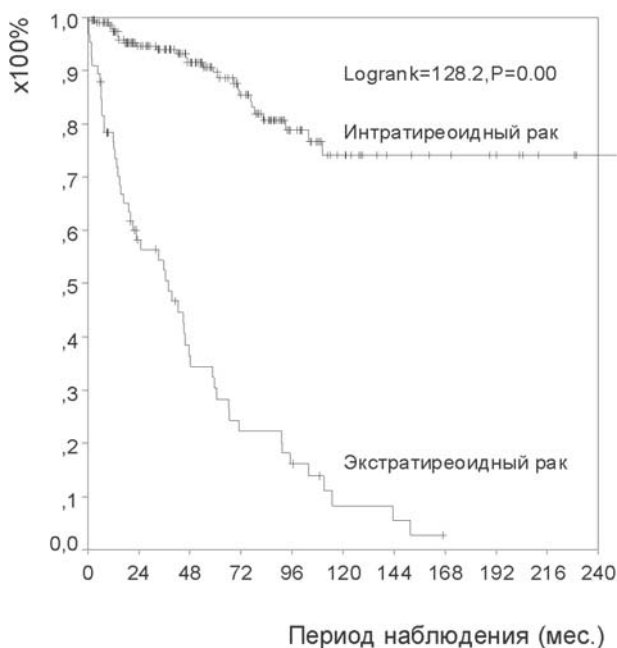


Рисунок 2 – Выживаемость в зависимости от характера роста опухоли

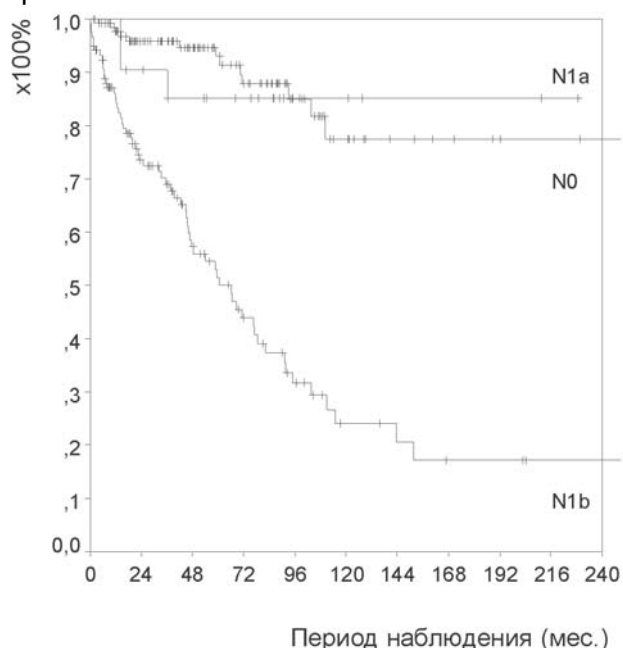


Рисунок 3 – Выживаемость и состояние лимфатических узлов

В выборочную совокупность ($n = 242$), сформированную для решения указанной задачи, не включались больные, смерть которых была обусловлена второй злокачественной опухолью или соматическими заболеваниями. Не рассматривались также неоперабельные случаи и клинические наблюдения с неустановленными размерами опухоли.

По результатам логистической регрессии

вероятность смерти от медулярного рака определялась состоянием регионарных лимфатических узлов, инвазивным потенциалом опухоли, наличием пальпируемых новообразований на шее и характером операции, предусматривающим выполнение шейной лимфодиссекции в сочетании с удалением лимфатических узлов средостения (табл. 7).

Таблица 7
Независимые признаки, определяющие вероятность летального исхода от прогрессирования заболевания

Признаки	B	P	ОШ (95 %ДИ)
Интраитреоидный рост опухоли	-2,04	0,000	0,13 (0,05–0,48)
N0 или N1a	-1,85	0,001	0,16 (0,05–0,47)
Непальпируемое узловое новообразование щитовидной железы или лимфатические узлы шеи	-1,62	0,000	0,20 (0,09–0,46)
Объем операции без медиастинальной лимфодиссекции	2,59	0,002	13,39 (2,55–70,25)
Объем операции без лимфодиссекции II–VI уровней	1,58	0,010	4,88 (1,46–16,23)
Константа	-0,23	–	–

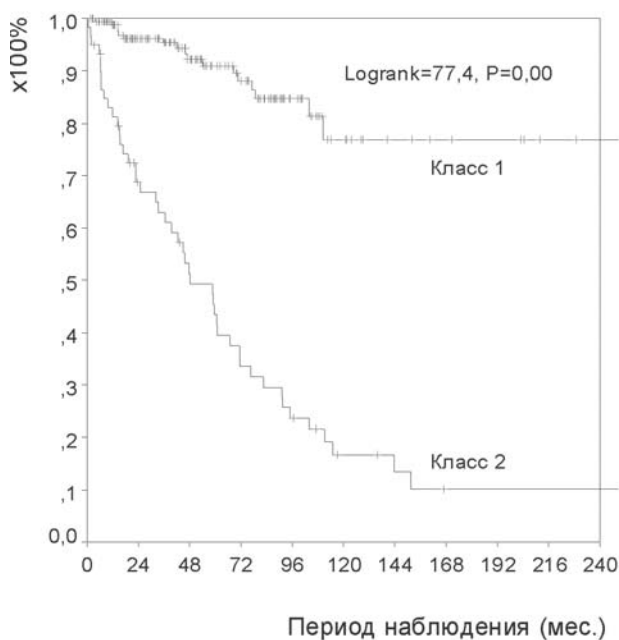


Рисунок 4 – Выживаемость больных с низким (класс 1) и высоким (класс 2) риском летального исхода

Заметим, что многие признаки, достоверно сопряженные с выживаемостью по предварительной оценке (размер и многофокусный рост опухоли, пол, возраст и др.) не имеют определяющего значения в модели. Из общего числа больных строго положительные итоги теста получены в 212 случаях, а ложно отрицательные результаты имели место в 30 наблюдениях. Правильно распознано 47 летальных исходов из 64. Таким образом, предсказательная ценность регрессионной модели оказалась равной 87,6 %.

Оценка выживаемости в выборках с высокой (50 %) и низкой (<50 %) вероятностью смерти от прогрессирования заболевания показала, что показатели десятилетней выживаемости в указанных контингентах больных различались на 60 % (Log rank = 77,7; $P = 0,0000$; рис. 4).

Большинство случаев (75,2 %), включенных в статистический анализ, было отнесено к выборке с благоприятным прогнозом, а группу с высокой вероятностью летального исхода составили 60 (24,8 %) наблюдений.

Найденные коэффициенты регрессии позволяют определить вероятность неблагоприятного исхода у конкретного больного. В качестве примера возьмем пациента с бессимптомным медулярным раком pT1N0M0, которому произведена операция на щитовидной железе без удаления регионарного лимфоаппарата. В указанном случае $z = -1,56$, а $P = 0,173$ (17,3 %). Если бы компонентом хирургического лечения стала шейная лимфодиссекция, то риск фатального прогрессирования опухоли можно было бы уменьшить до 4,1 %.

Рассмотрим другой пример, в котором больному с карциномой pT4N1bM0, проявляющейся пальпируемым узлом на шее, произведена тиреоидэктомия с двусторонней шейной лимфодиссекцией. Согласно расчетам ($z = 2,36$) значение P составляет 0,914 (91,4 %) и, следовательно, данный пациент относится к классу с крайне неблагоприятным прогнозом. Тем не менее, в приведенном случае вероятность летального исхода может быть снижена до 44,2 % ($z = -0,23$) если стандартная операция будет дополнена удалением клетчатки и лимфатических узлов средостения.

Поскольку оперативное вмешательство не может предотвратить развитие метастазов в отдаленных органах, дальнейшее снижение риска становится серьезной клинической проблемой, обусловленной отсутствием эффек-

тивных способов системного противоопухолевого лечения. Попытки регрессионного анализа с независимыми переменными, кодирующими облучение или полихимиотерапию, в настоящем исследовании приводили лишь к значительному снижению прогностической ценности модели (до 50–55 %).

Распределение 242 наблюдений согласно найденной вероятности смерти показало несоответствие общепринятому делению на стадии заболевания. В выборке низкого риска одинаково часто встречались пациенты с опухолями небольших размеров без метастазов в лимфатических узлах и случаи местно распространенного рака. Напротив, к группе высокого риска были отнесены не только запущенные карциномы, но и наблюдения с распространением T1-2N0M0 (табл 8). По-видимому, этим фактом можно объяснять отсутствие достоверных различий показателей выживаемости у больных с I, II и III стадиями при моновариантном анализе.

Очевидным основанием для агрессивной хирургической тактики с применением радикальной шейной и медиастинальной лимфодиссекции следует считать принадлежность больного к контингенту с высокой вероятностью летального исхода. В классе I такое лечение может быть оправданным в подклассах C и D.

В качестве вероятного примера оценим риск

Таблица 8
Количество больных в подклассах с различной вероятностью летального исхода

Стадия	Класс 1 (низкого риска)				Класс 2 (высокого риска)
	подкласс (вероятность летального исхода)				
	A (<1 %)	B (1–5 %)	C (5–20 %)	D (20–50 %)	E (>50 %)
I	2 (0,8 %)	50 (20,7 %)	19 (7,9 %)	–	3 (1,2 %)
II	–	26 (10,7 %)	11 (4,5 %)	–	1 (0,4 %)
III	3 (1,2 %)	17 (7,0 %)	3 (1,2 %)	–	4 (1,7 %)
IVa	–	11 (4,5 %)	10 (4,1 %)	28 (11,6 %)	33 (13,6 %)
IVb	–	–	–	–	14 (5,8 %)
IVc	–	–	2 (0,8 %)	–	5 (2,1 %)
Всего	5 (2,1 %)	104 (43,0 %)	45 (18,6 %)	28 (11,6 %)	60 (24,8 %)
Выживаемость					
	5 лет – 100 %	10 лет – 94,5%	10 лет – 69,3%	10 лет – 59,1%	10 лет – 16,8%
Log rank (LR) и P					
LR _{BC} = 3,82 P = 0,050 LR _{BD} = 4,57 P = 0,032 LR _{BE} = 55,27 P = 0,000 LR _{CE} = 26,00 P = 0,000 LR _{DE} = 11,62 P = 0,001					

смерти у больного с непальпируемой интра-тиреоидной опухолью. Предположим, что по результатам УЗИ шеи обнаружено метастатическое поражение яремных лимфатических узлов (стадия IVa), запланировано выполнение тотальной тиреоидэктомии и радикальной шейной лимфодиссекции. В данном случае число $z = -1,30$, а $P = 0,22$ (22,0 %, подкласс C). Если больному будет произведено удаление клетчатки и лимфатических узлов средостения, то вероятность летального исхода может быть снижена в 10 раз (до 2 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика стандартных экстракапсулярных операций на щитовидной железе и многочисленных вариантов лимфодиссекции подробно изложена в руководствах по хирургии и онкологии. В то же время техника медиастинальной диссекции не считается общепринятой, т.к. до сих пор четко не определены границы вмешательства, последовательность манипуляций и оптимальный доступ.

На наш взгляд, в блок удаляемых тканей следует включать тимус, клетчатку переднего средостения, расположенную позади вилочковой железы на перикарде, вдоль плечеголовных сосудов и ветвей дуги аорты, позади верхней полой вены до трахеи. Удалению подлежат верхние паратрахеальные, верхние медиастинальные, трахеобронхиальные и подаортальные лимфатические узлы. Паратрахеальная клетчатка удаляется вместе с висцеральной фасцией.

Оптимальный доступ включает вертикальную стернотомию или ее комбинацию с переднебоковой торакотомией. Операция завершается тщательным гемостазом, дренированием шеи и средостения. Если во время вмешательства вскрывалась плевральная полость, отдельный вакуум-дренаж устанавливается для обеспечения физиологических значений внутриплеврального давления.

Медуллярный рак щитовидной железы представляет собой прежде всего хирургическую проблему. Высокий процент локальных и регионарных рецидивов заболевания (29,7 %) не оставляет сомнений в необходимости выполнения обширных оперативных вмешательств, включающих тотальную тиреоидэктомию в сочетании с удалением клетчатки, лимфатических узлов шеи и средостения.

Результаты предпринятого исследования показывают, что качественная лимфодиссекция позволяет достичь более высокой выживаемости больных, а поскольку медуллярные карциномы обладают низкой чувствительностью к цитостатической и лучевой терапии, агрессивная тактика при неблагоприятном сочетании прогностических признаков может оказаться искомым ресурсом в достижении приемлемых исходов лечения.

Список использованных источников

1. Демидчик Е.П., Демидчик Ю.Е., Гедревич З.Э. и др. Медуллярный рак щитовидной железы. Доклады Национальной академии наук Беларуси. — 2003. — Том 47, №6. — С.80–87.
2. Демидчик Ю.Е., Демидчик Е.П., Гедревич З.Э. и др. Отдаленные результаты лечения больных операбельным медуллярным раком щитовидной железы. Весті Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. — 2004. — №2. — С.5–12.
3. Schlumberger M., Carlomagno F., Baudin E. et al. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. — 2008. — Vol 4. — No 1. — P.22–32.
4. *Endocrine surgery*. Ed. Schwartz A.E., Pertsem-lidis D., Garner M. New York-Basel. Marcel Dekker Ink., 2004.
5. Donovan D.T., Gagel R.F. Medullary thyroid carcinoma and the multiple endocrine neoplasia syndromes. In: *Thyroid disease*. Ed. Stephen Clark. Raven Press, 1990:501–525.
6. Эйп К.Б. Лечение рака щитовидной железы. Вкн.: *Болезни щитовидной железы*. Под ред. Л.И. Бравермана, М., Медицина, 2000: С.313–346.
7. Dotzenrath C., Goretzki P.E., Cupisti K. et al. Is there any consensus in diagnostic and operative strategy with respect to medullary thyroid cancer? // *Langenbeck's Arch. Surg.* — 2001. — Vol.386 — P.47–52.
8. *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition*. Ed. H. Sobin, Ch. Wittekind. Wiley, 2002, 272 P.