

© В.М. Седов, В.А. Хмелевская, 2011
УДК 616.441-006.6-089.168

В.М. Седов, В.А. Хмелевская

ПРОГНОЗ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М. Седов) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Ключевые слова: рак щитовидной железы, прогноз, субтотальная резекция щитовидной железы.

Введение. Рак щитовидной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием органов эндокринной системы и одновременно достаточно редким заболеванием [10]. Имеющее место неблагоприятное течение заболевания даже у небольшого количества больных, приводящее к драматическим последствиям для некоторых пациентов, является стимулом для поиска все новых факторов риска и создает благоприятную почву для возникновения многочисленных дискуссий в отношении выбора оптимальной тактики лечения. Комбинации различных факторов риска являются основой для прогностических систем оценки риска, наиболее известными из которых являются TNM, EORTC, AMES, Clinical class, MACIS, OSU, Noguchi GAMES [1, 3–8, 12]. Изучение прогностического значения различных факторов, создание и выбор прогностических систем оценки риска являются актуальной проблемой, решение которой необходимо для осуществления дифференцированного подхода к выбору оптимальной тактики для каждого больного с РЩЖ.

Материал и методы. В настоящем исследовании были проанализированы отдаленные результаты лечения 67 больных с дифференцированным РЩЖ, оперированных в клинике факультетской хирургии в период с 1993 по 2007 г. Все пациенты были обследованы в клинике в сроки от 1 до 14 лет, в среднем через $(75,8 \pm 7,4)$ мес после оперативного лечения. Было обследовано 59 (88%) женщин и 8 (12%) мужчин.

При гистологическом исследовании щитовидной железы (ЩЖ) оперированных больных папиллярный рак был обнаружен у 55 пациентов (82%), папиллярно-фолликулярный вариант рака — у 3 больных (4,4%), фолликулярный рак — у 9 (13,6%).

В соответствии с системой оценки риска TNM (AJCC 6-е издание, 2002 г.), I стадию заболевания имели 45 (67,2%) больных, II стадию — 7 (10,4%) больных, III стадию — 8 (11,9%) больных, IV стадию — 7 (10,4%).

Пациенты исследуемой группы перенесли различные по объему вмешательства. Экстирпация ЩЖ (ЭЩЖ) была выполнена 33 (49,3%) пациентам, 26 (38,8%) — субтотальная резекция щитовидной железы (СРЩЖ), 6 (9%) — гемитиреоидэктомия (ГТЭ), у 1 (1,5%) больной произведено выполнение ГТЭ в сочетании с удалением коротких мышц шеи. 1 (1,5%) больному произведено удаление доли щитовидной железы, и 1 (1,5%) пациентке была произведена трахеостомия в качестве паллиативной операции.

Ретроспективно оценивали данные и длительность анамнеза, наличие сопутствующих заболеваний. В отдаленные сроки всем пациентам производили ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови. При необходимости части пациентов выполняли сканирование ЩЖ с радиоактивным йодом, тонкоигльную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ) с последующим цитологическим исследованием.

На этапе изучения отдаленных результатов производили оценку прогноза заболевания у больных с высокодифференцированным РЩЖ с использованием 8 шкал — AMES, Clinical class (University of Chicago), MACIS, OSU, GAMES, Noguchi, TNM (6-е издание) и EORTC, с целью оценки риска рецидива и дальнейшего прогрессирования заболевания, выбора оптимальной тактики лечения. С целью сравнения различных прогностических систем оценки риска были исследованы такие системы, как AMES, GAMES, OSU, Clinical class, Noguchi, TNM, MACIS, EORTC.

Учитывая незначительный процент смертности, в наблюдаемой группе была исследована безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость больных с высокодифференцированным РЩЖ с целью определения системы оценки риска, наиболее точно способной определить вероятность развития местного рецидива или появления метастазов в лимфатических узлах шеи. Для каждой из групп были построены кривые выживаемости по методу Каплана—Мейера. Для последующего сравнения использовался логранговый тест. Разница в 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости больных с ДРЩЖ, принадлежащих к различным подгруппам рассмотренных, система оценки риска оказались статистически достоверной ($p < 0,05$), за исключением системы оценки риска GAMES, где $p = 0,17$, что не может рассматриваться в качестве достоверного значения. Для каждой из систем была рассчитана пропорция объясненной вариации выживаемости (PVE — proportion of variation in survival time explained) с использованием регрессионной модели Кокса (пакет стати-

стической обработки данных SPSS 14.0 для Windows XP [11].

Результаты и обсуждение. На этапе амбулаторного лечения L-тироксин принимали 14,9% (10) пациентов. Среди больных, получавших гормональную терапию, у 4 (5,9%) ТАПБ не производили. Остальным пациентам она была выполнена только после появления признаков роста узлового образования на фоне проводимой гормональной терапии. По нашему мнению, подобная тактика при назначении гормональной терапии без цитологической верификации диагноза представляет не оправданный для пациента риск ввиду отсроченной диагностики рака.

Сопутствующие заболевания. В ходе анализа анамнестических данных было выявлено, что 32,7% женщин имели миому матки, у 19,3% — кисты яичников, по поводу которых они были оперированы, и 11,5% — фиброаденомы. Всего 63,4% женщин, больных РЩЖ, имели патологию органов репродуктивной системы. В настоящий момент роль эстрогенов в патологии ЩЖ не до конца ясна, и остается предметом исследований. Данный вопрос представляет интерес в отношении планирования скрининговых профилактических исследований и требует углубленного детального изучения.

Результаты хирургического лечения дифференцированного РЩЖ. Летальность от основного заболевания составила 2,9% (2 больных). В обоих случаях летального исхода он стал результатом местного распространения процесса. Общее количество как местных рецидивов, так и появления метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, в наблюдаемой группе составило 12,5%.

Среди больных, которым выполнялась экстирпация ЩЖ или субтотальная резекция, рецидивы заболевания были отмечены в 15,5 (у 5) и 15,4% (у 4) соответственно. Среди больных, перенесших ГТЭ или удаление доли ЩЖ, рецидивов отмечено не было. Статистически достоверных различий в отношении частоты рецидивов среди больных, перенесших субтотальную резекцию и экстирпацию ЩЖ, получено не было ($p=0,014$). Среди обследованных пациентов летальность от основного заболевания составила 2,9% (2 человека). Общее количество как местных рецидивов, так и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, в наблюдаемой группе составило 12,5%. Полученные результаты согласуются с литературными данными [2, 7, 13].

Результаты УЗИ ЩЖ в отдаленные сроки. По результатам УЗИ в отдаленные сроки наблюдения ткань ЩЖ визуализировалась у пациентов,

перенесших ГТЭ, СРЩЖ и ЭЩЖ. Средний объем ЩЖ у больных после ее экстирпации, субтотальной резекции и гемитиреоидэктомии составил ($0,736\pm 0,28$), ($3,244\pm 0,56$) и ($5,615\pm 0,98$) см³. Статистически достоверной разницы между объемами тиреоидного остатка (ТО) у пациентов, перенесших ГТЭ и СРЩЖ, установлено не было.

Были изучены УЗ-характеристики ТО. В группе пациентов, перенесших ГТЭ, узловых изменений, кальцификатов или кистозной дегенерации оставшейся доли ЩЖ выявлено не было. Среди больных, которым выполнялась ЭЩЖ, у одного пациента имелись 3 мелких гипоехогенных образования размерами до 0,4 см, что составило 3,2% от общего числа больных данной группы. Среди больных, перенесших СРЩЖ, наличие узловых образований в тиреоидном остатке было выявлено у 7 (28%) из 25 пациентов данной группы. Кисты имели место у 2 больных, кальцификаты — у 2. Таким образом, по данным ультразвукового исследования ТО у пациентов данной группы, 11 (42,3%) из 26 имели патологические изменения структуры ТО в виде кист, узловых образований или мелких кальцификатов, что достоверно больше по сравнению с пациентами, перенесшими тиреоидэктомию (критерий Фишера $p=0,03$). Гипотиреоз (уровень ТТГ более 3,5 мМЕ/л) имела лишь одна пациентка, перенесшая СРЩЖ и имеющая узел в тиреоидном остатке. Полученные результаты, с одной стороны, демонстрируют значительный регенераторный потенциал тиреоидной ткани, с другой стороны — вызывают вопрос о целесообразности выполнения субтотальной резекции у больных с дифференцированным РЩЖ. СРЩЖ занимает «промежуточное» положение между органосохраняющими и радикальными операциями и имеет большее по сравнению с ними количество недостатков. Пациент, которому выполнена СРЩЖ, нуждается в повторном оперативном вмешательстве как в случае рецидива опухоли в резидуальной ткани ЩЖ, так и при необходимости назначения радиоактивного йода. Наличие резидуальной ткани ЩЖ делает не эффективным мониторинг ТГ в крови и сканирование всего тела с целью визуализации отдаленных метастазов. Высокая частота развития узловых образований в ТО свидетельствует о недостаточном для полноценной регенерации объеме ТО, что, по-видимому, приводит к его функциональному перенапряжению и, как следствие, появлению патологических изменений даже в отсутствие гипотиреоза, в то время как «субстраты» для вторичной малигнизации резидуальной ткани ЩЖ при СРЩЖ и ГТЭ оказываются сопоставимыми по объему.

Результаты исследования гормонального фона в отдаленные сроки. В группе пациентов, получавших гормональную терапию, суточная доза L-тироксина находилась в пределах от 37,5 до 275 мкг/сут. Уровень тиреотропного гормона в крови среди всех наблюдаемых пациентов составил в среднем $(1,5 \pm 0,25)$ мМЕ/л ($0,007 - 6,774$ мМЕ/л). Для групп пациентов, перенесших экстирпацию, субтотальную резекцию ЩЖ и гемитиреоидэктомию, средние показатели уровня ТТГ крови составили $(0,88 \pm 0,32)$, $(2,23 \pm 0,46)$ и $(1,79 \pm 0,67)$ мМЕ/л. Достоверные отличия имели место при сравнении уровня ТТГ в крови у пациентов, перенесших экстирпацию и субтотальную резекцию ЩЖ ($p < 0,05$).

Согласно «European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium» [9], концентрация ТТГ в крови в пределах $0,5 - 1$ мМЕ/л может быть рекомендована для пациентов «низкого риска». Пациентам «высокого риска» рекомендуемым является уровень ТТГ в крови не выше $0,1$ мМЕ/л. В связи с этим, критическим уровнем ТТГ в крови, не «укладывающимся» в стандарты лечения ни одной из групп пациентов с высокодифференцированными формами РЩЖ, был принят 1 мМЕ/л.

Согласно полученным нами результатам, уровень ТТГ выше 1 мМЕ/л имели 26 ($38,8\%$) из 67 пациентов. Из 11 пациентов 10 ($90,9\%$), перенесших субтотальную резекцию ЩЖ и имевших патологические изменения ТО, имели недостаточную супрессию уровня ТТГ, что, однако, не было связано с наличием гипотиреоза — ни у кого из пациентов, имеющих патологические изменения в ТО, уровень ТТГ в анамнезе и на момент исследования не превышал $3,5$ мМЕ/л.

Среди пациентов, которым была выполнена экстирпация ЩЖ, узловые образования были выявлены у 1 пациента, что составило $3,2\%$. Очевидно, что пациенты после экстирпации ЩЖ вынуждены регулярно принимать L-тироксин и посещать эндокринолога с целью коррекции его дозы, а значит не имеют в большинстве случаев субстрата для функционального перенапряжения ТО.

Прогноз при дифференцированном РЩЖ. Предсказательная ценность каждой из систем оценки риска определялась ранжированием значений PVE. Наибольшую предсказательную ценность имеет система оценки риска с наибольшим значением PVE. В результате расчета PVE и ранжирования полученных данных (ранги приведены в скобках) были получены следующие результаты: TNM — $17,3\%$ (1), MACIS — $15,5\%$ (2), Clinical class — $10,1\%$ (3), AMES — 7% (4),

Noguchi — $5,8\%$ (5), OSU — $3,4\%$ (6), EORTC — 2% (7), GAMES — $1,4\%$ (8).

Приведенные значения PVE для восьми сравниваемых систем оценки риска были применены с целью прогнозирования безрецидивной выживаемости больных с дифференцированным РЩЖ. Однако, учитывая тот факт, что MACIS и Noguchi были созданы для прогнозирования течения заболевания у больных с папиллярным РЩЖ, было произведено сравнение системы оценки риска с учетом гистологического строения дифференцированного рака, из группы обследованных пациентов были исключены 9 больных с фолликулярным РЩЖ. Получены следующие результаты: MACIS — $14,3\%$ (1), Clinical class — 14% (2), TNM — $13,9\%$ (3), AMES — $9,4\%$ (4), OSU — 5% (5), Noguchi — $4,6\%$ (6), EORTC — $2,1\%$ (7), GAMES — 2% (8).

Полученные результаты позволяют рассматривать в качестве основных систем оценки риска общепринятую систему TNM, а также MACIS и Clinical class (University of Chicago). Они применимы как к папиллярному, так и к фолликулярному РЩЖ.

Выводы. 1. СРЩЖ является неоправданным объемом оперативного лечения дифференцированного РЩЖ ввиду высокой частоты дегенеративных изменений структуры тиреоидного остатка даже в отсутствие гипотиреоза и статистически достоверной разницы в объемах тиреоидного остатка после СРЩЖ и ГТЭ, невозможности мониторинга тиреоглобулина и использования сканирования всего тела с ^{131}I в отдаленные сроки с целью определения рецидивов заболевания и появления отдаленных метастазов.

2. Для определения прогноза заболевания, необходимого объема оперативного лечения и назначения супрессивной терапии целесообразно использовать системы оценки риска MACIS, TNM, Clinical Class (University of Chicago).

3. Высокая частота патологии органов репродуктивной системы у пациенток, страдающих РЩЖ, позволяет расширить контингент пациентов, нуждающихся в скрининговом обследовании с целью выявления патологии ЩЖ.

Все больные в послеоперационном периоде должны получать адекватную супрессивную терапию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клинические рекомендации // Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 720 с.
2. Bilimoria K.Y., Bentrem D.J., Clifford Y.K. et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer // Ann. Surg. — 2007. — Vol. 246, № 3. — P. 375–381.

3. Byar D.P., Green S.B., Dor P. et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. thyroid cancer cooperative group // *Eur. J. Cancer.*—1979.—Vol. 15, № 8.—P. 1033–1041.
4. Cady B., Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma // *Surgery.*—1988.—Vol. 104, № 6.—P. 947–953.
5. DeGroot L., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.S. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism.*—1990.—Vol. 71, № 2.—P. 414–424.
6. Hay I.D., Bergstralh J.R., Goellner J.R. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patient surgically treated at one institution during 1940 through 1989 // *Surgery.*—1993.—Vol. 114, № 6.—P. 1050–1058.
7. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // *Am. J. Med.*—1994.—Vol. 97, № 5.—P. 418–428.
8. Noguchi S., Murakami N., Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis // *World J. Surg.*—1994.—Vol. 18, № 4.—P. 552–558.
9. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.*—2006.—Vol. 154, № 6.—P. 787–803.
10. Ringel M.D., Ladenson P.W. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer // *Endocrine-Related Cancer.*—2004.—Vol. 11, № 1.—P. 97–116.
11. Schemper M., Stare J. Explained variation in survival analysis // *Statistics in medicine.*—1996.—Vol. 15, № 19.—P. 1999–2012.
12. Shaha A.R., Loree T.R., Shah J.P. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of the thyroid // *Surgery.*—1994.—Vol. 116, № 6.—P. 1036–1041.
13. Simon D., Goretzki P.E., Witte J., Roher H.D. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma // *World J. Surg.*—1996.—Vol. 20, № 7.—P. 860–866.

Поступила в редакцию 30.03.2011 г.

V.M.Sedov, V.A.Khmelevskaya

PROGNOSIS AND LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Results of treatment of 67 patients with differentiated thyroid carcinoma were analyzed. Pathological changes in the thyroid residue structure were found in 42.3% of patients after subtotal resection of the thyroid gland (SRTG), 38.8% of the total number of patients were given inadequate suppressive therapy. Only 63.4% of women with thyroid carcinoma were found to have pathology of organs of the reproductive system. SRTG is thought to be an unreasonable volume of operative treatment. For the determination of strategy of treatment it is expedient to use the systems of risk assessment of MACIS, TNM, Clinical Class (University of Chicago).