

УДК 616.441-006.6-089

О. С. Горбачева

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Курский государственный медицинский университет
Курская областная клиническая больница

В современной онкологии есть ряд вопросов, вызывающих оживленные дискуссии специалистов разного профиля: эндокринологов, хирургов, онкологов. Одной из таких проблем является диагностика и лечение злокачественных опухолей щитовидной железы, что связано с разнообразием их клинического течения и морфологических форм, с проблемами узлового нетоксического зоба, аутоиммунного тиреоидита, на фоне которых может развиваться данная патология [1, 2].

За последние годы выполнен ряд работ, касающихся возможностей ультразвукового исследования (УЗИ) и пункционной биопсии в верификации структуры узловых образований щитовидной железы. Если УЗИ с довольно большой долей вероятности позволяет предположить характер образования, то пункционная биопсия дает возможность верифицировать его морфологическую структуру. Диагностическая точность исследований возрастает при их комплексном использовании [3].

Злокачественные новообразования щитовидной железы довольно полиморфны по гистологическим типам и вариантам. Более 90 % всех злокачественных опухолей щитовидной железы составляют дифференцированные раки с низким потенциалом опухолевой агрессии и благоприятным прогнозом [4]. В лечении дифференцированного рака щитовидной железы золотым стандартом является комбинированное лечение: хирургическое удаление первичной опухоли, супрессивная терапия L-тироксином, радиойодтерапия при наличии метастазов [4].

Своевременно радиойодтерапию получают не все пациенты, нуждающиеся в этом лечении, что связано с несоответствием возможности радиологических центров с потребностью в этом методе лечения. В лечении рака щитовидной железы имеется немало проблем, и, в частности, ограниченно используется определение тиреоглобулина как опухолевого маркера, указывающего на наличие ткани злокачественной опухоли, зачастую неадекватно проводится гормональная супрессивная терапия, во многих клиниках высоко стремление к органосохраняющим операциям. Выбор объема операции и последующего лечения в принципиальном аспекте влияет на прогноз риска развития генерализации онкопроцесса [4].

В настоящее время назрела необходимость адаптации ряда международных клинических рекомендаций, положения которых существенно отличаются от клинической практики, сложившейся в Российской Федерации, к алгоритму лечения дифференцированного рака щитовидной железы в нашей стране. В 2007 г. разработан национальный консенсус, представленный в виде клинических рекомендаций XI Российского

© О. С. Горбачева, 2009

онкологического конгресса и IV Всероссийского тиреодологического конгресса. В рекомендациях отражены основные вопросы диагностики, лечения и послеоперационного ведения пациентов [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения злокачественных опухолей щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. В хирургическом отделении Курской областной клинической больницы за 2003–2007 гг. оперированы 1003 пациента с узловыми формами зоба, у 136 из них выявлена злокачественная опухоль: в 135 случаях — рак, в 1 случае — лимфобластная лимфома. В отделении в основном оперируются пациенты с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы, лечение же злокачественных опухолей щитовидной железы проводится преимущественно в областном онкологическом диспансере.

По современным представлениям, тонкоигольная аспирационная биопсия вместе с ультразвуковым исследованием и определением уровня тиреоидных гормонов при узловом нетоксическом зобе является исследованием первого уровня, позволяющим с большой долей вероятности исключить рак щитовидной железы, судить о клеточных источниках происхождения опухоли. Эффективность цитологической диагностики зависит от ряда факторов и колеблется в широких пределах: от 70 до 96 % [6, 7].

Только у четверти больных на дооперационном этапе по данным тонкоигольной аспирационной биопсии определялся папиллярный рак, клинически и сонографически отсутствовала лимфаденопатия. Доля больных со злокачественными опухолями щитовидной железы от общего числа оперированных по поводу тиреоидной патологии по годам выглядит следующим образом: 2003 г. — 7,3 % (всего 368 пациентов), 2004 г. — 11,1 % (всего 217), 2005 г. — 14,6 % (всего 130), 2006 г. — 24,1 % (всего 145), 2007 г. — 14,7 % (всего 143 пациента).

Доля больных со злокачественными опухолями щитовидной железы увеличивается на фоне уменьшения оперированных больных, что связано с улучшением дооперационной морфологической диагностики опухолей в структуре узлового нетоксического зоба и уменьшением количества больных, оперированных по поводу доброкачественных образований щитовидной железы в связи с изменением подходов к их хирургическому лечению. Некоторые тактические установки, существовавшие длительное время, подвергаются серьезному пересмотру. На смену господствовавшим упрощенным представлениям, что узловой зоб — это предрак и поэтому требует обязательного хирургического лечения после его обнаружения, пришли более осторожные, взвешенные, щадящие, научно обоснованные подходы [8, 9].

90 % больных со злокачественными опухолями щитовидной железы составили женщины, 10 % — мужчины. В основном это больные старше 40 лет — 72 %. Распределение по возрасту представлено следующим образом: от 20 до 29 лет — 10 % пациентов, от 30 до 39 — 18 %, от 40 до 49 — 27 %, от 50 до 59 — 31 %, старше 60 лет — 14 %. По степени увеличения щитовидной железы больные распределялись так: большинство (54 %) имели 2-ю степень увеличения зоба, 36 % — 1-ю степень и лишь 10 % — 0-ю степень.

При изучении длительности заболевания установлено, что большинство пациентов (54 %) оперированы в сроки заболевания до 6 месяцев. Длительность заболевания от 6 месяцев до 1 года имела место у 10 % пациентов, от 1 года до 5 лет — у 19 %, от 5 до 10 лет — у 8 %, от 10 лет и больше — у 9 %. У 8 % больных проводилось лечение тироксином, назначенное эндокринологом, однако оно не было эффективным.

В стандарт предоперационного обследования больных при узловых образованиях щитовидной железы входят: УЗИ щитовидной железы, исследование тиреоидных гормонов, цитологическое исследование пунктата, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии [4, 9].

Изменение уровня гормонов наблюдалось в 9 % случаев: 6 % — повышение тиреотропного гормона, 3 % — его снижение. У всех остальных больных уровень тиреотропного гормона был в пределах нормы (0,3–3,5 мМЕ/л). Клиническая симптоматика рака щитовидной железы имела место у 44 % пациентов: 36 % больных имели плотный узел, у 8 % отмечалась осиплость голоса, что косвенно указывало на инвазивный рост опухоли.

В Курской областной клинической больнице пункция узлов щитовидной железы проводится в отделении рентген-хирургических методов диагностики и лечения врачами-хирургами по методике, описанной А. Ф. Цыбом и соавт. (1997) [10]. Забор клеточного материала осуществляется под контролем аппарата «АЛОКА-3500» с применением датчика с частотой 13 МГц. Цитологическая диагностика проводится в цитологической лаборатории, препараты окрашиваются азур-эозином по Паппенгейму. Существует стандартная классификация цитологических ответов (М. И. Бронштейн, 1998) [6]: доброкачественные, злокачественные, неинформативные, неопределенные.

На практике заключения тонкоигольной аспирационной биопсии зачастую содержат описательную картину патологического процесса, которая по-разному трактуется клиницистами. К «подозрительным» результатам относят и аденоматоз, и фолликулярную опухоль, и пролиферацию эпителия, и его дисплазию [6].

Неинформативные результаты, отсутствие данных аспирационной биопсии и несоответствие места пункции и локализации очага опухоли при многоузловом зобе наблюдались, по нашим данным, в 4 % случаев. В общее количество учитываемых результатов эти случаи не входили.

Результаты исследования. Из общего числа 1003 узловых форм зоба информативный цитологический результат был у 963. Приводим результаты цитологической диагностики у 135 больных с раком щитовидной железы.

Данные тонкоигольной аспирационной биопсии лишь в 23,4 % указывали на наличие злокачественной опухоли (папиллярный рак). В 33,8 % цитологический ответ был сомнительным, подозрительным на рак (папиллярные структуры на фоне аденоматоза, фолликулярная опухоль, атипичные клетки).

В 12,1 % случаев определялись папиллярные структуры на фоне аденоматоза. Цитологически при данном варианте ответа в мазках отмечается многоклеточность. Коллоид скудный. Фолликулярный эпителий в виде однослойных структур, встречаются макро- и микрофолликулы. Появляются разрозненные, полиморфные тиреоциты, встречаются сосочкоподобные структуры. Структура хроматина равномерная, могут встречаться ядрышки, ядерно-цитоплазматическое соотношение не изменено. При наличии регрессивных изменений обнаруживаются гемосидерофаги, кристаллы холестерина, гистиоциты, гигантские многоядерные клетки типа инородных тел.

В 11,3 % отмечались клеточные элементы, характерные для фолликулярной опухоли, в 10,4 % — атипичные клетки, подозрительные на железистые. Цитологическое заключение — фолликулярная опухоль — не позволяет дифференцировать фолликулярный рак и фолликулярную аденому. Установить это возможно только при гистологическом исследовании по наличию инвазии в капсулу и сосуды [6, 7].

Таким образом, цитологический ответ указывал на опухоль или заставлял сомневаться в доброкачественности процесса в 57,2 % (78 пациентов) случаев.

В 38,8 % цитологический ответ был доброкачественным. При пункции узлов щитовидной железы получали коллоид разной плотности и тиреоциты. Соотношение этих компонентов отражает морфологический тип зоба: преобладание коллоида свидетельствует о коллоидном зобе, наличие значительного количества тиреоцитов, особенно с признаками пролиферации, о пролиферирующем коллоидном зобе. Регрессивные изменения, характерные для узлового коллоидного зоба, приводят к кистозной дегенерации узла, что цитологически проявляется сетью складок, возникающих в результате денатурации белка при фиксации мазка. Показаниями к оперативному лечению у этой группы больных были

- диаметр узла более 3 см,
- быстрый рост узла,
- загрудинная локализация.

У остальных 4 % результат ТАБ был неинформативным.

Несовпадение цитологического и клинического диагнозов — это результат неадекватной оценки клинических, ультразвуковых и лабораторных проявлений заболевания. Рак на фоне неизменной ткани щитовидной железы имел место лишь в 24,3 % наблюдений, во всех остальных случаях сочетался с узловым коллоидным зобом (26 %), аденоматозом (24 %) и аутоиммунным тиреоидитом (10 %). Сочетание более двух морфологических процессов в щитовидной железе, когда злокачественная опухоль щитовидной железы обнаружена на фоне узлового коллоидного зоба, аутоиммунного тиреоидита и аденоматоза, зарегистрировано в 15,7 %. Проблема многоузлового зоба и рака щитовидной железы до сих пор остается не решенной, так как выявить злокачественную опухоль среди множества узлов порой не представляется возможным. Ошибки диагностики связаны с получением материала для цитологического исследования из зоны коллоидного узла или аденомы.

Наряду с истинно-положительными результатами у 78 пациентов у 820 имел место истинно-отрицательный результат (это пациенты, у которых не было подозрения на злокачественный процесс и опухоль не нашли при гистологическом исследовании).

Диагностическая точность тонкоигольной аспирационной биопсии, таким образом, составила 93,2 %.

В 85,1 % случаев в удаленной щитовидной железе определялся папиллярный рак, в 3,7 % — фолликулярный, в 1,5 % — медуллярный, в 9,6 % — микрокарцинома. Микрокарциномой в соответствии с рекомендациями группы экспертов ВОЗ мы считали фолликулярно-папиллярную опухоль диаметром 1 см и менее [1]. В 3,6 % имелись метастазы в лимфоузлы центральной зоны. В 2,2 % опухоль в одной доле сочеталась с микрокарциномой в другой доле. В 1,5 % случаев злокачественные клетки располагались в одном из полюсов аденомы щитовидной железы. В 3 % случаев несколько очагов папиллярного рака располагались в пределах одной доли и в 3 % — в двух долях, причем поражение опухолью второй доли не было диагностировано до операции сонографически. Эти факты подтверждают необходимость выполнения тиреоидэктомии даже при одностороннем поражении щитовидной железы.

Распределение удаленных опухолей по TNM на момент выписки больных из стационара выглядело следующим образом: T1N0M0 — 60,7 %, T2N0M0 — 28,1 %, T2N1M0 — 3,7 %, T3N0M0 — 5,9 %, T4N1M0 — 1,5 %. Рак в правой доле наблюдался в 50,4 %, в левой — в 43,5 %, в двух долях — в 6,1 %. Полученные нами данные совпадают

с результатами других авторов, которые отмечают более частую злокачественную природу опухолевых образований, локализующихся в правой доле [3].

В 59,1 % выполнялась тиреоидэктомия, в 14,8 % — гемитиреоидэктомия, в 20 % — субтотальная резекция щитовидной железы, в остальных 6,1 % случаев выполнялась субтотальная резекция одной доли и гемитиреоидэктомия другой (в основном при микрокарциноме, что не требовало повторного оперативного вмешательства).

Осложнения в виде пареза гортанного нерва возникли у 8,1 % больных: у 3 % — двусторонний, у 5,1 % — односторонний. В 0,7 % случаев в раннем послеоперационном периоде наблюдалось кровотечение из раны.

На сегодняшний день результаты лечения рака щитовидной железы значительно лучше по сравнению с результатами для большинства других злокачественных новообразований, что объясняется уникальностью биологического поведения этой опухоли и достижениями науки последнего времени [2, 4].

Изучение отдаленных результатов лечения проводилось методом анкетирования. Больные, оперированные в 2006–2007 гг., в опросе участие не принимали. Ответили на нашу анкету 56 пациентов, что составило 70 % от числа оперированных в 2003–2005 гг. Умерла одна пациентка (1,8 %) от рака печени. Таким образом, трехлетняя выживаемость составила 98,2 %. По данным, полученным при опросе, на диспансерном учете у эндокринолога состоит 85,7 %, у онколога — 53,6 %.

Супрессивная терапия гормонами щитовидной железы уменьшает вероятность появления региональных метастазов при условии подбора адекватной дозы, эффективность которой контролируется лабораторным определением тиреотропного гормона. 66,1 % наших больных принимают супрессивную дозу L-тироксина 150–175 мкг, что достаточно при стандартном назначении 2–2,5 мкг/кг, лишь 33,9 % принимают дозу препарата меньше 125 мкг. Эта доза назначена эндокринологами, что еще раз подчеркивает необходимость тесного сотрудничества специалистов разных профилей, участвующих в послеоперационном лечении данной категории больных. Уровень тиреотропного гормона при проведении супрессивной терапии у 23,2 % опрошенных был выше 1 мЕд/л, что указывает на недостаточную супрессию. Следует отметить, что супрессивная терапия эффективнее (уровень ТТГ 0,1–0,15 мЕд/л) в группе больных, перенесших тиреоидэктомию.

Радиойодтерапию прошли 3 пациентки из числа ответивших на анкету, что составило 5,4 %. Отдаленных метастазов у них при обследовании в МРНЦ РАМН не было выявлено. Такое же количество больных реоперировано — выполнена футлярно-фасциальная лимфодиссекция клетчатки шеи через три месяца после первичной операции; при динамическом наблюдении отдаленных метастазов у этих больных не выявлено.

У 7,1 % опрошенных женщин после тиреоидэктомии наблюдается кистозно-фиброзная мастопатия, после органосохраняющих операций такой патологии не отмечено.

Обсуждение. По данным А. Ф. Романчишена и соавт. [4] на результативность метода пункционной биопсии влияют следующие факторы:

- квалификация врача, производящего пункцию;
- техника ТАБ;
- квалификация врача-цитолога.

Анализируя результаты лечения в нашей клинике, эти факторы можно не учитывать, так как пункцию производят врачи-хирурги, оперирующие на щитовидной

железе и знающие тиреоидную патологию. Методика забора цитологического пунктата тщательно отработана, проводится из нескольких точек узлового образования с сомнительной экоструктурой. Мы согласны с позицией профессора А. Бельфиоре (Италия, 2004), что наилучшие результаты цитологического исследования регистрируются в тех клиниках, где врачи, производящие пункцию, участвуют на всех этапах диагностики и лечения [11]. Врач-цитолог имеет 20-летнюю практику в дифференциальной диагностике различной патологии щитовидной железы. Поэтому важен поиск других причин расхождения диагноза.

Одной из них может быть сочетанная патология щитовидной железы, когда изменения, характерные для различных поражений, оказывают друг на друга влияние, вследствие чего клинические, сонографические и цитологические методы могут не отражать истинный характер патологического процесса. Эта мысль подтверждается тем, что рак на фоне неизменной ткани щитовидной железы отмечался лишь в 24,3 % наблюдений, во всех остальных случаях сочетался с другими заболеваниями щитовидной железы.

Рак на фоне полинодозного поражения щитовидной железы имел место в 31,3 % случаев. Принципиальная особенность многоузлового зоба — его морфологическая гетерогенность, возможность мутации отдельных фолликулов и сложность в диагностике рака на этом фоне.

Мы согласны с мнением П. С. Ветшева и соавт. (2004), что «весомость рака в структуре заболеваний щитовидной железы значительно завышается в некоторых периодических изданиях и монографиях. С учетом моноклональной теории возникновения опухолей генные мутации в аденоме щитовидной железы потенциально возможны, но происходит это, по мнению ведущих патоморфологов, крайне редко». Онкологический риск у этой категории больных не превышает таковой при другой тиреоидной патологии [12]. По данным наших исследований в 1,5 % случаев в одном из полюсов аденомы щитовидной железы располагались папиллярные структуры с инвазией в ее капсулу.

Мы разделяем позицию согласительной комиссии XI Российского онкологического конгресса, что стандартной операцией при дифференцированном раке щитовидной железы является экстрафасциальная тиреоидэктомия. В 3 % случаев в противоположной доле щитовидной железы определялись микроскопические очаги злокачественного роста, в 2,2 % рак в одной доле сочетался с микрокарциномой в другой, что подтверждает необходимость выполнения тиреоидэктомии.

В материалах XI Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии (Санкт-Петербург, 2003) опубликованы работы японских хирургов, в которых изучена необходимость проведения центральной лимфодиссекции шеи [13]. По нашим данным в 3,6 % случаев в центральной клетчатке шеи выявлены после гистопатологического исследования метастазы рака, не определяемые клинически. Все эти пациенты направлены на скинтиграфию. Мы разделяем точку зрения большинства экспертов согласительной комиссии (2007), которые рекомендуют профилактическое удаление лимфатических узлов центральной зоны, что позволяет четко определить распространение процесса [5].

Анализируя отдаленные результаты комплексного лечения, мы обратили внимание на неудовлетворительную работу диспансерного наблюдения: на учете у онколога наблюдается чуть больше половины оперированных пациентов. Это связано, возможно, с нежеланием пациентов обращаться к онкологам, возможно, с недостаточной просветительской работой, возможно, с нежеланием смириться с наличием злокачественного заболевания,

возможно, с другими причинами. Охотнее пациенты наблюдаются у эндокринолога (85,7%), поэтому для эффективности послеоперационного наблюдения очень важна совместная работа онкологов и эндокринологов.

В заключение можно сделать следующие выводы. Трехлетняя выживаемость составила 98,2 %.

Отсев опухоли в контрлатеральную долю имел место в 3 % случаев, в 2,2 % отмечалось двухстороннее поражение щитовидной железы. Радиойодтерапия была проведена 3 пациентам после тиреоидэктомии.

Несмотря на удовлетворительные результаты лечения при органосохраняющих операциях, мы являемся сторонниками принципиальной тиреоидэктомии, что исключает продолженный рост опухоли в оставшейся доле железы, улучшает эффективность супрессивной терапии (уровень ТТГ 0,1–0,15 мЕд/л), дает возможность проведения радиойодтерапии.

Неприменным условием успешного лечения рака щитовидной железы является комплексный подход к решению данной проблемы, совместная работа эндокринологов, хирургов, онкологов с учетом рекомендаций, принятых на Всероссийском тиреодологическом конгрессе (2007).

Литература

1. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб., 2002. 286 с.
2. Rosa J., Carcangue M. L., de Lelis R. A. Tumors of the thyroid glands. Washington, 1992. P. 343.
3. Дolidзе Д. Д. Особенности дооперационного инструментального обследования больных с заболеванием щитовидной железы // *Анналы хирург.* 2004. № 6. С. 53–60.
4. Романчишен А. Ф., Колосюк В. А., Багатурия Г. О. Рак щитовидной железы: проблемы эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения. СПб., 2003. 256 с.
5. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы: Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и IV Всероссийском тиреодологическом конгрессе // *Эндокринная хирургия.* 2008. № 1 (2). С. 3–5.
6. Бронштейн М. И. Критерии цитологической диагностики различных заболеваний щитовидной железы // *Новости клинич. цитологии России.* 1998. Т. 3–4. С. 112–116.
7. Шапиро И. А., Каменева Т. Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 2003. 172 с.
8. Тимофеева Н. И., Черников Р. И., Слепцов И. В. и др. Диагностическая ценность тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11.* 2006. Вып. 2. С. 79–85.
9. D'Avanzo A., Treseler P., Ituarte P. H. G. e. a. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis // *Cancer.* 2004. Vol. 100. P. 123–129.
10. Цыб А. Ф., Паришин В. С., Нестайко Г. В. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 1997. 332 с.
11. Международный опыт изучения заболеваний щитовидной железы (по материалам журнала «Thyroid International») / Пер., коммент. и ред. В. В. Фадеева. М., 2004. 296 с.
12. Ветшев П. С., Чилингарики К. Е., Габaidзе Д. И. и др. Аденомы щитовидной железы: спорные вопросы в диагностике и лечении // *Матер. 12 (14) Рос. симп. по хирургич. эндокринологии с междуна. участием.* Ярославль, 2004. С. 65–68.
13. Ногучи Ш. Влияние регионарных метастазов на прогноз при папиллярном раке щитовидной железы // *Матер. XI (XIII) Рос. симп. с междуна. участием по хирургич. эндокринологии.* Т. 1. СПб., 2003. С. 103–111.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.