

В.С. Процик

А.В. Тимошенко

О.М. Трембач

О.М. Остапенко

Інститут онкології

АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак щитовидної залози, віддалені результати, прогностичні фактори.

БАГАТОФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Представлені результати багатофакторного аналізу віддалених результатів хірургічного лікування 213 хворих на рак щитовидної залози. Встановлено, що несприятливими прогностичними факторами є вік понад 45 років, розмір пухлини більше 4 см, екстратиреоїдне поширення.

ВСТУП

Рак щитовидної залози (РЩЗ) складає в середньому 1–2,2% усіх злоякісних новоутворень [1, 2]. Захворюваність в Україні на РЩЗ зростає з 0,6 у 1981р. до 4,3 на 100 000 населення у 2000 р., а в деяких регіонах — до 11,7 на 100 000 населення, тобто більш ніж у 7 разів [3]. Оскільки радіогенний РЩЗ розвивається через 7–10 років після опромінення, а ризик захворюваності існує протягом всього життя людини, кількість хворих на РЩЗ серед тих, хто зазнав радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, буде неухильно збільшуватися [4–6]. Тому однією з актуальних проблем клінічної онкології є розроблення найбільш ефективних оптимізованих схем лікування хворих на РЩЗ.

Вибір оптимального методу лікування, обсягу операції та використання в післяопераційний період радіоїод-, гормоно- та імунотерапії у хворих на РЩЗ має надзвичайне значення, оскільки залежить від великої кількості факторів, які впливають на перебіг та прогноз захворювання.

За даними різних авторів, 5-річна виживаність хворих на диференційований РЩЗ складає від 70 до 90% [7–9]. Протягом останніх десятиріч з'явилися окремі повідомлення про аналіз прогностичних факторів під час хірургічного лікування диференційованого тиреоїдного раку. Аналіз прогностичних факторів під час лікування хворих на РЩЗ докладно описаний авторами в огляді [10].

Теперішнє та майбутнє цих досліджень полягає у визначенні раціональних алгоритмів лікування, основаних на прогностичних факторах, які б дозволили подовжити тривалість життя, знизити частоту розвитку ускладнень та уникнути непотрібних втручань. Все це стало приводом для проведення багатофакторного аналізу результатів хірургічного лікування хворих на РЩЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для розв'язання поставлених задач проаналізовані результати обстеження та лікування у відділенні пухлин голови та шиї Інституту онкології АМН України 213 хворих на РЩЗ з 1987 по 1998 рік (протягом більше 5 років). У всіх хворих діагноз підтверджений результатами гістологічного дослідження видалених препаратів ЩЗ та регіонарних лімфатичних вузлів.

Всі хворі на РЩЗ були розподілені за віком на 2 групи — віком до 45 років і старші 45 років, оскільки ці вікові інтервали мають важливе значення для визначення стадії захворювання [11], а також як прогностичний фактор [12]. У віці до 45 років було 120 (56,3%) хворих, понад 45 років (тобто у віковій групі, при якій прогностичний фактор погіршується) — 93 (43,7%). Співвідношення осіб жіночої і чоловічої статі складало 2,8 : 1. У віковій групі молодших 45 років це співвідношення становило 3,6 : 1, старших 45 років — 2,1 : 1.

Папілярний РЩЗ діагностовано у 129 (60,6%) пацієнтів, фолікулярний рак — у 66 (31,0%), недиференційований (анapластичний) рак — у 16 (7,5%), медулярний рак — у 2 (0,9%). Загалом диференційовані форми РЩЗ діагностовано у 195 (91,6%) хворих.

Оскільки 33 (15,5%) хворих госпіталізовані після раніше проведених хірургічних втручань в інших лікувальних установах, ступінь поширення процесу у цих хворих визначити не вдалося. Дані щодо поширення пухлинного процесу у решти хворих на РЩЗ за системою TNM [5-те видання — UICG] залежно від гістологічного діагнозу представлені в табл. 1.

РЩЗ I стадії діагностовано у 90 (50,0%) хворих, II стадії — у 37 (20,6%), III стадії — у 29 (16,1%), IV стадії — у 24 (13,3%).

Таблиця 1
Розподіл хворих на РЩЗ за системою TNM залежно від гістологічного діагнозу

TNM	Морфологічна форма РЩЗ				Всього
	папілярний	фолікулярний	недиференційований	медулярний	
pT1N0M0	4	1	—	—	5
pT1N1AM0	5	1	—	—	6
pT2N0M0	26	17	1	—	44
pT2N1AM0	30	6	4	—	40
pT2N1BM0	3	—	—	—	3
pT2N0M1	1	—	—	—	1
pT2N1AM1	3	1	—	—	4
pT2N1BM1	1	—	—	—	1
pT3N0M0	12	9	2	—	23
pT3N1AM0	17	6	3	1	27
pT3N1BM0	2	—	—	—	2
pT3N0M1	—	1	—	—	1
pT3N1AM1	—	—	4	—	4
pT4N0M0	3	3	2	—	8
pT4N1AM0	7	2	—	1	10
pT4N1BM1	—	1	—	—	1
Разом	114	48	16	2	180

У 45 (39,5%) хворих на папілярний РЩЗ регіонарних та віддалених метастазів не було, у 59 (51,7%) — виявлені регіонарні метастази на боці локалізації первинної пухлини, у 5 (4,4%) — двобічні регіонарні метастази, у 5 (4,4%) хворих — віддалені метастази в легенях (у 3 із них — регіонарні шийні метастази на боці локалізації первинної пухлини, в 1 — двобічні регіонарні метастази). Регіонарні та віддалені метастази на боці локалізації первинної пухлини відзначені у 15 (31,2%) хворих на фолікулярний РЩЗ, у 30 (62,5%) — не виявлені. Віддалені метастази в легенях діагностовано у 3 (6,3%) хворих (в 1 із них — на боці локалізації первинної пухлини, в 1 — двобічні).

Регіонарні метастази на боці локалізації первинної пухлини виявлені у 7 (43,7%) хворих на недиференційований РЩЗ, у 5 (31,3%) — їх не було. Віддалені метастази (у 3 — в легенях, у 1 — у кістках таза) діагностовані у 4 (25,0%) хворих, причому в усіх були також регіонарні метастази на боці первинної пухлини. У 2 хворих на медулярний рак відзначено регіонарні метастази на боці локалізації первинної пухлини. Отже, із 180 хворих на РЩЗ у 82 (45,6%) регіонарних та віддалених метастазів не було, у 86 (47,8%) — виявлені регіонарні метастази (у 5 із них — двобічні); віддалені метастази — у 12 (6,6%). Регіонарні метастази у хворих на папілярний рак відзначали набагато частіше (у 54,3%), ніж у хворих на фолікулярний рак (у 31,8%).

Хірургічні втручання виконані у всіх 213 хворих на РЩЗ. Обсяг операції визначали з урахуванням ступеня поширення первинного вогнища, наявності регіонарних метастазів, віку та стану хворого. Всі операції виконували екстрафасціальні, за винятком ділянок розміщення поворотного нерва та парашитовидних залоз.

Гемітиреоїдектомію з видаленням перешийка здійснено у 61 (28,6%), тиреоїдектомію — у 119 (55,9%) хворих; повторні хірургічні втручання (видалення залишкової частки залози після раніше виконаних не-радикальних операцій) — у 33 (15,5%), у 6 із них — через рецидив пухлинного процесу. У всіх повторно оперованих хворих видалені регіонарні метастази: в обсязі фасціальньо-футлярної дисекції — у 5, операції Крайля — в 1. Показання для повного видалення залишків ЩЗ визначали від віку хворого, гістологічного типу пухлини, наявності вузлуватих утворень в залишеній долі залози, висновку патогістологічного дослідження щодо інвазії капсули.

Рішення про видалення залишкової частини (ре-операції) ЩЗ приймали разом з радіологом після проведення ультразвукового дослідження, сцинтиграфії з урахуванням несприятливих прогностичних факторів. Видалення серед рубцево-змінених тканин залишків ЩЗ вимагало від хірурга надзвичайної скрупульозності та обережності.

У хворих з віддаленими метастазами в легенях виконана тиреоїдектомія для можливості проведення наступної терапії радіоактивним йодом вогнищ мета-

стазування. В одного з них проведена трахеостомія через проростання пухлини у трахею. У 81 (77,9%) із 104 (48,8%) хворих на РЩЗ з регіонарними метастазами одночасно з видаленням первинної пухлини застосовано фасціальньо-футлярну дисекцію (у 4 — двобічну), у 23 (22,1%) — операцію Крайля (у 2 — з фасціальньо-футлярною дисекцією на протилежному боці). Під час виконання і операції Крайля, і фасціальньо-футлярної дисекції клітковини шийі видаляли югулярні, паратрахеальні та верхні медіастинальні лімфатичні вузли. Для видалення ЩЗ та регіонарних метастазів часто використовували електроніж. У 3 хворих одночасно з хірургічним втручанням на ЩЗ видаляли пухлини геніталій.

Для оцінки ефективності хірургічного втручання, визначення обсягу залишкової частки тканини ЩЗ через 6 тиж після тиреоїдектомії проводили сцинтиграфію. Отримані результати свідчать, що після тиреоїдектомії на скенограмах з ^{131}I , як правило, виявляли незначну частку тканини ЩЗ. Повне її видалення (біла картинка на сцинтиграмі) навряд чи можливе через залишення частинок залози разом з парашитовидними залозами та в зоні проходження поворотних нервів. В строк до 6 тиж після тиреоїдектомії хворим тиреоїдні гормони не призначали, оскільки проводили підготовку до радіоїодтерапії. За цей час відновлюється чутливість залишкової тканини ЩЗ до йоду через її гіперстимуляцію збільшеною кількістю тиреотропіну. В подальшому всім хворим проводили супресивну гормонотерапію L-тироксинам під контролем аналізу крові на ТТГ, Т3 та Т4.

На основі проведеного аналізу клінічного матеріалу виділено три групи хворих на РЩЗ: перша (найбільша) група — 119 (55,9%) хворих, яким повністю видалено ЩЗ (тиреоїдектомія), друга — 61 (28,6%) хворий, у яких була залишена одна частка ЩЗ, третя — 33 (15,5%) пацієнти, яким виконані повторні операції (реоперації) — видалення залишкової частини ЩЗ або з приводу рецидиву пухлини.

Вивчаючи віддалені результати лікування хворих на РЩЗ, проаналізували в основному ті фактори, які, за даними літератури, впливають на прогноз виживаності. Це, перш за все, вид хірургічного втручання (обсяг операції), вік, стать хворих, гістологічна форма пухлини, наявність чи відсутність регіонарних та віддалених метастазів. Для статистичного аналізу виживаності хворих на РЩЗ застосовували метод Kaplan — Meier [13]. Термін спостереження за хворими складав від кількох місяців до 11 років.

Оскільки недиференційовані форми РЩЗ виявляються найбільш несприятливими у прогностичному плані, а кількість хворих з таким морфологічним діагнозом незначна, вони були виключені під час проведення багатофакторного аналізу виживаності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всього за період спостереження із 213 хворих на РЩЗ в різні строки (від 8 міс до 9 років) померли 17:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

на недиференційований рак — 7, папілярний — 6, фолікулярний — 3, медулярний — 1. У 13 хворих в різні строки після хірургічного лікування виявлені віддалені метастази: в легенях — в 11, в кістках таза — в 1, в середостінні — в 1. Всім їм, за винятком одного хворого на недиференційований РЩЗ, були проведені курси радіоїодтерапії. Усі хворі живі.

Із числа хворих, у яких повністю видалена ЩЗ (тиреоедектомія), в різні строки — від 2 років і 8 міс до 9 років — померли 5 (без урахування хворих на недиференційований рак).

П'ятирічна виживаність хворих на диференційований РЩЗ після тиреоїдектомії склала $89,0 \pm 4,5\%$; на диференційований РЩЗ після неповного видалення ЩЗ (гемітиреоедектомії) — $86,2 \pm 5,8\%$. Усі хворі на диференційований РЩЗ після виконання повторних хірургічних втручань (реоперацій) — видалення залишкової частини залози або рецидиву живуть до 5 років.

Отже, в усіх трьох групах отримані досить високі показники 5-річної виживаності пацієнтів після хірургічного лікування з приводу високодиференційованого РЩЗ.

Оскільки віддалені результати повного видалення ЩЗ та тільки однієї частки з перешийком практично однакові, результати вивчали залежно від гістологічної будови диференційованих форм раку. При цьому не виявлено суттєвої відмінності виживаності первинних хворих на диференційований РЩЗ залежно від гістологічної форми. Так, 5-річна виживаність 114 хворих на папілярний рак склала $89,9 \pm 3,6\%$, 48 хворих на фолікулярний рак — $87,7 \pm 6,1\%$.

Беручи до уваги те, що за даними літератури екстратиреоїдне поширення пухлини ЩЗ є суттєвим прогностичним фактором, ми спробували проаналізувати виживаність таких хворих. Поширення диференційованого РЩЗ, стадію якого визначали за класифікацією TNM, було таким: T1 — в 11 (6,8%) хворих, T2 — у 88 (54,3%), T3 — у 47 (29,0%), T4 — у 16 (9,9%). Із 162 оперованих хворих на диференційований РЩЗ померли 9 (5,6%). Ми спостерігали 16 хворих з екстратиреоїдним поширенням пухлини на прилеглі тканини. В різний час протягом 6 років померли 7 (43,8%) із них. У 2 померлих хворих первинні пухлини ЩЗ були розмірами понад 4 см. Найбільш низька виживаність відзначена у хворих на недиференційований РЩЗ — всі вони в різні строки (від 8 міс до 3,5 років) померли. Отже, виживаність хворих суттєво погіршувалась зі зниженням ступеня диференціювання пухлини.

За результатами хірургічного лікування хворих на диференційований РЩЗ встановлено, що за відсутності регіонарних метастазів (N0) 5-річна виживаність склала $85 \pm 6,2\%$, за їх наявності (N1) — $81,3 \pm 5,4\%$; у хворих на папілярний рак без регіонарних метастазів (N0) — $92,4 \pm 5,2\%$, за їх наявності (N1) — $87,5 \pm 5,3\%$; у хворих на фолікулярний рак без регіонарних метастазів (N0) — $78,2 \pm 11,4\%$, за їх наявності (N1) — $70,3 \pm 15,0\%$. Отже, залежно від наяв-

ності чи відсутності регіонарних шийних метастазів диференційованого РЩЗ не виявлено суттєвих розбіжностей віддалених результатів лікування.

Виживаність хворих на диференційований РЩЗ залежно від віку та статі подано в табл. 2.

Таблиця 2
Виживаність хворих на диференційований РЩЗ залежно від їх віку та статі

Вік, роки	Стать	5-річна виживаність (M ± m), %
До 45	Жіноча	$90,6 \pm 4,7$
	Чоловіча	$85,7 \pm 13,2$
Понад 45	Жіноча	$89,4 \pm 5,2$
	Чоловіча	$65,9 \pm 15,0$
До 45	Обидві	$87,6 \pm 4,4$
Понад 45	Обидві	$76,2 \pm 5,4$

У чоловіків та в осіб віком понад 45 років прогноз гірший, ніж у жінок та в осіб віком до 45 років ($p < 0,05$). Найбільш несприятливим прогностичним фактором для чоловіків виявився вік понад 45 років.

Отже, проведений багатфакторний аналіз виживаності хворих на РЩЗ підтверджує прогностичне значення віку понад 45 років (особливо в осіб чоловічої статі), наявність первинної пухлини розміром більше 4 см, екстратиреоїдного поширення пухлини. Гістологічна будова пухлини, за винятком недиференційованих форм, стать пацієнтів, обсяг операції, наявність регіонарних метастазів майже не впливають на показник виживаності, тобто не мають суттєвого прогностичного значення.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення віддалених результатів з урахуванням прогностичних факторів дозволило визначити, що у хворих на РЩЗ основним радикальним хірургічним втручанням, тобто операцією вибору, є повне видалення залози — тиреоїдектомія. Тільки тиреоїдектомія дає можливість проводити сцинтиграфію для своєчасного виявлення регіонарних та віддалених метастазів і проведення радіоїодтерапії хворим на диференційований РЩЗ. На ранніх стадіях (pT1) у хворих із сприятливими прогностичними факторами (вік до 45 років, відсутність регіонарних і віддалених метастазів та патології в іншій частині залози) можливе виконання гемітиреоедектомії з перешийком. Проведення субтотальної резекції залози не завжди виправдане, оскільки у разі виявлення віддалених метастазів для проведення радіоїодтерапії необхідна повторна операція (реоперація) з видаленням залишкової частини залози. Після раніше виконаної гемітиреоедектомії значно легше видалити залишену цілу частку, ніж шукати та видалити серед рубцево-змінених тканин залишок залози.

2. У раніше нерадикально оперованих хворих з несприятливими прогностичними факторами (вік понад 45 років, чоловіча стать, наявність регіонарних метастазів, екстракапсулярне поширення) показана реоперація — видалення залишкової частини залози для проведення динамічного контролю щодо можливого виявлення віддалених метастазів.

3. У разі рецидиву РЩЗ слід тільки повністю видалити пухлину та залишкову частину залози.

4. За наявності регіонарних метастазів незалежно від розмірів первинної пухлини радикальним хірургічним втручанням є тиреоїдектомія з одночасним втручанням на регіонарних лімфатичних вузлах. Стандартними операціями за наявності регіонарних шийних метастазів є фасціальна-футлярна дисекція клітковини або операція Крайля. Вибір кожного з цих хірургічних втручань ґрунтується на взаємозв'язку метастазів з елементами судинно-нервового пучка ший. Операцію Крайля виконують за наявності обмежено рухливих лімфатичних вузлів, спаяних з магістральними судинами.

5. Проведення сцинтиграфії передусім необхідне тим пацієнтам, у яких під час обстеження та лікування виявлені несприятливі прогностичні фактори.

6. Урахування прогностичних факторів у кожного хворого на РЩЗ дає можливість визначити оптимальний обсяг хірургічного втручання, необхідність проведення радіоїодтерапії з приводу залишків залози та подальшого динамічного обстеження із застосуванням сцинтиграфії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пачес АИ, Пропп РМ. Рак щитовидной железы. Москва: Центр внедрения достиж науки и техники 1995. 370 с.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, *et al.* Cancer Statistics. Cancer J Clin 1999; **46**: 5–27.
3. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЕЛ та ін. Рак в Україні, 1998–2000. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ, 2001. 116 с.
4. Москалев ЮИ. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. Москва: Медицина, 1991. 159 с.
5. Чиссов ВИ, Старинский ВВ, Ременник ЛВ. Злокачественные новообразования в России в 1980–1995 гг. Москва, 1998. 55 с.
6. Ito T, Seyama T, Iwamoto KS, *et al.* Activated RET oncogene in thyroid cancers of childhood from areas contaminated by Chernobyl accident. Lancet 1994; **259**: 344.

7. Brighina G, Compagno GM, Plaja S. Recenti progressi nella terapia chirurgia del cancro occulto della tiroide. Acta Chir Mediterr 1994; **10**: 381–4.

8. Danece D, Centanni M, Farsetti A, *et al.* Diagnosis of thyroid carcinoma. J Exp and Clin Cancer Res 1997; **16**: 337–47.

9. Hundahl S, Fleming I, Fremgen A, Menek H. A national cancer data base report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. Cancer 1998; **83**: 2638–48.

10. Процик ВС, Остапенко ОМ, Трємбач ОМ, Тимошенко АВ. Значення прогностичних факторів при лікуванні хворих на рак щитовидної залози. Онкологія 2000; **2** (3): 153–6.

11. Сениотвич РВ, Пішак ВП, Станкевич ВВ. TNM класифікація онкологічних захворювань. Чернівці, 1997. 81 с.

12. Andry G, Delmelle M, Paesmans M, *et al.* Triatemenet chirurgical et medical des cancers differencies de la glande throide: Suivi a long terme, resultats. Lyon chir 1995; **91** (6): 437–41.

13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958; **53**: 457–81.

TREATMENT LATE RESULTS COMPLEX ANALYSIS OF THE PATIENTS WITH THYROID CANCER

V.S. Protsyk, A.V. Tymoshenko,
O.M. Trembach, O.M. Ostapenko

Summary. *The results of the complex analysis of surgical treatment late results of 213 patients with thyroid cancer are presented. It was established, that unfavorable prognostic factors are the age after 45, tumor size larger than 4 sm, extrathyroid diffusion.*

Key Words: thyroid cancer, late results, prognostic factors.

Адреса для листування:

Процик В.С.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України