

Использование факторов прогноза в выборе тактики лечения рака щитовидной железы

В.Ж. Бржезовский, М.В. Ломая, Т.А. Акетова

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Виталий Жаннович Бржезовский VBR1980@yandex.ru

В статье на значительном клиническом материале приводится анализ результатов лечения больных папиллярным раком щитовидной железы. Изучено влияние различных факторов прогноза на выживаемость пациентов после проведенного хирургического лечения. Предлагается, основываясь на использовании взаимосвязи указанных факторов, определить наиболее оптимальную тактику лечения больных этой формой рака.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, лечение, прогноз

Use of predictors to choose treatment policy for thyroid cancer

V.Zh. Brzhezovsky, M.V. Lomaya, T.A. Aketova

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper analyzes the results of treatment in patients with papillary thyroid cancer, by applying a great deal of clinical material. Different prognostic factors have been studied for their influence on the survival of the patients after surgical treatment. The most optimal treatment policy is proposed to be defined for patients with this form of cancer on the basis of the association between the above factors.

Key words: thyroid cancer, treatment, prognosis

Введение

Вследствие полиморфизма структуры опухолей, диагностических трудностей, обширного и раннего метастазирования лечение рака щитовидной железы (РЩЖ) является сложной задачей. Несмотря на определенные успехи, достигнутые при использовании лучевой, гормональной и лекарственной терапии, основным радикальным методом лечения остается своевременное хирургическое вмешательство. В связи с этим выбор объема оперативного вмешательства имеет первостепенное значение. Между тем дискуссии по поводу принципов определения показаний и адекватности различных видов операций продолжаются [1].

В настоящее время у исследователей нет единой точки зрения на определение объема хирургического вмешательства на первичном опухолевом очаге при различных формах РЩЖ. Ряд авторов считают, что всю ткань щитовидной железы (ЩЖ) необходимо удалять полностью независимо от морфологической структуры, размеров опухоли, пола, возраста больных и других факторов [2]. Они приводят следующие факторы:

1. РЩЖ часто бывает мультицентрическим [3].
2. Даже при небольших размерах интратиреоидного рака реализуются отдаленные метастазы.
3. Частота возникновения рецидивов в области первичного опухолевого очага после проведения тиреоидэк-

томии (ТЭ) меньше по сравнению с указанным показателем после органосохранных операций.

4. Высокий процент осложнений при повторных операциях в случае возникновения рецидива рака.

5. Уровень тиреоглобулина после ТЭ может быть использован как маркер наличия рецидива заболевания [4].

6. Широкие возможности использования радиоактивного йода как с диагностической, так и с лечебной целью [5].

Другие специалисты утверждают, что при незначительных размерах опухоли возможно выполнение органосохранных операций на первичном опухолевом очаге [6–9]. Обоснованием этой точки зрения могут быть следующие аргументы:

1. Частота рецидива РЩЖ в оставшейся части ЩЖ меньше, чем количество случаев микрокарциномы в ЩЖ.

2. Дифференцированная карцинома дедифференцируется лишь у незначительного числа больных.

3. В большинстве исследований не приводится статистически достоверных различий показателей выживаемости больных после проведения ТЭ и органосохранных операций.

4. В неспециализированных центрах количество осложнений после ТЭ больше, чем после выполненных органосохранных операций.

5. При необходимости для абляции незначительного количества оставшейся ткани ЩЖ можно применить метод радиойодтерапии.

6. Показатель отдаленной безрецидивной выживаемости больных после органосохранных операций превышает 90 %.

Проведенные J. P. Shah et al. в мемориальном центре рака Sloan-Kettering исследования [10, 11] позволяют делить прогностические факторы на связанные с пациентом и с опухолью. Пациенты были разделены на группы низкого, промежуточного и высокого риска. Группа низкого риска состояла из больных моложе 45 лет с опухолями низкого риска. Группа высокого риска состояла из пациентов старше 45 лет с опухолями высокого риска. Группа промежуточного риска состояла из 2 подгрупп: пациенты низкого риска с опухолями высокого риска и пациенты высокого риска с опухолями низкого риска. Показатели выживаемости составили 99 % в группе низкого риска, 87 % — в группе промежуточного риска и 57 % — в группе высокого риска. При выборе объема хирургического вмешательства должна учитываться потенциальная группа риска. В группе низкого риска, где лечение радиоактивным йодом не показано, адекватной операцией может быть гемитиреоидэктомия (ГТЭ). В группе высокого риска необходим агрессивный хирургический подход. В группе промежуточного риска вопрос об объеме вмешательства должен решаться с учетом прогностических факторов, связанных с опухолью. Например, для опухоли высокого риска, где может понадобиться послеоперационное лечение радиоактивным йодом, адекватным объемом операции является ТЭ [12].

В последнее время опубликовано множество работ, посвященных использованию определения BRAF-мутации в диагностике и прогнозе РЩЖ. Наличие этой мутации ухудшает прогноз этого вида рака [13–15]. Следующий этап научных исследований — использование генетической информации в практической деятельности.

Таким образом, рассматриваемая проблема остается актуальной и требует четкой аргументации для выполнения различных по объему хирургических вмешательств, исходя из анализа длительного наблюдения за больными.

Материалы и методы

В клинике опухолей головы и шеи ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН за последние 15 лет проведено лечение по поводу первичного папиллярного РЩЖ 197 больным, из них было 126 женщин и 71 мужчина в возрасте от 15 до 86 лет. Классификация пациентов по системе TNM представлена в таблице. Кроме того, 74 пациентам проведены повторные операции после ранее проведенного лечения в других лечебных учреждениях. Большинству больных проводилось хирургическое лечение. В ряде случаев были применены с паллиативной целью лучевая, лекарственная терапии, а также радиойодтерапия.

На первичном опухолевом очаге, в зависимости от распространенности процесса, производились следующие операции: органосохранные вмешательства (от ГТЭ до субтотальной резекции), а также ТЭ. На шее выполня-

Распределение пациентов по группам в зависимости от TNM

Стадия	Число больных
T1–2N0M0	63
T3N0M0	33
T1–3N1aM0	60
T4N1a–bM0	37
Ранее получившие лечение	74

лись различные виды диссекций с удалением лимфатических узлов от 2 до 6 зон регионарного метастазирования. Причем удаление клетчатки от 2 до 5 зон метастазирования проводилось при наличии цитологически доказанных метастазов. Удаление пре- и паратрахеальной клетчатки или центральная шейная диссекция выполнялись превентивно. В ряде случаев в связи с распространенностью опухолевого процесса на соседние органы одновременно с ТЭ выполнялись резекции трахеи, гортани, ларингэктомия. При метастатическом поражении лимфатических узлов средостения — медиастинальная лимфодиссекция с различными вариантами стернотомии.

Прослежены 10-летние результаты лечения больных РЩЖ в зависимости от следующих факторов прогноза: возраста, наличия метастатического поражения лимфатических узлов, распространенности первичного опухолевого очага, а также дедифференцировки опухолевого процесса.

Результаты

В первую группу вошли 63 больных без регионарных и отдаленных метастазов с опухолью ЩЖ, соответствующей символу T1 ($n = 54$) или T2 ($n = 9$). На первичном опухолевом очаге выполнялись 2 вида операций: ГТЭ вне зависимости от возраста (рубеж — 45 лет) и ТЭ при подозрении на множественность опухолевых очагов в обеих долях ЩЖ (в основном по данным ультразвукового исследования (УЗИ)). Органосохранный вид операции был применен у 29 пациентов (13 в возрасте до 45 лет и 19 — свыше 45). Лишь у 1 больной через 15 лет наблюдения диагностированы метастазы рака в легкие, по поводу чего произведено удаление оставшейся доли железы, в последующем — радиойодтерапия. В настоящее время наблюдается без персистенции заболевания. Таким образом, у пациентов с ограниченным по размеру и неметастатическим РЩЖ вполне можно применять органосохранные виды хирургических вмешательств вне зависимости от возрастного рубежа в 45 лет, используемого в классификации. Этот показатель достаточно условен для прогноза заболевания при ограниченном по размеру РЩЖ. Остальным 34 больным произведена ТЭ в связи с выявленными при УЗИ дополнительными узловыми новообразованиями в железе. В 12 (35,3 %) случаях при гистологическом исследовании удаленного препарата выявлено множественное опухолевое поражение железы.

Никому из этих пациентов в дальнейшем не проводилась радиоiodтерапия. Все наблюдаются без признаков заболевания более 10 лет без повышенного уровня тиреоглобулина. Сравнивая 10-летние результаты лечения в группе органосохранных операций и ТЭ, следует констатировать отсутствие статистически достоверной разницы между ними.

Следующая рассматриваемая группа состояла из 33 пациентов, опухолевый процесс которых классифицировался как T3N0M0. Как известно, к этой стадии рака относятся по классификации новообразования более 4 см в наибольшем измерении или опухоли любого размера с минимальным выходом процесса за пределы капсулы ЩЖ (назовем это минимально инвазивный рак). Среди этих больных только у 4 опухоль не распространялась за пределы органа, у остальных 29 пациентов диагностирован минимально инвазивный рак. Как известно из литературы, этот признак ухудшает прогноз заболевания и требует выполнения в обязательном порядке ТЭ. Однако в этих работах не учитывался объем прорастания, наличия или отсутствия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. В анализируемой группе больных было произведено 23 ТЭ и 10 органосохранных операций. При этом в большинстве случаев при УЗИ заподозрен выход процесса за пределы органа или множественность новообразований, а в тех 10 указанных случаях процесс расценивался перед операцией как T1. И только в удаленном препарате выявлена инвазия фасции ЩЖ опухолью. Этим больным не была предложена реоперация, всех их мы динамически наблюдали. Анализируя результаты лечения, следует отметить, что ни у одного из больных этой группы не выявлен рецидив процесса в области первичного опухолевого очага. У двоих в дальнейшем возникли метастазы в глубоких шейных лимфатических узлах, по поводу чего были выполнены шейные диссекции. У 1 пациента реализовались метастазы в легкие, по поводу чего проводились курсы радиоiodтерапии после предварительного удаления остатков ЩЖ. Десятилетняя выживаемость составила 94 %.

Группа пациентов с интратиреоидным и минимально инвазивным раком в сочетании с метастазами в лимфатические узлы шеи (T1–3N1M0) представлена 60 больными. По уровню метастазирования эти пациенты разделены на 2 неравные части. В 1-ю вошли 15 пациентов с клинически неопределяемым до операции поражением лимфатических узлов (доказаны гистологическим исследованием удаленной с превентивной целью претрахеальной клетчатки). Во 2-ю — 45 больных с морфологически верифицированными регионарными метастазами, им выполнены шейные диссекции в различных объемах (2–6 зоны метастазирования). Наиболее неблагоприятным фактором прогноза явилось сочетание минимально инвазивного рака с множественными метастазами в регионарных лимфатических узлах. В 1-й группе 10-летняя выживаемость составила 93 %, во 2-й — 80 %.

Наихудшие результаты лечения были получены у больных с распространенной экстратиреоидной опухолью в сочетании с метастатическим процессом T4N1a–bM0. В эту группу вошли 37 пациентов, у которых отмечена инфильтрация первичной опухолью прямых мышц шеи на значительном протяжении, окружающей клетчатки, в 14 случаях обнаружено врастание опухоли в мышечную стенку пищевода, у 11 больных — вовлечение возвратного гортанного нерва, у 9 пациентов диагностировано разрушение хрящей трахеи или гортани. У 3 больных отмечалось прорастание опухолью кожи шеи. В представленной группе часто выявлялось прорастание метастазом внутренней яремной вены, что требовало ее резекции (в 24 случаях).

С учетом всех вышеперечисленных обстоятельств больным производились расширенно-комбинированные операции. В 4 случаях выполнена ларингэктомия, в 2 — окончательная резекция трахеи с одномоментной пластикой дефекта трахеи, у 2 больных сформирована ларинготрахеостома и у 1 больной — круговая резекция трахеи с удалением 5 колец и формированием анастомоза. В послеоперационном периоде большинству из них проведен курс дистанционной лучевой и радиоiodтерапии. Десятилетняя выживаемость составила 59,5 % (22 из 37).

Последняя из анализируемых групп состоит из 74 больных, которые ранее до поступления в клинику лечились в других учреждениях. В основном это местнораспространенные процессы с поражением мягких тканей шеи, трахеи, гортани. В 4 случаях по поводу метастазов рака в лимфатические узлы средостения выполнена стернотомия с медиастинальной диссекцией. Больные поступали после проведения неадекватного лучевого лечения, множественных курсов радиоiodтерапии. У большинства пациентов наблюдались множественные метастазы в лимфатические узлы клетчатки шеи. Лечение этих больных представлялось наиболее сложной проблемой, так как представленные случаи распространенного опухолевого процесса — следствие генерализации процесса. Тем не менее из 74 больных 31 (40,8 %) наблюдается без признаков заболевания.

Обсуждение

Анализ приведенных результатов показал, что для папиллярного РЩЖ существует ряд факторов прогноза, которые следует учитывать при выработке хирургической тактики лечения. Прежде всего, при условии ограниченного размера опухоли (до 2,0 см), отсутствии множественного поражения ЩЖ возможно применение органосохранного вида операции вне зависимости от возраста больного. Очень важен характер роста опухоли. При экстратиреоидном раке результаты лечения хуже, однако следует учитывать выраженность этого фактора. Если же наличие этого признака сочетается с присутствием метастатического поражения лимфатических узлов шеи,



Рис. 1. Внешний вид больной с распространенным РЩЖ и метастазами в лимфатические узлы шеи

то прогноз значительно ухудшается. В этом случае показаны дополнительные методы лечения: дистанционная лучевая и радиоiodтерапия. Особенно негативно сказывается на прогнозе заболевания распространение опухоли на соседние анатомические структуры: гортань, трахею, пищевод, подкожную клетчатку и кожу. Однако и в этих случаях при правильном планировании хирургического вмешательства можно добиться положительного результата. При этом нужно иметь в виду, что длительное течение заболевания без должного и рационального лечения способствует дедифференцировке опухоли, метapлазии части клеток в более агрессивный вид опухоли вплоть до анапластического варианта. В качестве подтверждения этого тезиса приводим клиническое наблюдение больной



Рис. 2. Вид операционной раны после выполнения расширенно-комбинированной операции

с распространенным РЩЖ с метастазами в лимфатические узлы шеи (рис. 1).

Больной была выполнена операция в объеме ТЭ, шейной диссекции с иссечением значительной части кожи шеи (рис. 2).

При гистологическом исследовании препарата выявлено сочетание папиллярного и анапластического РЩЖ. Через год больная погибла от множественных метастазов в лимфатические узлы средостения и легкие.

Выводы

Современное представление о прогностических факторах РЩЖ позволяет оптимизировать тактику лечения и улучшить качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bilimoria K.Y., Bentrem D.J., Linn J.G. et al. Utilization of total thyroidectomy for papillary thyroid cancer in the United States. *Surgery* 2007;142(6):906–13 [discussion 913. e1–2].
2. Lin J.D., Chen S.T., Hsueh C., Chao T.C. A 29-year retrospective review of papillary thyroid cancer in one institution. *Thyroid* 2007 Jun;17(6):535–41.
3. Mazeh H., Samet Y., Hochstein D. et al. Multifocality in well-differentiated thyroid carcinomas calls for total thyroidectomy. *Am J Surg* 2011 Jun; 201(6):770–5.
4. Ibrahimspasic T., Nixon I.J., Palmer F.L. et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer – is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery* 2012;152(6):1096–105.
5. Almeida J.P., Sanabria A.E., Lima E.M., Kowalski L. et al. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. *Head Neck* 2011;33(5):686–90.
6. Nixon I.J., Ganly J., Patel S.G. et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery* 2012;151(4):571–9.
7. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М., 2013. 475 с.
8. Романчишен А.Ф. Клиническое обоснование показаний к оперативному лечению заболеваний щитовидной железы. *Вестник хирургии* 1994;1–2:3–6.
9. Sosa J.A., Bowman H.M., Tielsch J.M. et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228(3):320–30.
10. Shah J.P., Loree T.R., Dharker D. et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164(6):658–61.
11. Nixon I.J., Shah J.P. Well differentiated thyroid cancer: are we over treating our patients? *Eur J Surg Oncol* 2014 Feb;40(2):129–32.
12. Haymart M.R., Benerjee M., Stewart A.K. et al. Use of radioactive iodine for thyroid cancer. *JAMA* 2011;306(7):721–8.
13. Trovisco V., Soares P., Sobrinho-Simões M. B-RAF mutations in the etiopathogenesis, diagnosis, and prognosis of thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 2006 Jul;37(7):781–6.
14. Wang W., Zhao W., Wang E.U. et al. Poorer prognosis and higher prevalence of BRAF (V600E) mutation in synchronous bilateral papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012 Jan;19(1):31–36.
15. Danilovic D.L., Lima E.U., Domingues R.B. et al. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):619–25.