



Издаётся в Республике Беларусь с июля 1994 г.
Свидетельство о регистрации №1375 от 08.07.2010 г.

3 (94)'2016

МЕДИЦИНА

научно-практический рецензируемый журнал

<http://medicine.belmapo.by>

Учредитель журнала:
ОО «Белорусская
ассоциация врачей»

Издатель:
Учреждение «Редакция
журнала "Медицина"»
Адрес редакции:
Пр-т Независимости, 64, 220013,
г. Минск
Тел.: 331-92-58
Тел/факс: 292-45-55
Мобильный:
8-029-322-38-05
8-029-624-04-44

Компьютерная вёрстка
Н. И. Кашуба

Выход в свет
27.09.2016
Формат 60 x 84 %
Бумага офсетная.
Печать офсетная.
Усл. печ. л. 11,2
Тираж 660 экз.
Заказ № 1877

Отпечатано
в ПДУП «Типография Федерации
профсоюзов Беларуси»
ЛП № 02330/54 от 12.08.2013 г.
Пл. Свободы, 23-103, 220030,
г. Минск

Цена журнала указана
в стабильном рубле
© Обложка.
А. И. Наумова, 2016

Главный редактор

**Николай Сергеевич
СЕРДЮЧЕНКО**

А. В. Белецкий

Ю. В. Вороненко (Киев)

д. В. Гейниц (Москва)

Ю. Е. Демидчик

И. В. Залуцкий

У. А. Курбанов (Таджикистан)

А. В. Марочков

Д. Л. Пиневиц

А. Ф. Смеянович

А. В. Сукало

О. Г. Суконко

Л. П. Титов

Отв. секретарь

Т. П. Петрович

В. И. Жарко

И. С. Абельская

А. Н. Лызинов

А. В. Сикорский

Н. М. Васильков

Ю. Н. ДРКАЧ

А. А. Стрижак

Р. А. Часноить

Д. Е. Шевцов

В. И. Шрубов

М. А. Герасименко

П. Н. Михалевич

К* Яцкевич

Редакционная коллегия

*д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь
Отделения медицинских наук НАН Беларуси*

*чл.-корр. НАН Беларуси, директор РНПЦ травматологии
и ортопедии, д-р мед. наук, профессор
академик АМН Украины, д-р мед. наук, профессор
д-р мед. наук, профессор*

чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, профессор

чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, профессор

ректор Хатлонского ГМУ, д-р мед. наук, профессор

зав. реанимационно-анестезиологическим отд.

Могилёвской областной больницы, д-р мед. наук

первый заместитель Министра здравоохранения

Республики Беларусь

академик НАН Беларуси, д-р мед. наук, профессор

заместитель председателя президиума НАН Беларуси,

академик НАН Беларуси, д-р мед. наук, профессор

директор РНПЦ онкологии и медицинской радиологии

им. Н. Н. Александрова, д-р мед. наук, профессор

чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, профессор

Редакционный совет

*Министр здравоохранения Республики Беларусь
(председатель редакционного совета)*

*главный врач РКМЦ управления делами Президента
Республики Беларусь, д-р мед. наук
(заместитель председателя редакционного совета)*

ректор Гомельского ГМУ, д-р мед. наук, профессор

ректор Белорусского ГМУ, канд. мед. наук, доцент

начальник управления здравоохранения

Гомельского облисполкома

начальник управления здравоохранения

Витебского облисполкома, д-р мед. наук

начальник управления здравоохранения

Гродненского облисполкома

председатель Белорусского профсоюза работников

здравоохранения, канд. экон. наук

председатель Белорусской ассоциации врачей

(заместитель председателя редакционного совета)

начальник управления здравоохранения

Могилёвского облисполкома

Редакционно-издательская группа

*д-р мед. наук, ректор БелМАПО
(заместитель главного редактора)*

доцент, канд. мед. наук

(заместитель главного редактора)

заместитель главного редактора

9. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy / E. Guitierrez [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2007. - Vol. 2. - P. 51-57.
 10. Haematuria: forgotten CKD factor? / J. Moreno [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2012. - Vol. 27. - P. 28-34.

Abstract. Aim - retrospective analysis of macrohematuria episodes rate in patients with IgA-nephropathy, studying of clinical course and pathohistological features of this form of the disease. There were included 152 patients with IgAN in the study, 6 (3.9 %) had episodes of macrohematuria. They were in most cases men (83 %) with arterial hypertension (100 %) and negative ANCA and ANA. Non oliguric acute kidney injury happened in 50 % of the cases, one patient needed dialysis. Pathohistological investigation revealed absent of endothelial proliferation, mesangial proliferation was in 50 % of the patients, there were cellular crescents in one (17 %) patient. Our data shown rarely appearance of macrohematuria in the patients with IgAN and it had potential nephrotoxicity.

Keywords: *IgA-nephropathy, hematuria, acute kidney injury, treatment.*

П. Е. Короткевич, Ю. Е. Демидчик

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Реферат. Цель-изучение влияния объема операции на течение и исход папиллярного рака щитовидной железы в зависимости от факторов риска. Это ретроспективное исследование, включающее 3266 последовательных случаев папиллярного рака щитовидной железы с 1990 по 2005 г. с медианой наблюдения 10,2 года. Пациенты проживали на момент установления диагноза в Минске или Минской области. В группе оперированных пациентов 5-, 10- и 20-летняя причинно-специфическая выживаемость составила $99,0 \pm 0,2$, $98,8 \pm 0,2$, $97,3 \pm 0,6$ %, а кумулятивная частота рецидива - $6,0 \pm 0,5$, $8,2 \pm 0,6$, $14,3 \pm 1,5$ соответственно. Продолжительность жизни пациентов с папиллярным раком щитовидной железы главным образом определяется независимыми прогностическими факторами, а не объемом хирургического вмешательства, что связано с ранней диагностикой рецидива и своевременным выполнением повторной операции. Ключевыми факторами, определяющими риск смерти от рака, являются возраст старше 55 лет у женщин (ПР = 30,08, $p < 0,0001$) и 35 лет (ПР = 22,15, $p < 0,0001$) у мужчин, наличие отдаленных метастазов ($p < 0,0001$) и массивное экстрагиреоидное распространение опухоли ($p < 0,0001$). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов в 7,26 раз увеличивает риск наступления рецидива ($p < 0,0001$) и является ключевым прогностическим фактором. Выполнение органосохраняющих операций увеличивает риск рецидива в 3,3 ($p < 0,0001$), а отсутствие лимфодиссекции в 2,85 ($p < 0,0001$) раза. **Выводы,** возраст, отдаленные метастазы и массивное экстрагиреоидное распространение являются ключевыми независимыми факторами прогноза, определяющими риск смерти от папиллярного рака щитовидной железы. Возрастные отметки в 55 лет для женского и 35 лет для мужского пола точнее подходят для разделения пациентов на прогностические группы; выполнение тиреоидэктомии и двусторонней лимфодиссекции значительно снижает риск рецидива, но достоверно не влияет на причинно-специфическую выживаемость; наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является определяющим фактором риска наступления рецидива. Это свидетельствует о недостаточности удаления лимфатических узлов III и IV уровней при выявлении признаков их метастатического поражения и требует расширения объема лимфодиссекции у данной категории пациентов.

Ключевые слова: *щитовидная железа, папиллярный рак, хирургическое лечение, факторы прогноза.*

Введение

Рак щитовидной железы (ЩЖ) - наиболее частая злокачественная опухоль эндокринной системы, которая составляет 1-1,5 % от всех впервые установленных случаев злокачественных новообразований [1]. За 15 лет число ежегодно регистрируемых случаев заболеваний в Беларуси увеличилось с 939 в 2000 г. до 1220 в 2014 г. Грубый интенсивный показатель заболеваемости в 2014 г. составил 12,9 : 100000 населения [2]. В последние годы не отмечается увеличения смертности от рака ЩЖ, несмотря на значительное повышение его выявляемости [3]. Данное обстоятельство может свидетельствовать о своевременном лечении клинически незначимых опухолей ЩЖ, представленных в большинстве своем папиллярной карциномой небольших размеров [4]. В то же время ча-

стота выявления местно-распространенных опухолей, обуславливающих большую часть смертности от рака ЩЖ, тенденции к значимому снижению пока не проявляет.

При папиллярном раке ЩЖ 10-летняя выживаемость находится на уровне 93 %. В то же время в структуре смертности от всех злокачественных новообразований ЩЖ папиллярный рак является причиной смерти в 53 % случаев [5]. Чаще всего неблагоприятный исход возможен в группе пациентов высокого риска, имеющих гистологически неблагоприятные варианты папиллярного рака, а также в случаях поздней диагностики и наличии местной инвазии опухоли. К настоящему времени предложено несколько системных признаков прогноза исхода заболевания, которые включают возраст и пол пациентов, особенности морфологии,

Научно-практические материалы

размер опухоли, сосудистую инвазию, распространение новообразования в окружающие ткани ЩЖ, наличие региональных и отдаленных метастазов и др. Однако в определении объема хирургического вмешательства в зависимости от перечисленных факторов риска мнения исследователей расходятся. Данное обстоятельство, по-видимому связано с относительно небольшим количеством наблюдений, не позволивших провести корректную статистическую обработку полученных результатов, а также со сложившимися многолетними традициями в тех или иных медицинских учреждениях.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 3266 последовательных случаев морфологически верифицированного папиллярного рака ЩЖ (3230 - гистологически и 36 - цитологически), поставленных на учет с 01.01.1990 по 31.12.2005. Все пациенты на момент постановки диагноза проживали в Минске или Минской области. Сбор данных завершен 01.01.2013. Сведения о клинических наблюдениях были получены в результате изучения медицинских карт стационарного больного, медицинских карт амбулаторного больного, данных канцер-регистра Республики Беларусь, а также сведений ЗАГС.

Основными оцениваемыми показателями результатов выбраны общая выживаемость (OS), причинно-специфическая выживаемость (CSS), бессобытийная выживаемость (EFS) и кумулятивная частота рецидива (CI (R)). Заданы следующие виды событий: рецидив, продолженный рост опухоли, смерть от осложнений лечения. В работе использованы стандартные методы вариационной статистики. Монофакторный анализ включал исследование корреляционных связей количественных и качественных показателей (корреляционный коэффициент Спирмена). Оценка выживаемости включала расчеты по методу Kaplan-Meier. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием log-rank теста. Для прогнозирования риска смерти от рака ЩЖ использован многофакторный анализ показателей, который проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса [6]. Для анализа риска рецидива применялась регрессионная модель конкурирующих рисков [7]. Показатели, проявившие статистическую значимость в однофакторном анализе, включались в предварительную модель многофакторного анализа как предикторы. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исторической рандомизации использован matched-pair анализ. Все вычисления выполнены в пакете R; версия R 3.1.1 [8].

Характеристика наблюдений

Медиана наблюдения составила 122,43 месяца (10,2 года). В исследуемой группе преобладали лица женского пола в соотношении 4,9 : 1. Средний возраст пациентов составил 45,13 лет (min = 4,4; max = 90). Большая часть пациентов являлись лицами трудоспособного возраста.

В большинстве случаев заболевание протекало бессимптомно и обнаруживалось при проведении профилактических осмотров с использованием ультразвукографии шеи (67,7 %). Клинические проявления имели место в 1022 случаях. Чаще всего пациенты предъявляли жалобы на наличие узла, деформирующего контур шеи ($n = 435$; 42,5 %) или ощущение сдавливания (442; 43,2 %), реже - на общие симптомы, характерные для гипотиреоза или тиреотоксикоза ($n = 308$; 30,1 %). Симптомы местно-распространенного рака выяв-

Т а б л и ц а 1 - Характеристика клинических наблюдений

Прогностический фактор	п	%
Возраст		
<18	250	7,7
18-34	532	16,3
35-44	697	21,3
45-59	1202	36,8
60-74	541	16,6
>75	44	1,3
Пол		
Женский	2726	83,5
Мужской	540	16,5
Хирургическое лечение		
Операция не выполнялась	36	1,1
Операция выполнялась	3230	98,9
Метастазы в л/узлах		
N0	1977	61,2
N1a	534	16,5
N1b	711	22,0
Нет данных	8	0,3
Отдаленные метастазы		
M0	3196	98,9
M1	34	1,1
Характер роста		
Интра-тиреоидный	2836	87,8
Экстра-тиреоидный	300	9,3
Нет данных	94	2,9
Вариант роста		
Солитарный	2365	73,2
Мультицентрический	771	23,9
Нет данных	94	2,9
Размер опухоли		
<10 мм	935	28,9
11-20 мм	873	27,0
21-40 мм	416	12,9
>40 мм	108	3,3
Нет данных	898	27,9
Симптомы заболевания		
Да	1022	31,6
Нет	1398	43,3
Нет данных	810	25,1
Аутоиммунный тиреоидит		
Да	417	12,9
Нет	2233	69,1
Нет данных	580	18,0

Таблица 2 - Варианты первичных хирургических вмешательств

Операция на щитовидной железе	Операция на регионарных лимфатических узлах				Всего
	диссекция не проводилась	диссекция только VI уровня	односторонняя латеральная лимфодиссекция	двусторонняя латеральная лимфодиссекция	
Энуклеация опухоли или резекция доли щитовидной железы	315 (9,75 %)	1 (0,03 %)	0	0	316 (9,78%)
Гемитиреоидэктомия	410 (12,69%)	129 (3,99 %)	30 (0,93 %)	3 (0,09 %)	572 (17,71 %)
Субтотальная резекция щитовидной железы	132 (4,09 %)	28 (0,87 %)	17 (0,53%)	3 (0,09 %)	180 (5,57 %)
Тиреоидэктомия	234 (7,24 %)	436 (13,50%)	185 (5,73 %)	1307 (40,46 %)	2162 (66,93%)
Всего	1091 (33,78 %)	594 (18,39 %)	232 (7,18 %)	1313 (40,65%)	3230 (100,0 %)

лялись очень редко, как правило, в неоперабельных случаях. Осиплость голоса как первое проявление заболевания развилась в 29 (2,8 %) наблюдениях, дисфагия - у 24 (2,3 %) пациентов. Комбинации жалоб наблюдались чаще при больших размерах узлов и (или) в случаях метастатического поражения регионарных лимфатических узлов ($n = 68$; 6,7 %).

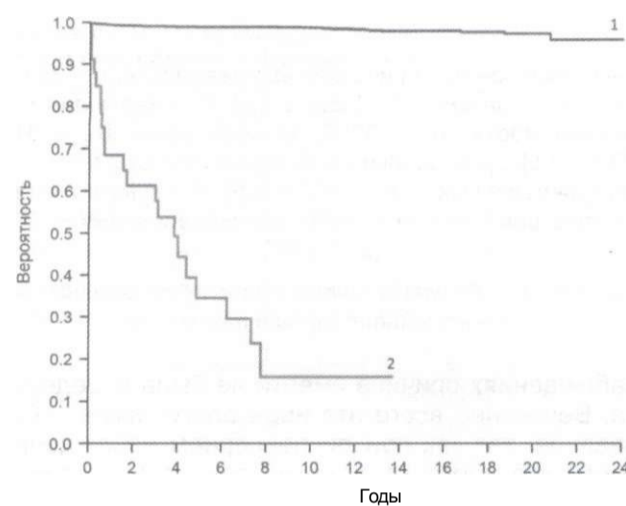
У 38,08 % пациентов рак развился на фоне иных заболеваний ЩЖ. Наиболее часто злокачественному поражению сопутствовал многоузловой зоб, реже рак протекал на фоне аутоиммунного тиреоидита и аденомы. У большинства пациентов диагноз рака ЩЖ был установлен на предоперационном этапе путем пункционной аспирационной биопсии. Однако у 25,62 % пациентов по результатам цитологического исследования имел место доброкачественный процесс, и диагноз злокачественного поражения был подтвержден только во время хирургического вмешательства при срочном цитоморфологическом исследовании либо после проводки.

Средний размер опухоли составил 15,9 мм. *Мультицентрический рост опухоли* наблюдался у 23,8 % пациентов. *Отдаленные метастазы* на момент постановки диагноза выявлены у 41 (1,3 %) пациента. Основным органом-мишенью для отдаленных метастазов были легкие (таблица 1).

Хирургическое лечение проведено у 3230 (98,9 %) пациентов. У 66,9 % выполнена операция в объеме тиреоидэктомии. В 66,3 % случаев операция на ЩЖ дополнялась лимфодиссекцией. Варианты первичных хирургических вмешательств представлены в таблице 2.

Результаты лечения

В неоперабельных случаях показатели выживаемости оказались крайне неудовлетворительными в сравнении с пациентами, которым было проведено хирургическое лечение (рисунок 1, таблица 3). В большинстве наблюдений выполнить операцию не представлялось возможным из-за распространенного рака щитовидной железы либо другой нерезектабельной злокачественной опухоли, у некоторых пациентов операция была противопоказана из-за декомпенсации сопутствующих заболеваний и лишь несколько человек отказались от предложенного лечения.



1 - оперированные пациенты; $n = 3230$; цензурированных - 44 $[34,5 \pm 9,8]$; 2 - неоперированные пациенты; $n = 36$; цензурированных - 17 $[95,8 \pm 1,6]$

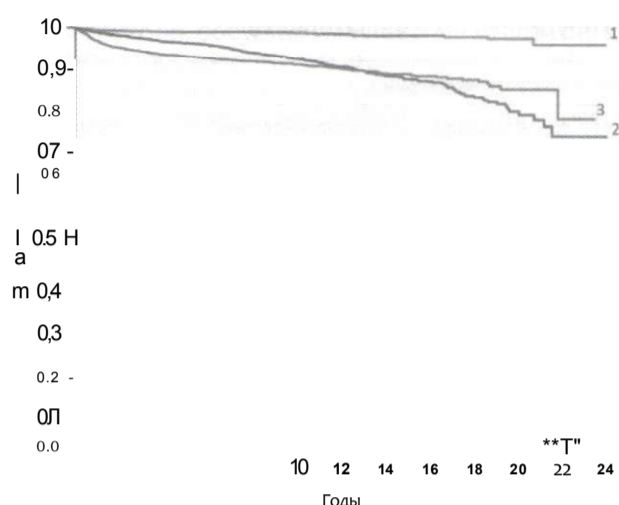
Рисунок 1 - CSS неоперированных пациентов с папиллярным раком щитовидной железы

Таблица 3- CSS неоперированных пациентов с папиллярным раком щитовидной железы

J Интервал (лет)	Оперированные, $n = 3230$	Неоперированные, $n = 36$	
1	99,5 $\pm 0,1$	68,5 $\pm 8,3$	<0,0001
3	99,1 $\pm 0,2$	57,7 $\pm 9,0$	
5	99,0 $\pm 0,2$	34,5 $\pm 9,8$	
10	98,8 $\pm 0,2$	-	
15	98,0 $\pm 0,3$	-	
20	97,3 $\pm 0,6$	-	

Наблюдаемая 5-, 10-, 15- и 20-летняя выживаемость оказалась равной 95,7 $\pm 0,4$, 91,7 $\pm 0,5$, 86,8 $\pm 0,8$ и 79,1 $\pm 1,7$ %. Показатели причинно-специфической выживаемости были лучше и составили 98,4 $\pm 0,2$, 98,1 $\pm 0,3$, 97,3 $\pm 0,4$ и 96,6 $\pm 0,6$ % за соответствующие периоды времени.

На момент окончания исследования умерли 336 (11,2 %) пациентов: 141 (42 %) - от неонкологических заболеваний, 81 (24,1 %) - от первично-множественных опухолей, 61 (18,2 %) - от рака ЩЖ, 6 (1,8 %) - от осложнений лечения, в 47 (14 %)



7 - причинно-специфическая выживаемость; $n = 3230$; цензурированных - 50 $[95,8 \pm 1,6]$; 2 - наблюдаемая выживаемость; $n = 3230$; цензурированных - 312 $[73,6 \pm 3,5]$; 3 - бессобытийная выживаемость; $n = 3230$; цензурированных - 304 $[77,7 \pm 6,9]$; 4 - кумулятивная частота рецидива; $n = 3230$; цензурированных - 275 $[21,3 \pm 7,2]$

Рисунок 2 - Результаты лечения оперированных пациентов папиллярным раком ЩЖ

наблюдениях причина смерти не была определена. Вероятнее всего это неонкологические заболевания, так как при диспансерном наблюдении признаков прогрессирования рака ЩЖ у данной группы не выявлено.

В группе оперированных пациентов 5-, 10-, 15- и 20-летняя причинно-специфическая выживаемость составила $99,0 \pm 0,2$, $98,8 \pm 0,2$, $98,0 \pm 0,3$, $97,3 \pm 0,6$ % соответственно. Констатированы 304 события, связанных с раком ЩЖ: 275 рецидивов, 6 случаев послеоперационной летальности и 23 случая продолженного роста опухоли. Результаты лечения оперированных пациентов представлены на рисунке 2, таблице 4.

Таблица 4 - Результаты лечения оперированных пациентов папиллярным раком ЩЖ

Анализируемый показатель	n ценз.	Выживаемость, лет			
		5	10	15	20
OS $\pm m$	312	$96,3 \pm 0,3$	$92,4 \pm 0,5$	$87,4 \pm 0,8$	$79,6 \pm 1,7$
CSS $\pm m$	50	$99,0 \pm 0,2$	$98,8 \pm 0,2$	$98,0 \pm 0,3$	$97,3 \pm 0,6$
EFS $\pm m$	304	$93,1 \pm 0,5$	$90,9 \pm 0,6$	$88,5 \pm 0,7$	$84,8 \pm 1,5$
CI (R) $\pm m$	275	$6,0 \pm 0,5$	$8,2 \pm 0,6$	$10,5 \pm 0,8$	$14,3 \pm 1,5$

Независимые факторы прогноза

Факторы прогноза, продемонстрировавшие статистическую значимость при моновариантном анализе, представлены в таблице 5.

В женской популяции такие признаки, как размер опухоли, клинические проявления болезни и аутоиммунный тиреоидит не выявили статистической значимости после включения их в мультивариантный анализ. Модель редуцирована с исключением вышеперечисленных факторов риска. Полученные данные свидетельствуют о том, что ключевыми прогностическими факторами, определяющими риск смерти от рака у женщин, являются возраст старше 55 лет, наличие отдаленных метастазов и массивное экстращитовидное распространение опухоли (таблица 6).

У мужчин основными факторами, определяющими причинно-специфическую выживаемость, являются отдаленные метастазы, возраст старше 35 лет и наличие массивного экстращитовидного распространения (таблица 7). Все остальные факторы риска при включении их в модель пропорциональных рисков Кокса не проявили статистической значимости.

Ключевым независимым прогностическим фактором, определяющим риск возврата заболевания, является наличие метастазов в регионарных

Таблица 5 - Влияние независимых факторов прогноза на результаты лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (результаты моновариантного анализа)

Переменная	p (CSS)	p(EFS)	P(CI (R))
Характер роста	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Симптомы	<0,0001	0,0005	0,0513
Метастазы в лимфатических узлах	0,0001	<0,0001	<0,0001
Отдаленные метастазы	<0,0001	<0,0001	0,1427
Размер опухоли >2 см	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Вариант роста	0,2700	0,1040	0,0279
Пол	0,0017	<0,0001	<0,0001
Аутоиммунный тиреоидит	0,0153	0,0045	0,0137

Таблица 6 - Риск смерти от рака у пациентов женского пола с папиллярным раком щитовидной железы

Признак	Пропорциональный риск	P
Возраст >55 лет	30,08	<0,0001
Наличие отдаленных метастазов	11,93	<0,0001
Массивное экстращитовидное распространение	9,89	<0,0001
Наличие метастазов в регионарных л/узлах	2,66	=0,0128

Таблица 7 - Риск смерти от рака у пациентов мужского пола с папиллярным раком щитовидной железы

Признак	Пропорциональный риск	p
Наличие отдаленных метастазов	45,15	<0,0001
Возраст >35 лет	22,15	0,0006
Массивное экстраклеточное распространение	4,31	0,0063

Таблица 8 - Риск рецидива у пациентов с папиллярным раком ЩЖ

Признак	Пропорциональный риск	p
Наличие метастазов в регионарных л/узлах	2,47	<0,0001
Размер >2 см	1,98	<0,0001
Массивное экстраклеточное распространение	1,44	0,042
Мужской пол	1,79	<0,0001

Таблица 9 - Риск рецидива у пациентов с папиллярным раком ЩЖ в зависимости от поражения лимфоузлов центрального футляра (N1a)

Признак	Пропорциональный риск	p
Наличие метастазов в л/узлах центрального футляра	1,68	0,014
Размер >2 см	2,49	<0,0001
Массивное экстраклеточное распространение	1,23	0,49
Мужской пол	1,64	0,04

Таблица 10 - Риск рецидива у пациентов с папиллярным раком ЩЖ в зависимости от поражения лимфоузлов латерального футляра (N1a)

Признак	Пропорциональный риск	p
Наличие метастазов в латеральных шейных л/узлах	2,81	<0,0001
Размер >2 см	2,00	<0,0001
Массивное экстраклеточное распространение	1,44	0,094
Мужской пол	1,69	0,0008

лимфатических узлах, что может свидетельствовать о недостаточном объеме лимфодиссекции у пациентов, имеющих регионарные метастазы (таблица 8).

Для определения риска рецидива в зависимости от поражения лимфатических узлов центрального или латерального футляра, вышеперечисленные прогностические факторы включены в отдельные регрессионные модели (таблицы 9, 10).

Данные мультивариантного анализа свидетельствуют о том, что наличие метастазов в шейных лимфатических узлах значительно увеличивает риск рецидива (ПР = 2,81) по сравнению с поражением лимфатических узлов центрального футляра (ПР = 1,68). Тем не менее, оба фактора достоверно определяют риск прогрессирования заболевания.

Характеристика хирургических подходов в 1990-2005 гг.

За период с 1990 по 2005 г. хирургическая тактика неоднократно пересматривалась. До 1998 г. более 50 % операций на щитовидной железе носили органосохраняющий характер. Лимфодиссекция в большинстве случаев выполнялась только при метастатическом поражении лимфатических узлов того или иного футляра. Накопленный опыт по лечению пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы продиктовал необходимость расширения объемов операций, как

на щитовидной железе, так и на лимфатическом аппарате. С 1998 г. были унифицированы подходы к лечению пациентов с данной патологией. Экстрафасциальная тиреоидэктомия с двухсторонней селективной латеральной шейной диссекцией III, IV и VI уровней рекомендована всем пациентам за исключением случаев микрокарциномы без признаков метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Такая тактика была продиктована особенностями поведения папиллярного рака щитовидной железы, а именно склонностью к мультицентрическому росту, в том числе билобарному поражению, и высокой частотой лимфогенного метастазирования. От таких объемов хирургических вмешательств как субтотальная тиреоидэктомия и резекция щитовидной железы при раке практически полностью отказались. Данные операции выполнялись преимущественно в неонкологических учреждениях. Также изменились подходы к выбору объема лимфодиссекции. Двусторонняя латеральная лимфодиссекция заняла лидирующую позицию. Их количество возросло с 3,5 до 57,3 % за указанные периоды времени (таблицы 11, 12).

В группе пациентов, пролеченных после 1998 г., достигнуты лучшие показатели причинно-специфической (p < 0,0001) и бессобытийной выживаемости (p < 0,0001), а также кумулятивной частоты рецидивов (p < 0,0001).

Научно-практические материалы

Таблица 11- Структура операций на щитовидной железе за 1990-1997 и 1998-2005 гг.

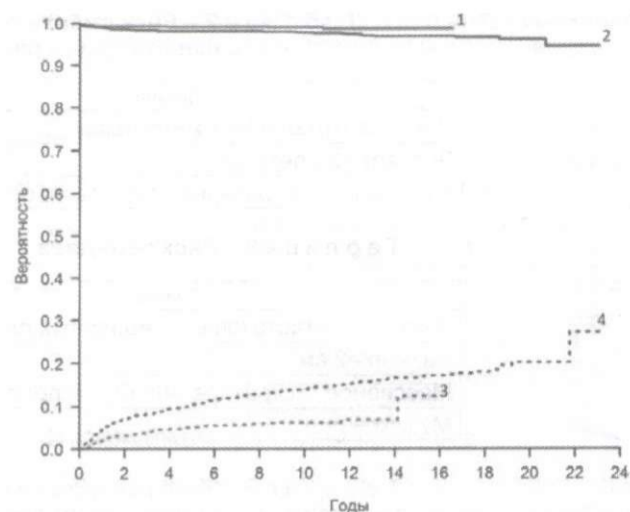
Операция на щитовидной железе	1990-1997	1998-2005
	п (%)	п(%)
Резекция	129 (12,9)	187 (8,4)
Гемитиреоидэктомия	291 (28,9)	281 (12,6)
Субтотальная резекция	117(11,7)	63 (2,9)
Тиреоидэктомия	464 (46,5)	1698 (76,1)
Всего	1001 (100)	2229 (100)

Таблица 12- Структура операций на лимфатическом аппарате за 1990-1997 и 1998-2005 гг.

Лимфодиссекция	1990-1997	1998-2005
	п (%)	п (%)
Не выполнялась	521 (52,4)	567 (25,5)
Центральная	286 (28,8)	306 (13,7)
Ипсилатеральная	152 (15,3)	78 (3,5)
Двусторонняя латеральная	35 (3,5)	1278 (57,3)
Всего	1001 (100)	2229 (100)

Для того чтобы понять, что же явилось причиной улучшения выживаемости был проведен matched-pair анализ, заключающийся в подборе пары пациентам из группы до 1998 г. и после 1998 г. с заданными критериями. Подбор пар производился исходя из следующих признаков: мужчины >35/<35 лет, женщины >55/<55 лет, наличие/отсутствие массивного экстраиреоидного распространения, N0/N1, M0/M1. Благодаря этому получены 2 равные когорты пациентов, идентичные по распространенности опухолевого процесса и определяющим независимым прогностическим факторам. Их сравнение позволило определить истинное влияние фактора лечения на отдаленные результаты. Удалось произвести подбор пары 987 пациентам. В дальнейшем произведен расчет выживаемости (рисунок 3, таблица 13).

Получены достоверно лучшие показатели причинно-специфической выживаемости в группе пациентов, пролеченных после 1998 г. ($p = 0,0273$). Однако наиболее существенные изменения произошли в частоте рецидивирования ($p < 0,0001$). Стандартизация лечебной тактики позволила значительно сократить количество рецидивов и таким образом избежать повторных операций.



1 - CSS пациентов, оперированных в 1998-2005 гг.; $n = 987$; цензурированных - 9 [$98,7 \pm 0,5$]; 2 - CSS пациентов, оперированных в 1990-1997 гг.; $n = 987$; цензурированных - 31 [$94,7 \pm 1,7$]; 3 - CI (R) у пациентов, оперированных в 1998-2005 гг.; $n = 2229$; цензурированных - 60 [$12,2 \pm 5,5$]; 4 - CI (R) у пациентов, оперированных в 1990-1997 гг.; $n = 987$; цензурированных - 163 [$27,3 \pm 7,3$];

Рисунок 3 - Результаты лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, оперированных в 1990-1997 и 1998-2005 гг.

Характеристика реопераций

В связи с требованиями протоколов лечения и нерадикальностью первоначального хирургического вмешательства 238 (7,4 %) пациентов были оперированы повторно в течение 6 месяцев после первой операции. Поданным обследования, остаточной опухоли и регионарных метастазов у данной категории пациентов не определялось. Резидуальный рак, диагностированный при реоперации, не учитывался как рецидив, а следовательно, не оказывал влияния на бессобытийную выживаемость и кумулятивную частоту рецидива. У пациентов данной группы произведено объединение первой и второй операций, и при оценке хирургического лечения учитывался объем вмешательства после повторной операции. Большинство первичных хирургических вмешательств выполня-

Таблица 13 - Результаты лечения оперированных пациентов папиллярным раком щитовидной железы в 1990-1997 и 1998-2005 гг.

Временной период	п	п (ценз.)	5	10	15	20	Р
CSS ± т							
1990-1997	987	31	98,2 ± 0,4	97,8 ± 0,5	97,0 ± 0,6	96,3 ± 0,8	$p_{12} = 0,0273$
1998-2005	987	9	99,3 ± 0,3	99,1 ± 0,3	98,7 ± 0,5	-	
EFS ± m							
1990-1997	987	178	88,4 ± 1,0	84,4 ± 1,2	81,9 ± 1,3	78,3 ± 1,7	$p_{12} < 0,0001$
1998-2005	987	67	94,2 ± 0,7	93,1 ± 0,8	87,1 ± 5,4	-	
CI (R) ± m							
1990-1997	987	163	10,3 ± 1,1	14,0 ± 1,3	16,6 ± 1,5	20,1 ± 1,9	$p_{12} < 0,0001$
1998-2005	987	60	5,1 ± 0,7	6,2 ± 0,9	12,2 ± 5,5	-	

Таблица 14- Варианты первичных хирургических вмешательств в группе реоперированных пациентов

Операция на щитовидной железе	Объем лимфодиссекции				Всего
	не выполнялась	только VI уровня	1-сторонняя латеральная	2-сторонняя латеральная	
Энуклеация опухоли или резекция доли щитовидной железы	153 (64,3%)	1 (0,4 %)	0	0	154 (64,7%)
Гемитиреоидэктомия	51 (21,5%)	5 (2,1 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	58 (24,4 %)
Субтотальная резекция щитовидной железы	21 (8,8 %)	0	0	0	21 (8,8 %)
Тиреоидэктомия	2 (0,8 %)	3 (1,3%)	0	0	5 (2,1 %)
Всего	227 (95,4 %)	9 (3,8 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	238 (100,0%)

Таблица 15- Результаты лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы в зависимости от объема операции на щитовидной железе и лимфатическом аппарате

Операция	п всего	CSS (10) ± т	Р	EFS (10) ± т	Р	CI (R) (10) ± т	Р
Тиреоидэктомия	2376	98,5 ± 0,3	0,1650	92,6 ± 0,6	<0,0001	6,2 ± 0,7	<0,0001
Органосохраняющие операции	854	99,5 ± 0,2		86,5 ± 1,2		13,1 ± 1,3	
Лимфодиссекция выполнялась	2341	98,6 ± 0,3	0,4980	92,0 ± 0,6	0,0010	7,0 ± 0,7	0,0003
Лимфодиссекция не выполнялась	889	99,1 ± 0,3		88,2 ± 1,1		11,0 ± 1,2	

лись в неонкологических организациях, и диагноз рака щитовидной железы устанавливался только при морфологическом исследовании операционного материала. Как следствие, хирургическое пособие не соответствовало принципам радикальных операций при злокачественных новообразованиях. Органосохраняющие операции выполнены у 97,9 %, при этом у 64,7 % объем хирургического пособия ограничивался резекцией либо энуклеацией опухоли, а указания на лимфодиссекцию имелись лишь у 11 пациентов (таблица 14).

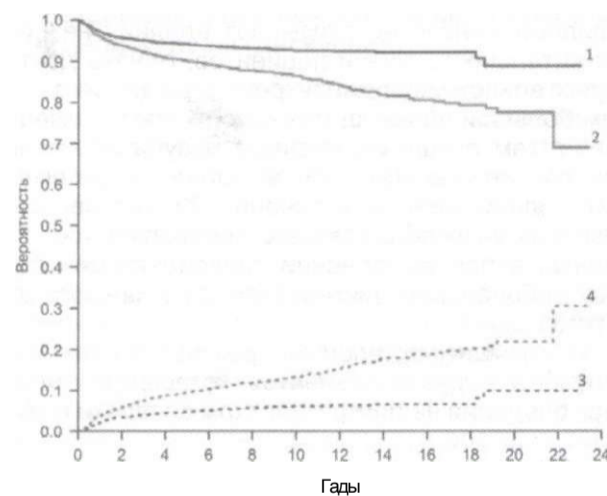
Все реоперации выполнялись в Республиканском центре опухолей щитовидной железы, куда пациенты направлялись после установления онкозаболевания. Во всех случаях проводилось рестадирирование после повторного хирургического вмешательства.

У 137 (57,6 %) пациентов после повторной операции признаков резидуального рака выявлено не было. В 35 (14,7 %) наблюдениях при морфологическом исследовании выявлен рост опухоли в остаточной ткани щитовидной железы, в 40 (16,8 %) случаях установлены метастазы в регионарных лимфатических узлах, в 26 (10,9 %) - диагностирован рост папиллярного рака как в остатках щитовидной железы, так и в лимфатических узлах. Таким образом, резидуальный рак выявлен у 40 % якобы радикально оперированных пациентов. Выполнение у данной категории пациентов повторной операции позволило провести правильное стадирование опухолевого процесса, обеспечило адекватное дальнейшее лечение радиоактивным йодом и супрессивную гормонотерапию.

Результаты хирургического лечения

На первом этапе проведен анализ причинно-специфической выживаемости групп пациентов, которым проведено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии в сравнении с группой орга-

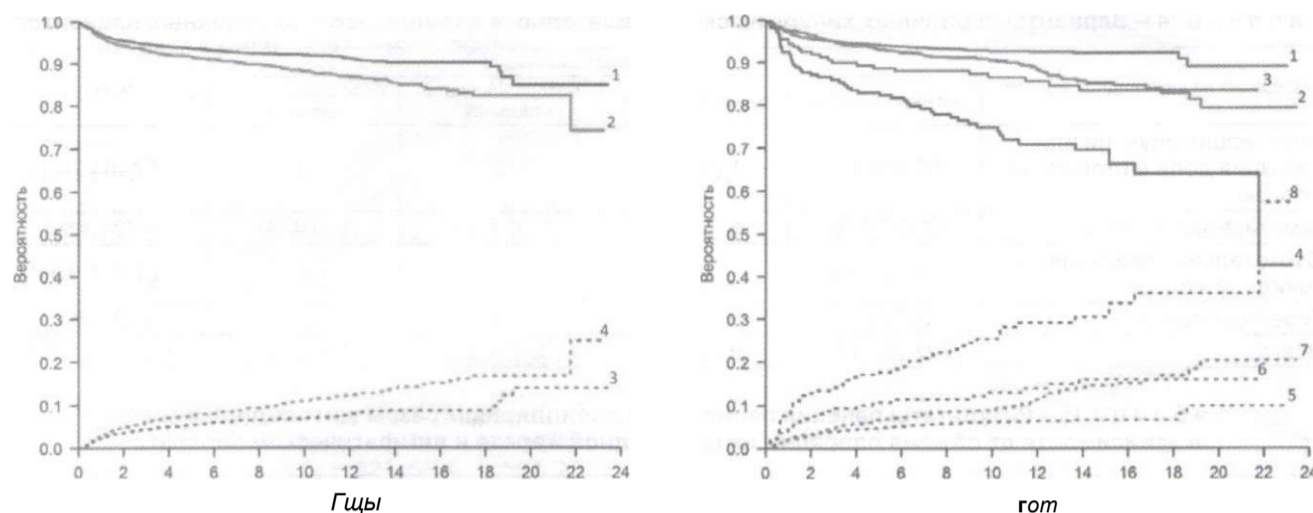
носохраняющих операций, а также определено, оказывает ли влияние лимфодиссекция на продолжительность жизни пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (таблица 15). При анализе причинно-специфической выживаемости всей когорты пациентов в зависимости от объема первичной операции статистически значимых различий не получено. В группе пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии, риск возникновения рецидива значительно меньше ($p < 0,0001$) (рисунок 4). Выполнение лимфодиссекции также достоверно сни-



7 - EFS пациентов, оперированных в объеме тиреоидэктомии; $n = 2376$; цензурированных - 164; 2 - EFS пациентов, подвергшихся органосохраняющим операциям; $n = 854$; цензурированных - 140; 3 - CI (R) пациентов, оперированных в объеме тиреоидэктомии; $n = 2376$; цензурированных - 138; 4 - CI (R) пациентов, подвергшихся органосохраняющим операциям; $n = 854$; цензурированных - 137

Рисунок 4 - EFS и CI (R) в зависимости от объема операции на щитовидной железе

Научно-практические материалы



1 - EFS пациентов, которым лимфодиссекция выполнялась; $n = 2341$; цензурированных - 187; 2 - EFS пациентов, которым лимфодиссекция не выполнялась; $n = 889$; цензурированных - 117; 3 - CI (R) пациентов, которым лимфодиссекция выполнялась; $n = 2341$; цензурированных - 165; 4 - CI (R) пациентов, которым лимфодиссекция не выполнялась; $n = 889$; цензурированных - 110

1 - EFS пациентов, оперированных в объеме тиреоидэктомии; $n = 2376$; цензурированных - 164; 2 - EFS пациентов, оперированных в объеме гемитиреоидэктомии; $n = 518$; цензурированных - 66; 3 - EFS пациентов, оперированных в объеме субтотальной тиреоидэктомии, $n = 162$; цензурированных - 24; 4 - EFS пациентов, оперированных в объеме резекции щитовидной железы, $n = 174$; цензурированных - 50; 5 - CI (R) пациентов, оперированных в объеме тиреоидэктомии; $n = 2376$; цензурированных - 138; 6 - CI (R) пациентов, оперированных в объеме гемитиреоидэктомии; $n = 518$; цензурированных - 64; 7 - CI (R) пациентов, оперированных в объеме субтотальной тиреоидэктомии; $n = 162$; цензурированных - 23; 8 - CI (R) пациентов, оперированных в объеме резекции щитовидной железы; $n = 174$; цензурированных - 50

Рисунок 5 - Результаты лечения в зависимости от объема операции на лимфатическом аппарате

жает вероятность наступления рецидива ($p = 0,0003$) (рисунок 5).

Для детального анализа хирургического лечения все оперированные пациенты разделены на 4 группы в зависимости от вида операции на щитовидной железе (таблица 16). Полученные данные свидетельствуют, что объем операции на щитовидной железе не оказывает влияния на продолжительность жизни пациентов, однако достоверно влияет на частоту рецидива (рисунок 6). Чем больший объем щитовидной железы резецирован, тем лучше отдаленные результаты лечения достигнуты. Так, при выполнении резекции щитовидной железы в течение 20 лет рецидив развился у каждого третьего оперированного пациента, а при выполнении тиреоидэктомии возврат заболевания диагностирован у каждого десятого.

Наилучшие отдаленные результаты лечения получены в группе пациентов, которым выполнялась операция на лимфатическом аппарате в объ-

еме двухсторонней латеральной лимфодиссекции (таблица 17).

Для определения риска наступления рецидива построена модель конкурирующих рисков, в которую помимо независимых факторов прогноза включены факторы лечения, продемонстрировавшие статистическую значимость при моновариантном анализе (таблица 18).

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов в 7,26 раз увеличивает риск наступления рецидива и является ключевым прогностическим фактором. Данный факт свидетельствует о неадекватности лимфодиссекции у пациентов с наличием регионарных метастазов. Также большое значение имеет вариант первичной операции как на щитовидной железе, так и на лимфатическом аппарате. Выполнение органосохраняю-

Т а б л и ц а 1 6 - Результаты лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы в зависимости от объема операции на щитовидной железе

Операция	всего	CSS (10) ± т	<i>P</i>	EFS (10) ± т	<i>p</i>	CI (R) _T (10) ± т	<i>p</i>
Тиреоидэктомия (1)	2376	98,5 ± 0,3	$p_{1,2} = 0,0809$	92,6 ± 0,6	$p_{1,2} = 0,0015$	6,2 ± 0,7	$p_{1,2} < 0,0001$
Гемитиреоидэктомия (2)	518	99,6 ± 0,3	$p_{1,3} = 0,6040$	90,5 ± 1,3	$p_{1,3} = 0,0023$	9,1 ± 1,3	$p_{1,3} = 0,0005$
Субтотальная тиреоидэктомия (3)	162	99,4 ± 0,6	$p_{1,4} = 0,9920$	86,4 ± 2,8	$p_{1,4} < 0,0001$	13,0 ± 2,9	$p_{1,4} < 0,0001$
Резекция (4)	174	99,4 ± 0,6	$p_{2,3} = 0,4910$ $p_{2,4} = 0,1770$ $p_{3,4} = 0,6420$	74,7 ± 3,5	$p_{2,3} = 0,6650$ $p_{2,4} < 0,0001$ $p_{3,4} = 0,0015$	25,3 ± 3,5	$p_{2,3} = 0,7199$ $p_{2,4} < 0,0001$ $p_{3,4} = 0,0009$

Таблица 17- Результаты лечения в зависимости от вида операции на лимфатическом аппарате

Операция	всего	CSS (10) ± т	<i>p</i>	EFS (10) ± т	<i>p</i>	CI (R) (10) ± т	<i>p</i>
Центральная + 2-сторонняя латеральная ЛАЭ	1482	99,5 ± 0,2	$P_{i2} < 0,0001$ $p_{13} = 0,0707$ $P_{i4} = 0,1670$	94,9 ± 0,6	$P_{i2} < 0,0001$ $P_{i'3} = 0,0074$	4,9 ± 0,7	$P_{i2} < 0,0001$ $P_{i'3} < 0,0738$
Центральная + ипсилатеральная ЛАЭ	239	93,9 ± 1,6	$p_{23} < 0,0001$ $p_{24} < 0,0001$ $P_{34} = 0,8830$	73,6 ± 3,0	$P_{i4} < 0,0001$ $p_{2'13} < 0,0001$ $p_{24} < 0,0001$ $P_{34} = 0,0056$	21,5 ± 3,1	$P_{i4} < 0,0001$ $p_{2'3} < 0,0001$ $p_{24} < 0,0001$ $p_{34} = 0,0013$
Центральная ЛАЭ	619	98,4 ± 0,6		92,2 ± 1,1		6,4 ± 1,2	
Не выполнялась	886	99,1 ± 0,3		88,1 ± 1,1		11,1 ± 1,1	

Таблица 18- Риск рецидива у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы

Признак	Пропорциональный риск	<i>P</i>
Наличие метастазов в регионарных л/узлах	7,26	<0,0001
Размер >2 см	1,76	0,0005
Массивное экстрагиреоидное распространение	1,74	0,0044
Мужской ПОП	1,79	0,0003
Симптомы заболевания	1,03	0,84
Мультицентрический рост	1,63	0,0031
Аутоиммунный тиреоидит	1,47	0,13
Органосохраняющая операция	3,30	<0,0001
Отсутствие лимфодиссекции	2,85	<0,0001

сих операций без лимфодиссекции нередко приводит к возврату болезни и требует повторных хирургических вмешательств.

Варианты прогрессирования папиллярного рака щитовидной железы. Характеристика повторных операций

Прогрессирование опухолевого процесса диагностировано у 272 (8,4 %) оперированных пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 28,7 месяцев (min - 1 месяц, max - 21,7 года). Наиболее частым вариантом возврата заболевания был локорегионарный рецидив, на долю которого пришлось 76,5 % всех случаев. При этом чаще всего выявлялись метастазы в регионарных лимфатических узлах. Варианты прогрессирования представлены в таблице 19.

Таблица 19- Варианты прогрессирования папиллярного рака щитовидной железы

Вариант прогрессирования	<i>n</i> (%)
Рецидив в ложе	50 (18,4)
Регионарный рецидив	123 (45,2)
Отдаленные метастазы	53 (19,5)
Локорегионарный рецидив	35 (12,9)
Рецидив в ложе + отдаленные метастазы	3(1,1)
Регионарный рецидив + отдаленные метастазы	7 (2,6)
Локорегионарный рецидив + отдаленные метастазы	1 (0,4)
Всего	272 (100)

Повторная операция выполнялась у 278 пациентов. У большинства показанием для хирургического лечения явился рецидив заболевания (215, 77,4 %). Повторная операция в связи с продолженным ростом после нерадикальной (R2) операции

выполнена в 3 (1,0 %) наблюдениях. 60 пациентов (22,6 %) подверглись хирургическому лечению в связи с подозрением к прогрессированию либо по поводу зоба в остаточной ткани щитовидной железы.

Завершающая тиреоидэктомия (удаление остатков) проведена у 172 (60,6 %) пациентов. В большинстве случаев операция дополнялась различными по объему операциями на лимфатическом аппарате.

Выбор операции при папиллярном раке щитовидной железы (дискуссия)

Цель первичного лечения заключается в улучшении общей и причинно-специфической выживаемости, снижении риска рецидива и продолженного роста опухоли, исключении ненужного лечения, т. е. перелечивания, при минимальных осложнениях и побочных эффектах. Важным является правильное установление стадии опухолевого процесса для стратификации риска [9]. Согласно большинству рекомендаций по лечению дифференцированного рака ЩЖ тиреоидэктомия показана всем пациентам за исключением случаев интратиреоидных опухолей менее 1 см в диаметре без признаков мультифокального роста, а также регионарных и отдаленных метастазов [10; 11]. Однако в последние годы наметилась тенденция к расширению показаний к органосохраняющим операциям. В рекомендациях американской тиреоидной ассоциации 2015 г. лобэктомия является допустимой хирургической опцией для пациентов с диаметром опухоли >1 см и <4 см без экстрагиреоидного распространения, признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов [9]. На изменение подходов повлияли результаты новых крупных ретроспективных исследований, продемонстри-

Научно-практические материалы

ровавших схожие отдаленные результаты в обеих группах [12-15]. В Японии гемитиреоидэктомия рекомендована при опухолях T1N0M0. Все же остальные пациенты отнесены исследователями в так называемую серую зону, оптимальная тактика лечения в которой не разработана в связи с отсутствием данных рандомизированных исследований и неоднозначностью ретроспективных данных. Тем не менее, этой группе пациентов тиреоидэктомия рекомендована только при диаметре опухоли >4 см и наличии регионарных метастазов. Всем остальным пациентам показана лобэктомия [16]. Во многом данное явление обусловлено низкой доступностью радиойодтерапии в регионе.

Объем хирургического вмешательства и прогностическая группа, к которой будет отнесен пациент, в первую очередь определяются качеством предоперационного ультразвукового исследования. Чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике метастазов в лимфоузлах центрального футляра очень мала. Гораздо выше эффективность ультразвуковой диагностики по выявлению патологически измененных лимфатических узлов в латеральном футляре. Чувствительность метода составляет более 90 % [17]. Однако такое качество ультразвуковой диагностики достижимо лишь в крупных центрах, специализирующихся на лечении пациентов с патологией щитовидной железы. Наиболее точно определяемым параметром при УЗИ является диаметр опухоли, и именно на основании размера новообразования зачастую планируется объем хирургического вмешательства.

С увеличением размера опухоли возрастает частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Даже при опухоли менее 10 мм в диаметре (микрокарцинома) у 25,1 % пациентов выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах. В 46 % поражение было ограничено центральным футляром, а в 54 % имелось поражение шейных лимфатических узлов. При опухоли более 1 см вероятность поражения лимфатических узлов возрастала практически вдвое. При дальнейшем росте опухоли вероятность вовлечения лимфатических узлов увеличивалась, но не столь стремительно (таблица 20).

Т а б л и ц а 2 0 - Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в зависимости от размера первичной опухоли

Размер опухоли	Количество пациентов	Количество (%) пациентов с метастазами в РЛУ
<10 мм	935	235 (25,1 %)
11-20 мм	873	433 (49,6 %)
21-40 мм	416	240 (57,7 %)
>40 мм	108	69 (63,9 %)
Всего	2332	978 (41,9 %)

У пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов медиана диаметра первичной опухоли составила 16 мм, а в 75 % наблюдений размер не превышал 24 мм (рисунок 7).

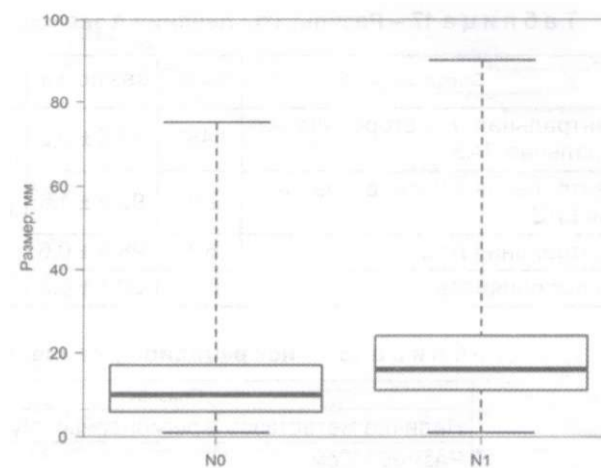


Рисунок 7 - Частота поражения регионарных лимфатических узлов в зависимости от размера первичной опухоли

Представленные данные свидетельствуют, что размер опухоли является слабым предиктором для выбора оптимальной операции, особенно объема лимфодиссекции. Даже новообразования диаметром менее 1 см обладают высоким метастатическим потенциалом. При планировании уменьшения объема операции необходимо проведение повторного ультразвукового исследования высококвалифицированным врачом, специализирующимся на патологии щитовидной железы.

Папиллярный рак щитовидной железы отличается склонностью к мультицентрическому росту, в том числе к билобарному поражению, а также характеризуется высоким лимфогенным метастатическим потенциалом. Метастазы в регионарных л/узлах после выполнения первичных хирургических вмешательств диагностированы у 38,71 % пациентов.

Локорегионарный контроль в основном зависит от радикальности хирургического вмешательства. Несмотря на то что продолжительность жизни пациентов в первую очередь определяется независимыми факторами прогноза, бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота рецидива напрямую зависят от адекватности проведенной операции. Не следует забывать, что данные показатели отдаленных результатов лечения являются вторыми по значимости в онкологии. Следует с большой осторожностью относиться к уменьшению объема операции на щитовидной железе, так как это достоверно ухудшает показатели бессобытийной выживаемости и, как следствие, увеличивает количество повторных операций.

Несмотря на то что метастатическое поражение лимфатических узлов может ассоциироваться с более высокой частотой рецидивов и снижением выживаемости (особенно у пожилых пациентов, а также случаев мультицентрического роста и экстратиреоидного распространения), до сих пор непонятно, действительно ли профилактическая центральная шейная лимфодиссекция снижает риск локорегионарного рецидива [18; 19]. Так, в США выполнение профилактической центральной лим-

фодиссекции рекомендовано только при местнораспространенном папиллярном раке (Т3 или Т4), а также метастатическом поражении лимфатических узлов латерального футляра [9]. В Великобритании центральная лимфодиссекция показана только при метастатическом поражении лимфатических узлов данного уровня либо подозрении к нему, т. е. там речь о профилактической диссекции вообще не идет [20]. В Японии центральная лимфодиссекция рекомендована всем пациентам, так как повторные операции в данной зоне сопряжены с высоким риском осложнений [16].

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что наличие метастазов в лимфоузлах центрального футляра достоверно увеличивают риск рецидива. Так как частота поражения лимфатических узлов данного футляра очень высока, чувствительность УЗИ низкая, а повторные операции при рецидиве в центральном футляре сопряжены с более высокой частотой послеоперационных осложнений, на наш взгляд, выполнение центральной лимфодиссекции показано всем пациентам.

Латеральная лимфодиссекция показана всем пациентам с морфологически верифицированным опухолевым поражением лимфатических узлов данного футляра [9-11; 16].

Крупные когортные исследования из США, Канады и Германии продемонстрировали, что метастатическое поражение лимфоузлов следует признать независимым фактором, определяющим выживаемость пациентов с папиллярным раком ЩЖ [21-23]. В Республике Беларусь 2-сторонняя латеральная лимфодиссекция с удалением лимфоузлов III и IV уровней рекомендована всем пациентам с папиллярным раком щитовидной железы. При этом не оговорен объем профилактической и терапевтической лимфодиссекций. Американская тиреоидная ассоциация рекомендует радикальную модифицированную шейную диссекцию IIa, III, IV и Vb уровней у пациентов с морфологически верифицированным метастатическим поражением [24]. При метаанализе, включившем 18 исследований с 2002 по 2012 г., из 1145 пациентов, которым выполнены 1298 шейных диссекций, продемонстрировано, что IIa, IIb, II, III, IV и V уровни вовлекаются в опухолевый процесс в 53, 16, 53, 71, 66 и 25 % случаях соответственно. Уровни Va и Vb отдельно рассматривались только в трех исследованиях. Их метастатическое поражение выявлено в 8 и 22 % соответственно. Таким образом, авторы рекомендуют латеральную лимфодиссекцию в объеме IIa, IIb, III, IV, Vb уровней при вовлечении в опухолевый процесс латеральной группы лимфатических узлов [25].

По результатам нашего исследования наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах более чем в 7 раз увеличивает риск наступления рецидива и является определяющим фактором возврата болезни. Это свидетельствует о недостаточности удаления лимфатических узлов III, IV и VI уровней при выявлении признаков метастатического поражения и требует расширения объема лимфодиссекции у данной категории пациентов.

Несмотря на высокую частоту метастатического поражения лимфатических узлов при папиллярном раке ЩЖ, профилактическая лимфодиссекция не рекомендована в большинстве стран мира, так как нет доказательств, что она улучшает выживаемость и влияет на прогноз заболевания. Чувствительность ультразвуковой диагностики по выявлению патологически измененных лимфатических узлов в латеральном футляре гораздо выше в сравнении с диагностикой метастатического поражения лимфатических узлов VI—VII уровней и составляет 94 %. При выполнении операции на щитовидной железе латеральный футляр остается интактным, благодаря чему риск осложнений при повторных операциях в данной зоне не увеличивается в отличие от центрального футляра; профилактическая лимфодиссекция ассоциируется с такими осложнениями, как кровотечение, лимфоррея, повреждение добавочного, подъязычного, блуждающего нервов и нервов плечевого сплетения, а также увеличивает протяженность разреза, создавая тем самым наибольший косметический дефект [17; 26; 27].

Тем не менее результаты нашего исследования свидетельствуют, что двухсторонняя шейная лимфодиссекция уменьшает кумулятивную частоту рецидива и, следовательно, рекомендуется у всех пациентов за исключением случаев солитарной микрокарциномы. При планировании уменьшения объема операции рекомендовано выполнение экспертного УЗИ высококвалифицированным специалистом. Для оценки роли латеральной лимфодиссекции в прогнозировании исхода заболевания, определения ее оптимального объема и показаний как к профилактической, так и к латеральной диссекции, необходимо проведение крупных рандомизированных исследований. Для дифференцированного подхода к объему хирургического вмешательства при папиллярном раке щитовидной железы в первую очередь необходимо совершенствовать качество предоперационной диагностики, а именно УЗИ.

Выводы

1. Продолжительность жизни пациентов с папиллярным раком щитовидной железы главным образом определяется независимыми прогностическими факторами, а не объемом хирургического вмешательства, что связано с ранней диагностикой рецидива и своевременным выполнением повторной операции.

2. Выполнение тиреоидэктомии и двусторонней лимфодиссекции значительно снижает риск рецидива, но достоверно не влияет на причинно-специфическую выживаемость.

3. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является определяющим фактором риска наступления рецидива. Это свидетельствует о недостаточности удаления лимфатических узлов III, IV и VI уровней при выявлении признаков метастатического поражения и требует расширения объема лимфодиссекции у данной категории пациентов.

Литература

1. Cancer incidence in five continents: World Health Organization, Intern. Agency for Research on Cancer / M. P. Curado [et al.]. - Lyon: I.A.R.C, 2007. - Vol. 9. - IX, 896 p. (IARC Scientific Publications; № 160).
2. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь, 2005-2014: аналит. обзор по данным Белорус, канцер-регистра / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин; под ред. О. Г. Суконко. - Минск: Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2015. - 204 с.
3. Davies, L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 / L. Davies, H. G. Welch // J.A.M.A. - 2006. - Vol. 295, N 18. - P. 2164-2167.
4. 233 Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996: an American College of Surgeons Comittion on Cancer patient care evaluated / S. A. Hundahl [et al.] // Cancer. - 2000. - Vol. 89. - P. 202-217.
5. Therneau, T. A Package for Survival Analysis in S_. R package version 2.37-7 / T. Therneau. - 2014. - Mode access: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.
6. Fine, J. P. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk / J. P. Fine, R. J. Gray // JASA. - 1999. - Vol. 94. - P. 496-509.
7. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing / R Core Team. - Vienna, Austria, 2015. - Mode access: <http://www.R-project.org/>
8. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / R. Haugen [et al.]//Thyroid. - 2016. - Vol. 26, N 1. - P. 1-133.
9. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini [et al.] // Eur. J. Endocrinol. - 2006. - Vol. 154. - P. 787-803.
10. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: сб. науч. ст.: в 2 вып. / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии; под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. - Минск: Проф. изд., 2007-2012. - Вып. 2.-2012.-506 с.
11. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases / K. Matsuzu [et al.] // World J. of Surgery. - 2014. - Vol. 38, N 1. - P. 68-79.
12. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer / B. M. Barney [et al.] // Head & Neck. - 2011. - Vol. 33, N 5. - P. 645-649.
13. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? / A. H. Mendelsohn [et al.] // Arch. of Otolaryngology - Head a. Neck Surgery. - 2010. - Vol. 136, N 11. - P. 1055-1061.
14. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy /1. J. Nixon [et al.] // Surgery. - 2012. - Vol. 151, N4. -P. 571-579.
15. Treatment of thyroid tumor: Jap. clinical guidelines / eds. H. Takami [et al.]. - Tokyo: Springer, 2013. -XVIII, 310 p.
16. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer / J. E. Ahn [et al.] // World J. of Surgery. - 2008. - Vol. 32, N 7. - P. 1552-1558.
17. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer / M. L. Barczynski [et al.] // Brit. J. of Surgery. - 2013. - Vol. 100, N3. -P. 410-418.
18. Role of prophylactic central neck dissection in cNO papillary thyroid cancer / S. Costa [et al.] // Acta Otorhinolaryngologica Italica. - 2009. - Vol. 29, N 2. - P. 61-69.
19. Guidelines for the management of thyroid cancer / Brit. Thyroid Assoc., Roy. College of Physicians. - 2nd ed. - London: RCP: BTA, 2007. - XIV, 83 p.
20. Mazzaferri, E. L. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer/ E. L. Mazzaferri, S. M. Jhiang // Amer. J. of Medicine. - 1994. - Vol. 97, N 5. - P. 418-428.
21. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer/ G. F. Scheumann [et al.] // World J. of Surgery. - 1994. - Vol. 18, N 4. - P. 559-567.
22. Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1,578 patients / W. J. Simpson [et al.] // Amer. J. of Medicine. - 1987. - Vol. 83, N 3. - P. 479-488.
23. American Thyroid Association Consensus Review and Statement Regarding the Anatomy, Terminology, and Rationale for Lateral Neck Dissection in Differentiated Thyroid Cancer / C. Brendan [et al.] // Thyroid. - 2012. - Vol. 22, N 5. - P. 501-509.
24. Pattern of Spread to the Lateral Neck in Metastatic Well-Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Al. Eskander [et al.] // Thyroid. - 2013. - Vol. 23, N 5. - P. 583-592.
25. Shaha, A. R. Complications of neck dissection for thyroid cancer / A. R. Shaha. // Annals of Surgical Oncology. - 2008. - Vol. 15, N 2. - P. 397-399.
26. Roh, J. L. Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer / J. L. Roh, D. H. Kim, C. I. Park // Annals of Surgical Oncology. - 2008. - Vol. 15, N 2. - P. 424-429.

Abstract. The aim of this study was to evaluate the extent of surgery on outcomes in papillary thyroid cancer. 3266 consecutive cases with morphologically proven papillary thyroid cancer from 1990 to 2005 were included in this study with median observation 10.2 years. 5-, 10- and 20-year cause-specific survival was 99.0 ± 0.2 , 98.8 ± 0.2 , 97.3 ± 0.6 %, and cumulative index of relapse - 6.0 ± 0.5 , 8.2 ± 0.6 , 14.3 ± 1.5 % correspondingly. The most important prognostic factors which effects mortality were age more than 55 years in women (PR = 30.08, $p < 0.0001$) and more than 35 year in men (PR = 22.15, $p < 0.0001$), presence of distant metastases ($p < 0.0001$) and massive extrathyroidal extension ($p < 0.0001$). The risk of recurrence was higher in 7.26 times in group with regional metastases presence. Organ-preserving operations increases risk of recurrence in 3.3 times ($p < 0.0001$) and lack of a lymph node dissection in 2.85 time ($p < 0.0001$). **Conclusions:** age, macroscopic extrathyroidal extension and distant metastases are the most important risk factors, that effects mortality. Age 55