

Ю. Я. ДЗЯМІДЧЫК^{1,2}, Я. П. ДЗЯМІДЧЫК^{1,2}, А. Э. КАЛАБУХАЎ³, З. Э. ГЕДРЭВІЧ^{2,3},
М. В. ФРЫДМАН^{2,3}, В. В. БАР'ЯШ^{1,2}, М. М. ШАПЕЦЬКА^{1,2}, А. М. ПІСАРЭНКА^{2,3},
С. У. МАНЬКОЎСКАЯ^{2,4}, В. Я. ПАПОК^{1,2}

СУЧАСНЫЯ МАГЧЫМАСЦІ ПРАГНАЗАВАННЯ ВЫНІКАЎ ЛЯЧЭННЯ ХВОРЫХ НА МЕДУЛЯРНЫ РАК ШЧЫТАПАДОБНАЙ ЗАЛОЗЫ

¹ Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Мінск,

² Рэспубліканскі цэнтр пухлін шчытападобнай залозы, Мінск,

³ Мінскі гарадскі клінічны анкалагічны дыспансер, Мінск,

⁴ Інстытут фізіялогіі НАН Беларусі, Мінск

(Паступіў у рэдакцыю 30.05.2008)

Уводзіны. Выжывальнасць хворых на медулярны рак шчытападобнай залозы вызначаецца вялікай колькасцю незалежных фактараў, сярод якіх, апроч распаўсюджвання карцыномы, прагнастычнае значэнне маюць этыялагічная форма захворвання (спарадычная або сямейная), узрост, пол пацыента і метабалічная актыўнасць новаўтварэння. Вядома таксама, што працягласць жыцця хворых, асацыяваная з утрыманнем амілоіда ў строме пухліны, непасрэдна залежыць ад колькасці кальцытанін-вырабляючых ракавых клетак і характару мутацый протаанкагена RET [1–4].

У шматлікіх публікацыях, прысвечаных прагназаваўню развіцця медулярнага раку шчытападобнай залозы, выбар метадаў лячэння, у прыватнасці рацыянальны аб'ём лімфадэсекцыі, застаецца прадметам абмеркавання практычна з часу ідэнтыфікацыі захворвання ў 1959 г. Сучасная спецыялізаваная літаратура пераконвае ў існаванні палярных меркаванняў па гэтым пытанні.

Так, паводле дадзеных літаратуры, мінімальнае аператыўнае ўмяшанне на рэгіянарным лімфаапарате, якое ўключае выдаленне клятчаткі разам з цэнтральнай групай лімфатычных вузлоў, ужываецца як пры I, так і пры IVb стадыі медулярнага раку. У той жа час лімфадэсекцыя на адным або абодвух баках шыі часта выконваецца незалежна ад зыходнага стану рэгіянарных лімфатычных вузлоў [5].

Адсутнасць аднадушнасці ў гэтым пытанні, несумненна, абумоўлена пошукам кампрамісу ў рашэнні складанай клінічнай дылемы: з аднаго боку, хірург павінен забяспечыць максімальна магчымую выжывальнасць, а з іншага – захаваць прымальную якасць жыцця хворага.

Мэта дадзенай работы – сістэматызацыя звестак аб выжывальнасці і азначэнні сведчанняў да выканання медыясінальнай лімфадэсекцыі ў хворых на медулярны рак шчытападобнай залозы.

Матэрыялы і метады даследавання. За перыяд з лістапада 1985 г. па снежань 2006 г. у Рэспубліканскім цэнтры пухлін шчытападобнай залозы назіралі 280 хворых з марфалагічна падцверджаным медулярным ракам. Мужчын было 84 (30,0%), жанчын – 196 (70,0%; суадносіны 1,0:2,3), сярэдні ўзрост склаў 49,8 года (ад 12,4 да 78,3 года). Спадчынныя формы захворвання былі выяўлены ў 15 (5,4%) хворых, у тым ліку ў складзе сіндрому Сіпла – у 8 (2,9%), сімптомакомплексу MEN2В – у 1 (0,4%), а сямейны (не MEN) медулярны рак – у 6 (2,1%) хворых (2 сям'і).

Пераважалі выпадкі мясцова распаўсюджанага захворвання IVa стадыі (90; 32,1%). У 12 (1,4%) пацыентаў да часу ўсталявання дыягназу мелі месца аддаленыя метастазы медулярнага раку (M1), а ў 24 (8,6%) хворых пухліна распаўсюджвалася на трахею, стрававод або магістральныя сасуды шыі. Карцыномы I (pT1N0M0), II (pT2-3N0M0) і III (pT1-3N1aM0) стадыі былі выяўлены ў 85 (30,3%), 39 (13,9%) і 30 (10,7%) выпадках адпаведна (табл. 1).

У 4 (1,4%) назіраннях ступень распаўсюджвання пухліны не была вызначана, бо хворыя атрымоўвалі першаснае лячэнне ў эндакрыналагічных стацыянарах і ў Рэспубліканскі цэнтр звярталіся з-за прагрэсавання захворвання.

Памер першаснай пухліны складаў у сярэднім 26,1 мм (ад 1 да 110 мм), прычым найбольш часта сустракаліся салітарныя інтратыроідныя карцыномы. Экстратыроіднае распаўсюджванне ўсталявана ў 66 (23,6%) выпадках. У 47 (16,8%) хворых памер пухліны перавышаў 40 мм (найбольшае вымярэнне), а ў 49 (13,4%) пацыентаў мела месца медулярная мікракарцынома памерам не больш 10 мм.

Большасці хворых, уключаных у даследаванне, выканана татальная экстракапсулярная тыроідэктамія, якая дапаўнялася цэнтральнай і латэральнай лімфадэсекцыяй на адным або абодвух баках шыі. Медыясінальная лімфадэсекцыя была выканана 32 (11,4%) пацыентам (табл. 2).

Ад'ювантнае супрацьпухліннае лячэнне праведзена 149 (53,2%) хворым, пры гэтым у 86 (30,7%) выпадках былі выкананы аперацыя і апраменьванне, у 47 (16,8%) – пасляоперацыйная хіміяпрамянёвая тэрапія, а ў 16 (5,7%) – тэрапія цытастатыкамі. Падставай для правядзення ад'ювантнай прамянёвай і/або лекавай тэрапіі лічыліся медулярныя карцыномы III або IV стадыі.

Дыстанцыйную прамянёвую тэрапію праводзілі на апаратах «Агат-Р» (Расія) і «Тэратрон» (Канада) у статычным рэжыме з абпраменьваннем трох палёў: прыдняга шыйнага з блокам гартані (12–16×14–20 см) і двух супрацьлеглых медыясінальных (8–14×14–18 см) з блокам спінога мозгу. Памеры палёў усталёўвалі індывідуальна, у залежнасці ад канстытуцыі хворага. Апраменьванне шыі і міжсцення пачыналі на 21–30-я суткі пасляоперацыйнага перыяду. Доза за фракцыю складала 2 Гр, сумарна яна вар'іравала ад 14 да 68 Гр, але ў большасці выпадкаў не перавышала 40 Гр.

Лекавае супрацьпухліннае лячэнне праводзілі з выкарыстаннем некалькіх варыянтаў камбінаванай хіміятэрапіі, заснаванай на ўжыванні прэпаратаў плаціны. Дадаткова прызначалі доксарубіцын, 5-фторурацыл, цыклафасфан, вінкрысцін або вінбласцін у стандартных дозах.

Выключна хірургічнае лячэнне было праведзена 121 (43,2%) хвораму.

У 10 (3,6%) выпадках аператыўныя ўмяшанні не выконвалі. З іх 5 (1,8%) хворым (стадыі IVa і IVb) было праведзена прамянёвае лячэнне па радыкальнай праграме (велічыня сумарнай засвоенай дозы 60–74 Гр) у спалучэнні з курсамі камбінаванай хіміятэрапіі, 2 (0,7%) пацыентам (стадыі IVa і IVc) была выканана паліатыўная прамянёвая тэрапія, 3 (1,1%) хворым лячэнне не праводзілі (аднаму з-за агульнага цяжкага стану, абумоўленага распаўсюджаным пухлінным працэсам, а двум (0,7%) у сувязі з іх адмовай).

Даследаванне выжывальнасці ўключала разлікі па момантнаму метаду Kaplan–Meier. Параўнанне дадзеных у розных групам здзяйснялася з выкарыстаннем тэсту Log rank (Mantel–Cox).

Для аналізу ўзаемасувязей у аналізуемай выбарцы скарыстаны метады бінарнай лагістычнай рэгрэсіі, якая вызначае верагоднасць падзеі, апісваемай дихатамічнай пераменнай, па формуле

$$P = e^z / 1 + e^z,$$

дзе e – падстава натуральных лагарыфмаў 2,71..., $z = B_0 + B_1 \times x_1 + B_2 \times x_2 + \dots + B_n \times x_n$, B – каэфіцыент рэгрэсіі; x – значэнні незалежных пераменных.

Калі P перавышае 0,5, то мяркуецца наступ падзеі.

Для аналізу дадзеных выкарыстоўвалі ліцэнзійную праграму SPSS 12,0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA, GS-35F-5899H).

Кожнае назіранне апісвалі 20 пераменнымі, з якіх 16 прыкмет былі якаснымі, а 4 бесперапыннымі (табл. 3). Крытычнае значэнне ўзроўню значнасці (P) прымалі роўным 5%. Акрамя таго, у даследаванні вызначалі наступныя паказчыкі: ДШ – дачыненне шанцаў, ДІ – даверны інтэрвал, В – каэфіцыент рэгрэсіі.

Вынікі і іх абмеркаванне. З агульнай колькасці хворых, уключаных у даследаванне, у 100 (35,7%) канстатавана прагрэсаванне захворвання, у тым ліку ў 52 (18,6%) пацыентаў выяўлены рэцыдыў у вобласці шыі, у 17 (6,1%) знойдзены аддаленыя метастазы і ў 31 (11,1%) мела месца спалучэнне двух згаданых варыянтаў распаўсюджвання пухліны.

Метастатычнае паражэнне рэгіянарных лімфатычных вузлоў стала найбольш частай праймай рэцыдыву захворвання, якое выяўлена ў 63 (22,5%) хворых як самастойна, так і ў спалучэнні з іншымі варыянтамі прагрэсавання пухліны.

У 52,4% выпадкаў (33 з 63) метастазы ў лімфатычных вузлах шыі выяўляліся на працягу першага года пасля лячэння, часцей на баку першаснай пухліны (21; 33,3%). Пры

дадатковым абследаванні у 6 хворых былі выяўлены ачагі пухліннага росту ў верхнім міжценні.

Рэгіянарны рэцыдыў узнікаў у розныя тэрміны пасля хірургічнага або камбінаванага лячэння. З уключаных у даследаванне хворых у 10 метастатычнае паражэнне ярэмных лімфатычных вузлоў знаходзілі праз 6–16 гадоў пасля радыкальнай аперацыі. Варта адзначыць, што пры гэтым у 7 выпадках падчас першай аперацыі праводзілася радыкальная лімфадэсекцыя (на адным або абодвух баках шыі), а дадаткова – апраменьванне (сумарная засвоеная доза 32–40 Гр) і поліхіміятэрапія (ад 1 да 10 курсаў).

Адзначаны факт заслугоўвае ўвагі не толькі ў сувязі з незвычайнай працягласцю латэнтнага перыяду, але і ў сувязі з тым, што адлюстроўвае недастатковую эфектыўнасць праведзенага стандартнага лячэння хворых на медулярны рак шчытападобнай залозы. Ёсць падставы меркаваць, што вытокамі рэгіянарных метастазаў у падобных выпадках з’яўляюцца ачагі рэзідуальнага пухліннага росту, і, такім чынам, аб’ём першай аперацыі нельга прызнаць абсалютна радыкальным. Увогуле, сярэдняя працягласць безрэцыдыўнага перыяду ў хворых з метастазамі ў рэгіянарных лімфатычных вузлах склала 31,8 мес. (95% ДІ 19,4–44,3).

Характарызуючы варыянты прагрэсавання медулярнага раку шчытападобнай залозы, неабходна адзначыць здольнасць гэтай пухліны да мяккатканнага (імплантацыйнага) метастазавання ў скуру, падскурную тлушчавую клятчатку і цягліцы шыі. Дадзены варыянт рэцыдыву выяўлены ў 10 хворых, прычым у 3 з іх метастатычныя ачагі ўзніклі праз 10 гадоў пасля лячэння. У кожным з адзначаных выпадкаў аказанне лячэбнай дапамогі ўяўляла складаную праблему, бо ні паўторная аперацыя, ні кансерватыўныя метады спецыяльнай тэрапіі не дапамаглі спыніць генералізацыю пухліны. Працягласць безрэцыдыўнага перыяду ў хворых з імплантацыйнымі метастазамі склала ў сярэднім 179,4 мес. (95% ДІ 143,2–215,7).

Рэцыдывы ў рэштках залозістай тканкі або ложа выдаленай шчытападобнай залозы былі выяўлены ў 19 хворых. Сярэдняя працягласць безрэцыдыўнага перыяду ў такіх хворых складала 150,3 мес. (95% ДІ 119,2–181,3).

Асноўнымі мішэнямі аддаленага метастазавання медулярнага раку з’явіліся лёгкія ($n=28$), косці ($n=17$) і печань ($n=14$). Паражэнне галаўнога мозга назіралася ў двух выпадках (табл. 4).

Працягласць перыяду развіцця аддаленых метастазаў аказалася вельмі варыябельнай. У частцы хворых латэнтны перыяд дасягаў 5–10 гадоў. У аднаго пацыента інтэрвал паміж правядзеннем першай аперацыі і выяўленнем касцявых метастазаў склаў 126,7 мес. Разам з тым у часткі хворых адзначалася ранняе і інтэнсіўнае гематагеннае метастазаванне. Сярэдняя працягласць латэнтнага перыяду для метастатычнага пашкоджання печані, лёгкіх

і касцей склала 28,8 (95% ДІ 15,8–41,9), 29,6 (95% ДІ 18,5–40,6) і 41,5 (95% ДІ 22,6–61,5) мес. адпаведна.

Да часу завяршэння даследавання памёрлі 82 (29,3%) пацыенты, у тым ліку 67 (23,9%) – ад прагрэсавання медулярнага раку. Вызначаная 3-, 5- і 10-цігадовая выжывальнасць склала 84,2; 74,0; 53,9% адпаведна, а медыяна часу жыцця – 131,2 мес.

У двух назіраннях прычынай смерці з'явілася развіццё іншых злаякасных пухлін: анапластычнай олігадэндрагліомы галаўнога мозга і пераходнаклетачнага раку мачавага пузыра. У 6 (2,1%) хворых смяротнасць была абумоўлена ішэмічнай хваробай сэрца, а ў 3 (1,1%) – наступствамі хірургічнага лячэння. Акалічнасці смерці не былі дакладна вызначаны ў 5 (1,8%) выпадках.

Монаварыянтным аналізам адзначана больш высокая працягласць жыцця жанчын, а выжывальнасць хворых ва ўзросце старэй за 60 і маладзей за 20 гадоў была ніжэй, чым у асоб прамежкавых узроставых груп. Паказчыкі выжывальнасці пагаршаліся з павелічэннем памеру пухліны, пры экстратыроідным распаўсюджванні, шматфокусным і інвазіўным росце пухліны.

У працэсе даследавання не выяўлена пэўнай залежнасці паказчыкаў працягласці жыцця ад наяўнасці фонавых паталагічных працэсаў у шчытападобнай залозе, такіх як тырэяідыт або С-клеткавая гіперплазія. Пры спадарожным полінадулярным валляку адзначаны спрыяльныя зыходы лячэння.

Паказчыкі працягласці жыцця хворых з карцыномамі pT1 і pT2 істотна не адрозніваліся. Не выяўлена статыстычна значных адрозненняў выжывальнасці хворых з пухлінамі pT3 і pT4, а таксама пры I, II і III стадыях медулярнага раку. Нізкія паказчыкі працягласці жыцця былі характэрнымі толькі для IV стадыі захворвання, а таксама назіраліся пры метастазах у лімфатычных вузлах узроўняў II–V, асабліва білатэральных (табл. 5).

Спалучэнне шэрагу паказчыкаў з працягласцю жыцця хворых цяжка растлумачыць біялагічнымі ўласцівасцямі медулярнага раку. Варта адзначыць, што не ўсе абмеркаваныя прыкметы маюць самастойнае прагнастычнае значэнне, а іх уплыў на выжывальнасць апасродкуецца іншымі прычынамі, напрыклад распаўсюджваннем пухліны.

Дэталёвае вывучэнне гэтага пытання паказала, што ў хворых на медулярны рак мужчын хваробу часцей выяўлялі ў IV стадыі, для якой характэрнымі былі экстратыроідны рост пухліны (ДШ=1,62; $\chi^2=5,6$; $P=0,018$) і двухбаковыя метастазы ў лімфатычных вузлах шыі (ДШ=2,47; $\chi^2=20,7$; $P<0,0001$). Распаўсюджанне пухліннага працэсу назіралася ва ўзросце больш за 60 гадоў (ДШ=1,88; $\chi^2=10,9$; $P=0,0009$). У той жа час пры фонавым вузлавым валляку медулярны рак звычайна выяўляўся на ранніх стадыях (ДШ=0,30; $\chi^2=8,3$; $P=0,004$), магчыма ў сувязі з дыспансэрызацыяй дадзенай катэгорыі хворых у эндакрыналагічных установах. Варта адзначыць, што С-клеткавая гіперплазія, якая, як

правіла, назіраецца пры сямейных формах захворвання, дакладна спалучалася з высокай рызыкай двухбаковых метастазаў у лімфатычных вузлах шыі (ДШ=2,82; $\chi^2=6,7$; $P=0,009$).

Даследаванне паказала, што хворых з распаўсюджаным медулярным ракам шчытападобнай залозы часцей падвяргалі ад'ювантнай супрацьпухліннай тэрапіі (ДШ=10,5; $\chi^2=6,1$; $P=0,0014$), а радыкальную лімфадэсекцыю па Крайлу ўжывалі выключна пры IV стадыі захворвання (ДШ= ∞ ; $\chi^2=44,1$; $P<0,0001$).

Пры манаварыянтным аналізе прагнозу неспрыяльнымі фактарамі часцей за ўсё былі лімфадэсекцыя (Log rank 4,89; $P=0,027$) і клінічныя праявы захворвання (Log rank 45,57; $P<0,00001$; мал. 1). Ад'ювантныя супрацьпухлінныя ўздзеянні не аказвалі істотнага ўплыву на аддаленыя вынікі лячэння (табл. 6).

Такім чынам, працягласць жыцця пацыента пры медулярным раку аказалася цесна звязанай з фактарамі, якія характарызуюць пухлінны працэс і, у меншай ступені, з узростава-палавымі або саматычнымі асаблівасцямі. Між тым, у праведзеным даследаванні сукупнасць усіх гэтых фактараў непасрэдна вызначала выбар лячэння. Так, недавальняючай была выжывальнасць 10 хворых, якім з-за множных аддаленых метастазаў або ў сувязі з цяжкім агульным станам не было праведзена апэратыўнае ўмяшанне. Больш за два гады пражылі толькі два пацыенты, а медыяна часу жыцця ў гэтай групе складала ўсяго $12,0 \pm 6,3$ мес. (95% ДІ 0,0–24,8).

Хворым з распаўсюджанай, але рэзектабельнай карцыномай звычайна выконвалі вялікія па аб'ёму апэрацыі, якія часцей за ўсё суправаджаліся пасляапэрацыйнай прамянёвай тэрапіяй і/або хіміятэрапіяй. У гэтых пацыентаў выжывальнасць была больш высокай, чым у хворых з інтратыроіднымі пухлінамі без метастазаў у глыбокіх лімфатычных вузлах шыі (мал. 2, 3).

У цэлым дадзеныя манаварыянтнага аналізу выжывальнасці не дазволілі адказаць на пытанне, якой павінна быць радыкальная апэрацыя і ці ёсць падставы для правядзення камбінаванага лячэння хворых. Таму далейшы статыстычны аналіз уключаў вывучэнне рызыкі смяротнага зыходу, для чаго прапанавалася пабудаваць шматварыянтную рэгрэсійную мадэль.

У выбарковую сукупнасць ($n=242$), сфармаваную для рашэння паказанай задачы, не ўключалі хворых, смерць якіх была абумоўлена іншай злаякаснай пухлінай або саматычнымі захворваннямі. Не разглядаліся таксама неаперабельныя выпадкі і клінічныя назіранні, калі памеры пухліны не былі ўсталяваны.

Па выніках лагістычнай рэгрэсіі верагоднасць смерці ад медулярнага раку вызначалася станам рэгіянарных лімфатычных вузлоў, інвазіўным патэнцыялам пухліны, наяўнасцю пальпаваных новаўтварэнняў на шыі і характарам апэрацый, якія прадугледжваюць выкананне шыйнай лімфадэсекцыі ў спалучэнні з выдаленнем лімфатычных вузлоў міжцення (табл. 7).

Значым, што шматлікія прыкметы, відавочна спалучаныя з выжывальнасцю па дадзеных папярэдняга аналізу (памер і шматфокусны рост пухліны, пол, узрост і інш.), не мелі вырашальнага значэння ў мадэлі. З агульнага ліку хворых дакладныя вынікі тэсту былі атрыманы ў 212, а псеўдаадмоўныя вынікі мелі месца ў 30 пацыентаў. Правільна распазнаны 47 смяротных зыходаў з 64. Такім чынам, прадказальная каштоўнасць рэгрэсійнай мадэлі склала 87,6%.

Аналіз выжывальнасці ў выбарках з высокай (50%) і нізкай (<50%) верагоднасцю смерці ад прагрэсавання захворвання паказаў, што 10-гадовая выжывальнасць у дадзеных кантынгентнах хворых адрозніваецца на 60% (Log rank=77,7; $P=0,0000$); (мал. 4). Большасць выпадкаў (75,2%), уключаных у статыстычны аналіз, была аднесена да выбаркі са спрыяльным прагнозам, а групу з высокай верагоднасцю смяротнага зыходу склалі 60 (24,8%) назіранняў.

Такім чынам, каэфіцыенты рэгрэсіі дазваляюць вызначыць верагоднасць неспрыяльнага зыходу ў канкрэтнага хворага. У якасці прыкладу возьмем пацыента з бессімптомным медулярным ракам pT1N0M0, якому зроблена аперацыя на шчытападобнай залозе без выдалення рэгіянарных лімфатычных вузлоў ($z= 1,56$, $P=0,173$ (17,3%)). Калі б кампанентам хірургічнага лячэння стала шыйная лімфадэсекцыя, то рызыку фатальнага прагрэсавання пухліны можна было б паменшыць да 4,1%.

Разгледзім іншы прыклад, калі хвораму з карцыномай pT4N1bM0, якая выяўляецца праз пальпаванне вузла на шыі, выканана тыроідэктамія з двухбаковай шыйнай лімфадэсекцыяй. Паводле разлікаў ($z=2,36$), P складае 0,914 (91,4%), што дазваляе аднесці такога пацыента да класу з вельмі неспрыяльным прагнозам. Тым не менш, у прыведзеным выпадку верагоднасць смяротнага зыходу можа быць паніжана да 44,2% ($z = -0,23$), калі стандартная аперацыя будзе дапоўнена выдаленнем клятчаткі і лімфатычных вузлоў міжсцення.

Паколькі аператыўнае ўмяшанне не можа прадухіліць развіццё метастазаў у аддаленых органах, далейшае паніжэнне рызыкі становіцца сур'ёзнай клінічнай праблемай, абумоўленай адсутнасцю эфектыўных спосабаў сістэмнага супрацьпухліннага лячэння. Спробы рэгрэсійнага аналізу з незалежнымі пераменнымі, якія апісваюць апраменьванне або хіміятэрапію, у нашым даследаванні прыводзілі толькі да значнага паніжэння прагнастычнай каштоўнасці мадэлі (да 50–55%).

Размеркаванне 242 назіранняў паводле вызначанай верагоднасці смерці паказала неадпаведнасць агульнапрынятаму дзяленню на стадыі захворвання. У выбарцы з нізкай рызыкай аднолькава часта выяўляліся як пухліны невялікіх памераў без метастазаў у лімфатычных вузлах, так і мясцова распаўсюджаны рак. Насупраць, да групы з высокай рызыкай былі аднесены не толькі хворыя з запушчанай карцыномай, але і пацыенты з распаўсюджваннем T1-2N0M0 (табл. 8). Гэтым фактам можна патлумачыць адсутнасць

пэўных адрозненняў паказчыкаў выжывальнасці ў хворых з I, II і III стадыямі пры манаварыянтным аналізе.

Відавочнай падставай для агрэсіўнай хірургічнай тактыкі з ужываннем радыкальнай шыйнай і медыясцінальнай лімфадэсекцыі варта лічыць прыналежнасць хворага да кантынгенту з высокай верагоднасцю смяротнага зыходу. У класе I такое лячэнне можа быць апраўданым толькі ў падкласах C і D.

Ацэнім верагоднасць рызыкі смерці ў хворага з непальпаванай інтратыроіднай пухлінай. Напрыклад, па выніках ультрагукавой дыягностыкі шыі былі знойдзены метастазы ў ярэмных вузлах (стадыя IVa) і запланавана выкананне татальнай тыроідэктаміі разам з радыкальнай шыйнай лімфадэсекцыяй ($z = -1,30$, $P=0,22$ (22,0%, падклас 3)). Калі хвораму будзе зроблена выдаленне клятчаткі і лімфатычных вузлоў міжсцення, то верагоднасць смяротнага зыходу можа быць паніжана ў 10 разоў (да 2%).

Заклучэнне. Методыка стандартных экстракапсулярных аперацый на шчытападобнай залозе і шматлікія варыянты лімфадэсекцыі падрабязна выкладзены ў кіраўніцтвах па хірургіі і анкалогіі. У той жа час тэхніка медыясцінальнай дысекцыі не лічыцца агульнапрынятай, бо дагэтуль выразна не вызначаны межы ўмяшання, паслядоўнасць маніпуляцый і аптымальны доступ.

На наш погляд, у блок выдаляемай тканіны варта ўключыць вілавіцу, клятчатку пярэдняга міжсцення, размешчаную ззаду вілавіцы на перыкардзе, уздоўж плечагалаўных сасудаў і галін дугі аорты, ззаду верхняй полай вены да трахеі. Выдаленню падлягаюць верхнія паратрахеяльныя, верхнія медыясцінальныя, трахеабранхіяльныя і падаартальныя лімфатычныя вузлы. Паратрахеяльная клятчатка выдаляецца разам з вісцэральнай фасцыяй.

Аптымальны доступ уключае вертыкальную стэрнатамію або яе камбінацыю з пярэднебакавой торакатаміяй. Аперацыя завяршаецца гемастазам, дрэнаваннем шыі і міжсцення. Калі падчас умяшання выкрывалася плеўральная паражніна, для забеспячэння фізіялагічных значэнняў унутрыплеўральнага ціску усталяваецца асобны вакуум-дрэнаж.

Медулярны рак шчытападобнай залозы ўяўляе сабою перш за ўсё хірургічную праблему. Высокі адсотак (29,7%) лакальных і рэгіянарных рэцыдываў захворвання не пакідае сумненняў у неабходнасці выканання шырокіх аператыўных умяшанняў, уключаючых татальную тыроідэктамію ў спалучэнні з выдаленнем клятчаткі, лімфатычных вузлоў шыі і міжсцення.

Вынікі прадстаўленага даследавання паказваюць, што якасная лімфадэсекцыя дазваляе дасягнуць больш высокай выжывальнасці хворых, а, паколькі медулярныя карцыномы валодаюць нізкай адчувальнасцю да цытастатычнай і прамянёвай тэрапіі, агрэсіўная тактыка пры неспрыяльным спалучэнні прагнастычных прыкмет можа апынуцца істотным рэсурсам у дасягненні аптымальных зыходаў лячэння.

Літаратура

1. Schlumberger M., Carlomagno F., Baudin E. et al. // Nature Clin. Practice Endocrinology & Metabolism. 2008. Vol. 4, N 1. P. 22–32
2. Tisell L. E., Ahlman H. // Endocrine surgery. N.Y., 2004. P.141–155.
3. Moley J. F. // Textbook of endocrine surgery. Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo, 1997. P. 108–118.
4. Эйн К. Б. // Болезни щитовидной железы. М., 2000. С. 313–346.
5. Dotzenrath C., Goretzki P. E., Cupisti K. et al. // Langenbeck's Arch. Surg. 2001. Vol. 386. P. 47–52.

Таблиця 1. Распаўсюджванне пухліны

Стадыя	TNM UICC (2002 г.)	Колькасць хворых	
		абс.	%
I	T1N0M0	85	30,4
II	T2N0M0	39	13,9
III	T3N0M0	10	3,6
	T1-3N1aM0	20	7,1
IVa	T1-3N1bM0	90	32,1
IVb	T4bN0-1M0	20	7,1
IVc	T1-4bN0-1M1	12	4,3
Неўсталяваная	TxNxM0	4	1,4

Таблица 2. Виды аператыўных ўмяшанняў

Аператыўнае ўмяшанне	Колькасць хворых	
	абс.	%
Рэзекцыя (энуклеацыя карцыномы)	17	6,1
Гемітыроідэктамія	22	7,9
Гемітыроідэктамія ў спалучэнні з цэнтральнай лімфадысекцыяй	7	2,5
Гемітыроідэктамія, цэнтральная і аднабаковая латэральная лімфадысекцыя	2	0,7
Субтатальная рэзекцыя шчытападобнай залозы	10	3,6
Субтатальная рэзекцыя шчытападобнай залозы і цэнтральная лімфадысекцыя	2	0,7
Субтатальная рэзекцыя шчытападобнай залозы, цэнтральная і медыясінальная лімфадысекцыя	1	0,3
Субтатальная рэзекцыя, цэнтральная лімфадысекцыя і аднабаковая латэральная шыйная дысекцыя	3	1,1 ⁱ
Татальная тыроідэктамія	17	6,1
Татальная тыроідэктамія з цэнтральнай лімфадысекцыяй	30	10,7
Татальная тыроідэктамія з цэнтральнай шыйнай і медыясінальнай лімфадысекцыяй	1	0,3
Татальная тыроідэктамія з цэнтральнай і аднабаковай латэральнай шыйнай лімфадысекцыяй	30	10,7 ⁱⁱ
Татальная тыроідэктамія з цэнтральнай, аднабаковай латэральнай шыйнай і медыясінальнай лімфадысекцыяй	1	0,3
Татальная тыроідэктамія з цэнтральнай і двухбаковай шыйнай латэральнай лімфадысекцыяй	98	35,0 ⁱⁱⁱ
Татальная тыроідэктамія з цэнтральнай, двухбаковай шыйнай і медыясінальнай лімфадысекцыяй	29	10,3
Аператыўныя ўмяшанні не выконваліся	10	3,6

Заўвага: ⁱ – адно няпоўнае выдаленне лімфатычных вузлоў; ⁱⁱ – у 6 выпадках макраскапічная рэзідуальная пухліна на трахеі ці страваводзе; ⁱⁱⁱ – у 5 хворых рэзідуальныя пухліны на трахеі, страваводзе ці ў міжсценні.

Т а б л і ц а 3. Прыкметы для статыстычнага аналізу

<i>Незалежныя фактары</i>
<p>Пол (мужчынскі або жаночы). Узрост, гадоў. Памер пухліны ў найбольшым вымярэнні, мм. Інвазіўны патэнцыял пухліны (інтра- або экстратыроідны рак). Характар росту пухліны (салітарны або шматфокусны). Характар росту пухліны (інвазіўны, экспансіўны, апазіцыйны). Спадарожны фонавы працэс (аўтаімунны тырэяідыт, вузлавы валляк, фалікулярная адэнома, папілярны рак, С-клетачная гіперплазія). Наяўнасць капсулы пухліннага вузла (ёсць або няма). Інвазія капсулы пухліны (няма, мікраінвазія, шырокая інвазія). Катэгорыі TNM (T1, T2, T3, T4; N0, N1a, N1b; M0, M1). Першая аперацыя на шчытападобнай залозе (татальная тыроідэктамія, субтатальная рэзекцыя, гемітыроідэктамія або рэзекцыя долі). Аперацыя на лімфатычных вузлах (толькі цэнтральная лімфадэсекцыя, аднабакавая латэральная або двухбакавая латэральная лімфадэсекцыя, медыясцінальная лімфадэсекцыя). Характар аперацыі (радыкальны, няпоўнае выдаленне). Лакалізацыя пухліны (левая доля, правая доля, перашыяк, абедзве долі шчытападобнай залозы). Клінічныя праявы (няма або ёсць: пухлінны вузел на шыі, шыйны дыскамфорт, асіпласць голасу, задышка, дыррэя, агульныя праявы). Ад'ювантная хіміятэрапія (не праводзілася, праводзілася (колькасць курсаў)). Ад'ювантная прамянёвая тэрапія (не праводзілася, праводзілася (велічыня сумарнай засвоенай дозы)).</p>
<i>Залежныя фактары</i>
<p>Прагрэсаванне раку шчытападобнай залозы (няма або ёсць). Працягласць жыцця (ад даты звароту ў цэнтр), мес. Працягласць часу да прагрэсавання захворавання (ад даты звароту ў цэнтр), мес.</p>

Таблиця 4. Варьянты генералізацыі медулярнага раку

Від прагрэсавання	Колькасць выпадкаў	Латэнтны перыяд, мес.
Метаастазы ў лімфатычных вузлах шыі	28	0,0 – 120,3
Рэцыдыў у рэштках тканкі шчытападобнай залозы	10*	0,0 – 185,3
Метаастазы ў лімфатычных вузлах шыі і ў цягліцах шыі	5	1,6 – 182,8
Рэцыдыў у рэштках тканкі шчытападобнай залозы, метаастазы ў лімфатычных вузлах шыі	5	0,0 – 48,0
Метаастазы ў лімфатычных вузлах, цягліцах шыі, рэцыдыў у рэштках тканкі шчытападобнай залозы	4	4,0 – 241,5
Метаастазы ў лёгкіх	6	0,0 – 94,2
Метаастазы ў лёгкіх і касцях	5	0,0 – 91,4
Метаастазы ў касцях	3	9,9 – 99,3
Метаастазы ў касцях і печані	1	9,5 – 13,3
Метаастазы ў печані	1	13,3 – 14,0
Метаастазы ў печані і забрушынных лімфатычных вузлах	1	34,0
Метаастазы ў лёгкіх і лімфатычных вузлах шыі	7	4,9 – 131,6
Метаастазы ў печані і лімфатычных вузлах шыі	6	0,0 – 79,0
Метаастазы ў лёгкіх, рэцыдыў у ложы выдаленай шчытападобнай залозы або ў рэштках тканкі шчытападобнай залозы	5	0,0 – 32,3
Метаастазы ў лёгкіх, лімфатычных вузлах шыі і ЦНС	2	39,0 – 60,4
Метаастазы ў касцях і лімфатычных вузлах шыі	3	1,8 – 126,7
Метаастазы ў печані, лімфатычных вузлах шыі і рэцыдыў у рэштках тканкі шчытападобнай залозы	2	2,0 – 65,6
Метаастазы ў лёгкіх, касцях і лімфатычных вузлах шыі	1	0,0 – 98,8
Метаастазы ў лёгкіх, касцях і рэцыдыў у рэштках тканкі шчытападобнай залозы	1	0,0 – 47,3
Метаастазы ў лёгкіх, лімфатычных вузлах шыі і рэцыдыў у ложы выдаленай шчытападобнай залозы	1	20,0
Метаастазы ў касцях і рэцыдыў у ложы выдаленай шчытападобнай залозы	1	10,8 – 12,3
Метаастазы ў касцях, лімфатычных вузлах шыі і печані	1	0,0
Метаастазы ў касцях, лімфатычных вузлах шыі і метаастазы ў мяккай тканке шыі	1	24,8 – 52,8
Усяго	100	0,0 – 185,3

* Уключаны выпадкі нерэзектабельнага раку.

Т а б л і ц а 5. Назіраемая выжывальнасць хворых на медулярны рак

Пераменныя	Выжывальнасць, %		Значэнне P і Log rank (χ^2)
	5 гадоў	10 гадоў	
<i>Пол:</i> мужчынскі жаночы	62,9 79,8	42,0 59,5	$P=0,027$ (4,91)
<i>Узрост, гадоў:</i> ≤ 20 21–39,9 40–59,9 60–69,9 ≥ 70	65,6 87,2 79,4 68,5 –	35,2 79,6 62,1 30,8 –	$P_{1,2}=0,015$ (5,93); $P_{1,5}=0,007$ (7,24); $P_{2,4}=0,004$ (8,37); $P_{2,5}=0,000$ (42,13); $P_{3,4}=0,045$ (4,00); $P_{3,5}=0,000$ (48,32); $P_{4,5}=0,000$ (19,07)
<i>Памер пухліны, мм</i> < 10 11–20 21–30 31–40 ≥ 40	91,2 86,8 77,1 72,1 33,5	83,4 62,3 56,6 47,2 11,8	$P_{1,3}=0,004$ (8,48); $P_{1,4}=0,014$ (6,09) $P_{1,5}=0,0000$ (45,36); $P_{2,4}=0,014$ (6,09) $P_{2,5}=0,0000$ (49,43); $P_{3,5}=0,0000$ (3,50) $P_{4,5}=0,0003$ (13,18)
<i>Характар росту пухліны:</i> інтратыроідны экстратыроідны	89,7 30,4	74,1 8,3	$P=0,0000$ (128,20)
экспансіўны і апазіцыйны інвазіўны	93,3 64,7	71,5 37,2	$P=0,0000$ (24,10)
<i>Варыянт росту пухліны:</i> салітарны шматфокусны	76,3 64,7	58,3 25,7	$P=0,0042$ (8,20)
<i>Інвазія капсулы пухліны:</i> няма ёсць	100 83,6	100 37,2	$P=0,044$ (4,07)
мікраінвазія макраінвазія	94,1 60,9	– –	$P=0,025$ (5,05)
<i>Вузлавы валляк (фон):</i> ёсць няма	88,6 75,3	88,6 41,0	$P=0,033$ (4,55)
<i>Катэгорыя T (TNM):</i> T1 T2 T3 T4	92,7 90,8 45,2 14,8	75,5 83,3 12,6 0,0	$P_{T1-T3}=0,0000$ (70,82); $P_{T1-T4}=0,0000$ (95,97) $P_{T2-T3}=0,0000$ (2,30); $P_{T2-T4}=0,0000$ (65,85) $P_{T3-T4}=0,0317$ (4,62)
<i>Катэгорыя N (TNM):</i> N0 N1a N1b	93,1 85,2 51,5	77,4 85,2 24,0	$P_{N0-N1b}=0,0000$ (57,48) $P_{N1a-N1b}=0,0007$ (11,53)
<i>Стадыя хваробы:</i> I II III IVa IVb IVc	94,9 96,3 85,9 65,4 17,7 9,5	77,6 90,3 80,2 32,0 0,0 0,0	$P_{I-IVa}=0,0000$ (30,91); $P_{I-IVb}=0,0000$ (71,82) $P_{I-IVc}=0,0000$ (85,17); $P_{II-IVa}=0,0001$ (14,99) $P_{II-IVb}=0,0000$ (41,74); $P_{II-IVc}=0,0000$ (52,34) $P_{III-IVa}=0,0117$ (6,36); $P_{III-IVb}=0,0000$ (21,26) $P_{III-IVc}=0,0000$ (25,66); $P_{IVa-IVb}=0,0003$ (13,26) $P_{IVa-IVc}=0,0000$ (23,09)
<i>Рэгіянарнае распаўсюджванне:</i> іпілатэральнае білатэральнае	67,0 39,0	46,4 0,0	$P=0,0000$ (22,80)

Таблица 6. Выживальность при разных вариантах адъювантного лечения

Адъювантное лечение	Выживальность, %	
	5 годоў	10 годоў
<i>Прямьянёвая тэрапія</i>		
не выконвалася	75,5	61,0
выконвалася	74,7	49,1
<i>Хіміяпрамянёвая тэрапія:</i>		
не выконвалася	75,4	53,6
выконвалася	72,0	56,9

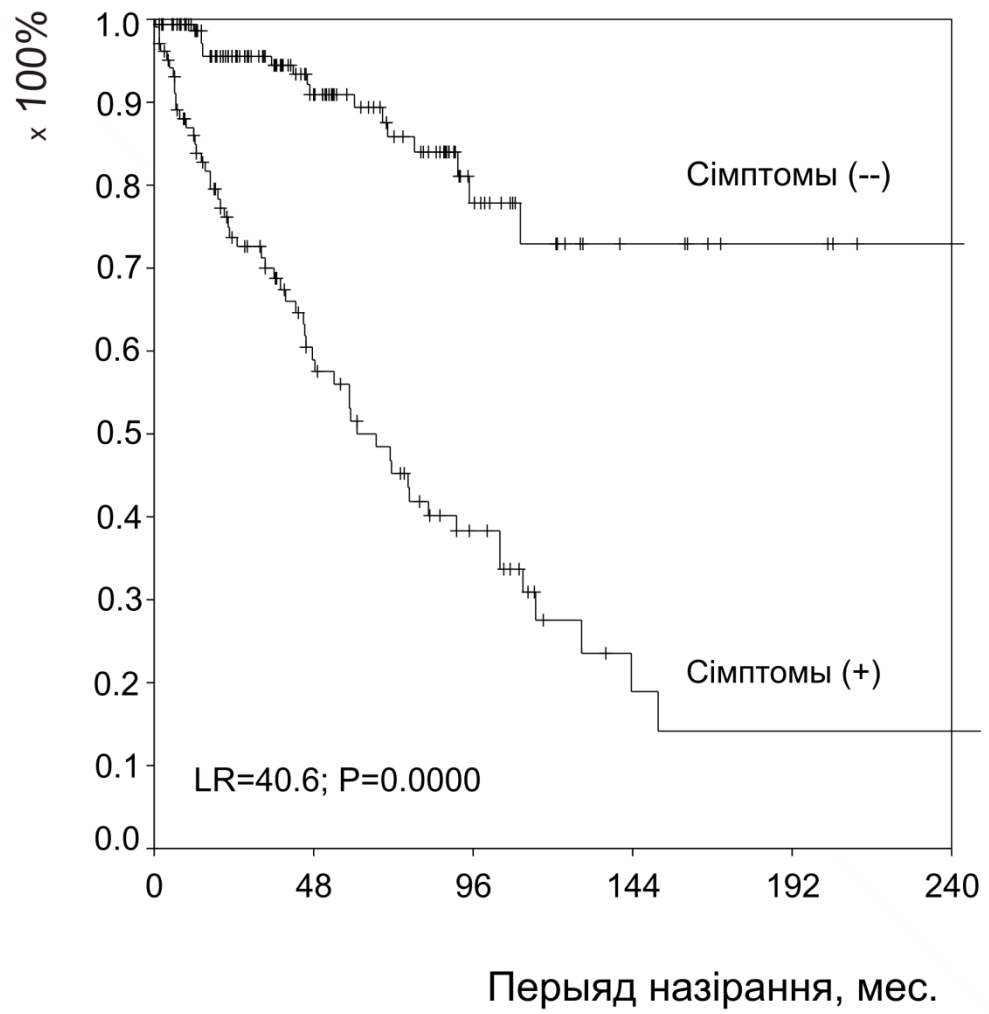
Таблица 7. Незалежные факторы, якія вызначаюць верагоднасць смяротнага зыходу ад прагрэсавання захворвання

Фактары	Каэфіцыент рэгрэсіі (В)	P	ОШ (95% ДІ)
Інтрацытоідны рост пухліны	-2,04	0,000	0,13 (0,05-0,48)
N0 або N1a	-1,85	0,001	0,16 (0,05-0,47)
Непальпаванае вузлавое новаўтварэнне на шыі	-1,62	0,000	0,20 (0,09-0,46)
Аб'ём аператыі без медыясінальнай лімфадэсекцыі	2,59	0,002	13,39 (2,55-70,25)
Аб'ём аператыі без лімфадэсекцыі II-VI узроўняў	1,58	0,010	4,88 (1,46-16,23)
Канстанта	-0,23	-	-

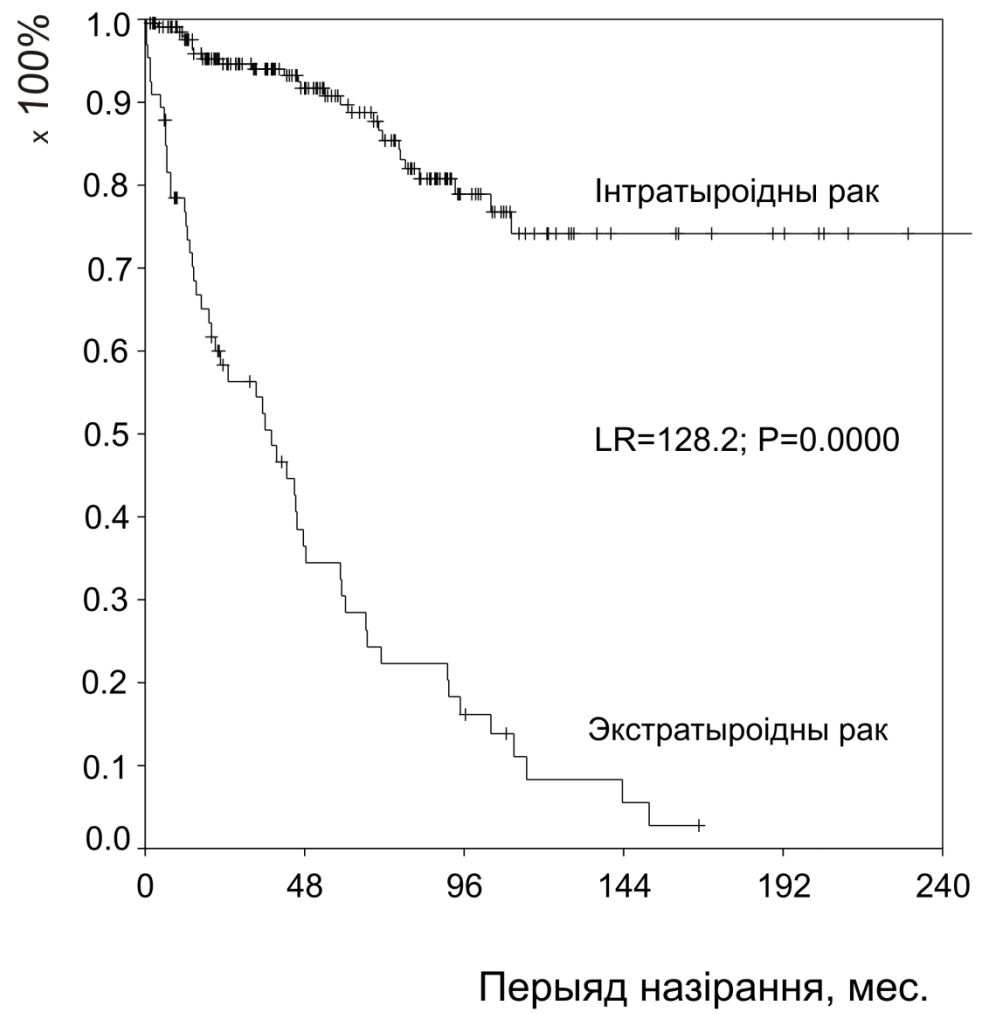
Таблица 8. Колькасць хворых у падкласах* з рознай верагоднасцю смяротнага зыходу

Стадыя	Клас 1 (нізкай рызыкі)				Клас 2 (высокай рызыкі)
	A (<1%)*	B (1-5%)	C (5-20%)	D (20-50%)	E (>50%)
I	2 (0,8%)	50 (20,7%)	19 (7,9%)	-	3 (1,2%)
II	-	26 (10,7%)	11 (4,5%)	-	1 (0,4%)
III	3 (1,2%)	17 (7,0%)	3 (1,2%)	-	4 (1,7%)
IVa	-	11 (4,5%)	10 (4,1%)	28 (11,6%)	33 (13,6%)
IVb	-	-	-	-	14 (5,8%)
IVc	-	-	2 (0,8%)	-	5 (2,1%)
Усяго	5 (2,1%)	104 (43,0%)	45 (18,6%)	28 (11,6%)	60 (24,8%)
Выживальнасць					
	5 годоў – 100%	10 годоў – 94,5%	10 годоў – 69,3%	10 годоў – 59,1%	10 годоў – 16,8%
Log rank (LR) і P					
LR _{BC} =3,82, P=0,050; LR _{BD} =4,57, P=0,032; LR _{BE} =55,27, P=0,000; LR _{CE} =26,00, P=0,000; LR _{DE} =11,62, P=0,001					

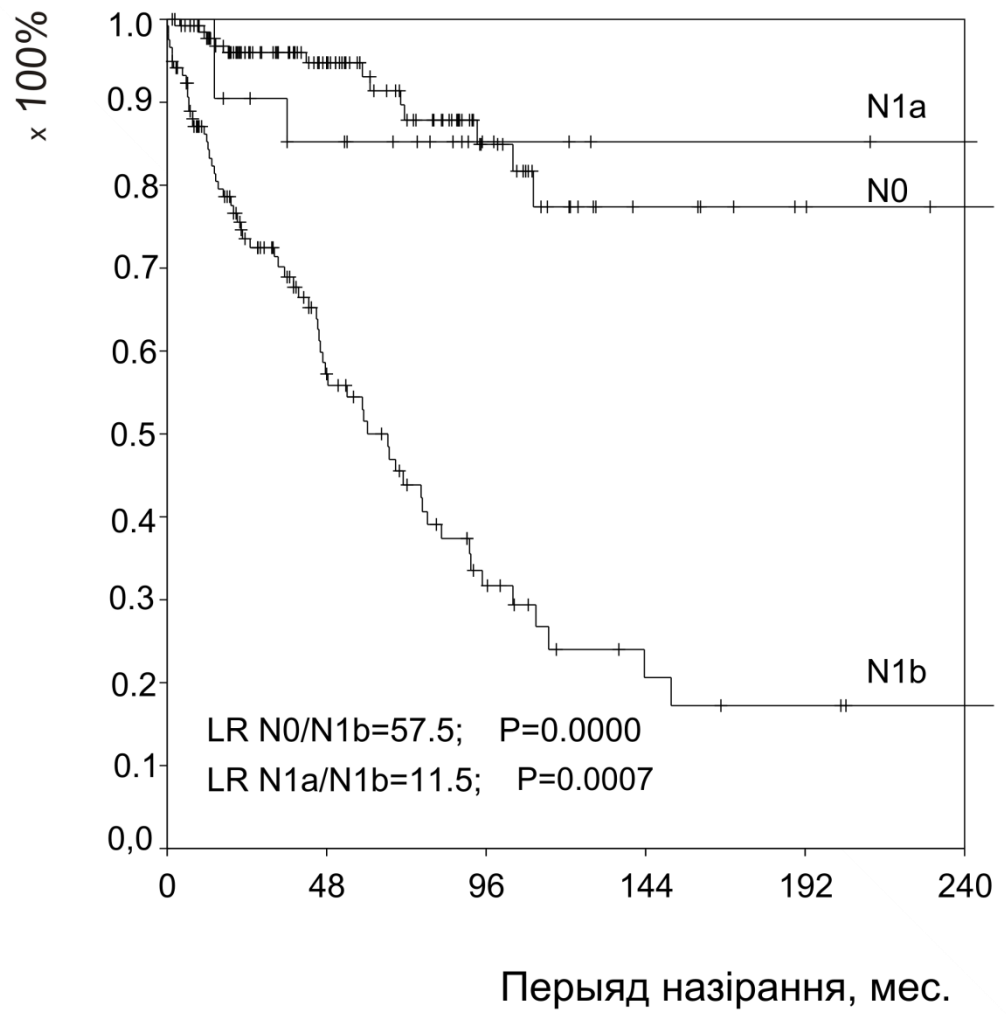
*Падклас вызначае верагоднасць смяротнага зыходу.



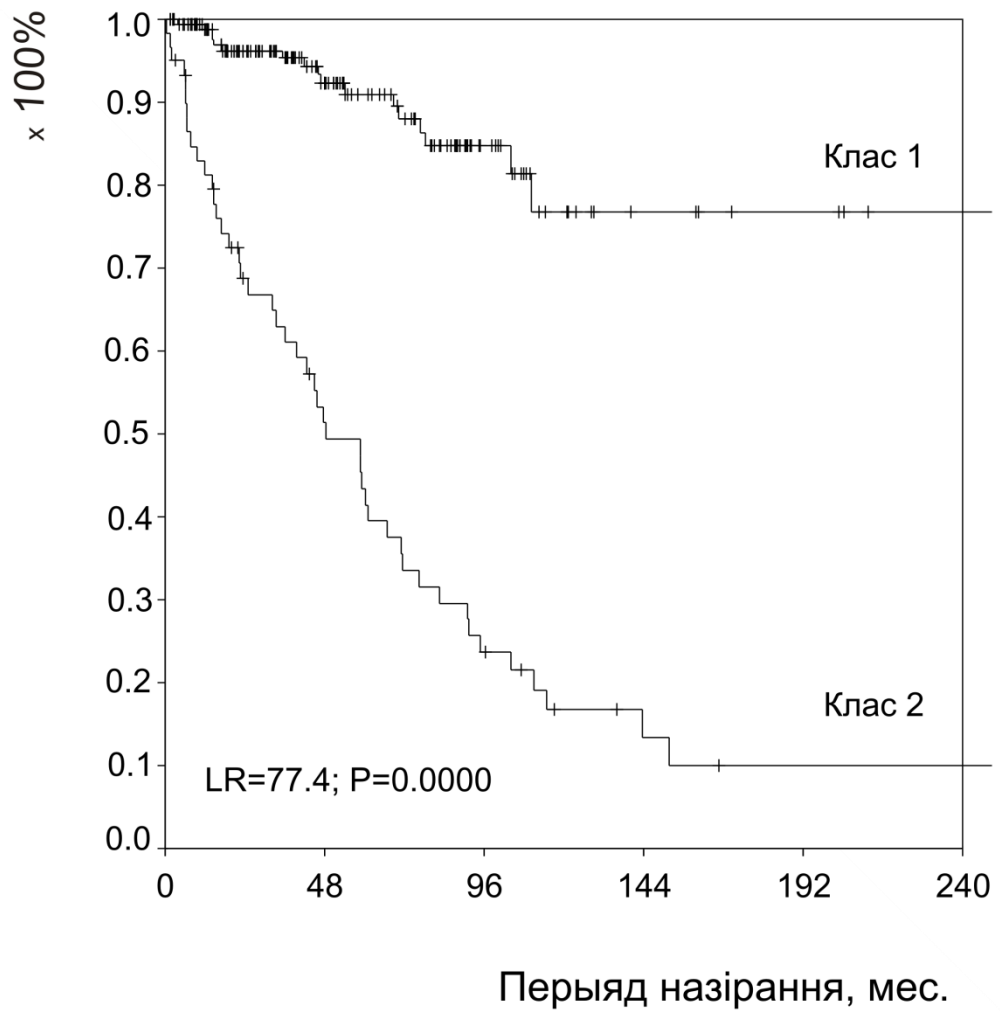
Мал.1.



Мал.2.



Мал.3.



Мал.4.

Мал. 1. Выжывальнасць хворых у залежнасці ад клінічных праяў

Мал. 2. Выжывальнасць і інвазіўны патэнцыял пухліны

Мал. 3. Выжывальнасць у залежнасці ад стану рэгіянарных вузлоў

Мал. 4. Працягласць жыцця хворых з нізкай (клас 1) і высокай (клас 2) рызыкай смяротнага зыходу

Демидчик Ю. Е., Демидчик Е. П., Колобухов А. Э., Гедревич З. Э., Фридман М. В., Барьяш В. В., Шепетько М. Н., Писаренко А. М., Маньковская С. В., Папок В. Е. **Современные возможности прогнозирования результатов лечения больных медуллярным раком щитовидной железы** // Весці НАН Беларусі. Сер мед. навук. 2008. № 4. С.

Проведен ретроспективный анализ 280 наблюдений медуллярного рака щитовидной железы в период с 1985 по 2006 г. Средний возраст больных составлял 49,8 года (от 12,4 до 78,3), мужчин было 84 (30,0%), женщин 196 (70,0%; соотношение 1,0:2,3). Выявленная 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 84,2; 74,0 и 53,9% соответственно. Моновариантным анализом установлена более высокая продолжительность жизни женщин, а выживаемость больных в возрасте старше 60 и моложе 20 лет была ниже, чем у лиц промежуточных возрастных групп. Показатели выживаемости ухудшались с увеличением размера опухоли, при экстратироидном распространении и многофокусном росте новообразования. Не выявлено статистически значимых отличий в продолжительности жизни при I, II и III стадиях медуллярного рака: 10 лет и более жили 77,6; 90,3 и 80,2% больных соответственно. Низкие показатели выживаемости были характерны для пациентов с IV стадией, а также для больных с метастатическим (особенно билатеральным) поражением лимфатических узлов уровней II–V. С помощью регрессионного анализа установлено, что вероятность смерти от медуллярного рака, зависит от исходного регионарного распространения опухоли, ее инвазивного потенциала и, кроме того, определяется характером оперативного вмешательства. Выполнение тотальной тиреоидэктомии, медиастинальной и шейной лимфодиссекции в большинстве случаев улучшает выживаемость больных. Стандартные адьювантные противоопухолевые воздействия не влияют на отдаленные результаты лечения.

Табл. 8. Ил. 4. Библиогр. – 6 назв.

*Yu. E. DEMIDCHIK^{1,2}, E. P. DEMIDCHIK^{1,2}, A. E. KOLOBUKHOV³,
Z. E. GEDREVICH^{2,3}, M. V. FRIDMAN^{2,3}, V. V. BARIASH^{1,2}, M. N. SHEPETKO^{1,2},
A. M. PASARENKO^{2,3}, S. V. MANKOVSKAYA^{2,4}, V. E. PAPOK^{1,2}*

STATE-OF-THE-ART CAPABILITY FOR PREDICTION OF TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH MEDULLARY THYROID CARCINOMAS

¹ Belarusian State Medical University, Minsk,

² Republican Centre for Thyroid tumors, Minsk,

³ Minsk City Hospital for Oncology, Belarus,

⁴ Institute of Physiology of NAS of Belarus

Summary

Within the period between 1985 and 2006 280 consecutive patients with proven medullary thyroid carcinoma were followed up. Calculated 3-, 5- and 10-year survival was 84.2, 74.0 and 53.9% respectively. Univariate analysis revealed that females had better survival as compared with males and the duration of life in the age group above 60 and younger than 20 was significantly worsened than in patients of the interim age group. Survival rates depended on tumor size, the invasive potential of carcinoma and its capacity to multifocal growth. No statistically significant difference was reached in Stage I, Stage II and Stage III patients. Low survival rates were obtained in patients with stage IV and in cases with positive neck lymph nodes. Regression analysis demonstrated the significant association of cause specific mortality with regional extent of carcinoma, its invasion into surrounding tissues and certain details of surgical procedure. Total thyroidectomy with simultaneous neck and mediastinal dissection can increase survival in the majority of patients. According to the data obtained the standard adjuvant therapy do not improves the survival rates.

Подпісы аўтараў артыкула

Ю.Я.Дзямідчык	Дата:	Подпіс:
Я.П.Дзямідчык	Дата:	Подпіс:
А.Э.Калабухаў	Дата:	Подпіс:
З.Э.Гедрэвіч	Дата:	Подпіс:
М.В.Фрыдман	Дата:	Подпіс:
В.В.Бар’яш	Дата:	Подпіс:
М.М.Шапецька	Дата:	Подпіс:
А.М.Пісарэнка	Дата:	Подпіс:
С.Ў.Манькоўская	Дата:	Подпіс:
В.Я.Папок	Дата:	Подпіс:

АДРАСЫ ДЛЯ КАНТАКТАЎ

Ю.Я.Дзямідчык

Адрас: 220025, г.Мінск, вул.Слабадская 117-83

☎ +375-172-902971

☎ +375-296-316411

E-mail: yu.demidchik@gmail.com

А.Э.Калабухаў

Адрас: 220020, г.Мінск, вул.Радужная 6-205

☎ +375-172-021116