

О.С. Ларін

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) традиційно вважається відносно сприятливою формою онкопатології людини, що призводить до смерті близько 4-5 хворих на 100 000 за рік. П'ятирічна виживаність у розвинутих країнах перевищує 95%, а 10-річна — 90%; загальний показник смертності (30-40-річне спостереження) за даної патології складає 12-15% [1-3].

Водночас слід враховувати, що ці дані стосуються найбільш поширених морфологічних форм РЩЗ — папілярного та фолікулярного раку, які охоплюють понад 90% усіх тиреоїдних злоякісних пухлин. Виживання за медулярного РЩЗ значно гірше — 80% для 5-річного терміну та 68% для 10-річного [4]. Ще менш оптимістичним є прогноз для хворих на низькодиференційований та анапластичний РЩЗ, для яких 5-річні показники виживання становлять 60% і 1-5% відповідно [5]. Навіть за папілярного та фолікулярного РЩЗ як найсприятливіших його форм добрих віддалених результатів можна очікувати лише за умов дотримання всіх вимог сучасних протоколів лікування та для пацієнтів низької групи ризику, який залежить від віку, поширеності пухлини, наявності віддалених метастазів [6, 7]. Для групи високого ризику (старші за 45 років, з інвазією пухлини до суміжних органів або віддаленими метастазами) показники 5-річного виживання складатимуть 72%, а 20-річного — 57% [8]. Дуже поганим прогностичним критерієм є наявність віддалених метастазів, які зменшують показник 5-річної виживаності хворих до 50%, хоча для дітей і підлітків із диференційованим РЩЗ віддалені результати є набагато кращими — за допомогою радіоактивного йоду виліковуються близько 80% пацієнтів цієї вікової групи [3, 9].

Іншою складовою оцінки віддалених результатів лікування є відсутність рецидивів захворювання, або так зване "безрецидивне виживан-

ня". Локальні або регіонарні (метастази у лімфатичних вузлах) рецидиви вимагають проведення повторних хірургічних втручань або ад'ювантної терапії, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів. Крім того, за даними S.I. Sherman (2000), 30% хворих із рецидивами диференційованого РЩЗ помирають протягом найближчих 5 років незалежно від отриманого лікування.

На жаль, існуюча система медичної реєстрації та моніторингу хворих на РЩЗ в Україні не дозволяє отримувати повну інформацію щодо результатів лікування кожного окремого пацієнта з РЩЗ. Тому більшість спеціалізованих клінік спираються на власні реєстри та бази даних. Складність збирання інформації про пацієнтів і бажання дещо прикрасити реальні показники подекуди викривлює об'єктивну статистику — більшість авторів вказують на 90-95% 5-10-річного виживання. З огляду на це дуже несподіваними виявляються офіційні дані з онкологічного реєстру України, які свідчать про 9% смертність серед хворих на РЩЗ лише впродовж 1-го року, а показник 5-річної виживаності складає лише 60% [10, 11].

Тому вельми актуальною залишається проблема об'єктивізації оцінки віддалених результатів лікування пацієнтів із РЩЗ, що дасть змогу проаналізувати головні причини небажаних наслідків хвороби.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Ми спробували провести детальний аналіз всіх доступних нам джерел інформації про хворих, які були прооперовані в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХТЕОТ) протягом 1996-2006 років, що дозволило б виділити групу пацієнтів із достеменно відомими результатами лікування з терміном спостереження щонайменше 2 роки.

Для цього було залучено первинні історії хвороби пацієнтів, комп'ютерну базу даних УНПЦЕХ-ТЕОТ, яка створювалася для наукової розробки окремих питань лікування РЩЗ, бази даних закладів, де проводилося лікування радіоактивним йодом і діагностичне сканування (Міська клінічна онкологічна лікарня м. Києва, Національний Інститут раку), а також результати обстеження пацієнтів шляхом їх активного виклику до клініки та письмового анкетування. Після зіставлення отриманих інформаційних джерел було виділено групи пацієнтів для подальшого аналізу.

Окремо аналізували випадки повторних операцій серед хворих на РЩЗ, більшу частину з яких було прооперовано перший раз в інших медичних закладах України. Оскільки УНПЦЕХ-ТЕОТ є республіканським провідним спеціалізованим закладом Міністерства охорони здоров'я України з ендокринної хірургії, клініка виступає референс-центром, до якого направляють пацієнтів зі складними випадками з усіх регіонів України. Це дає додаткову можливість оцінити характер основних помилок у лікувальній програмі та їх наслідки.

Всього за період 1996-2006 рр. в УНПЦЕХ-ТЕОТ було прооперовано 2097 хворих на РЩЗ (ми свідомо не включили до аналізу матеріал роботи клініки протягом 1995 року, коли почав лікувальну діяльність відділ ендокринної хірургії, через неможливість ревізії гістологічних препаратів РЩЗ, дослідження яких проводилося в іншому закладі, а також клінічний матеріал 2007-2008 рр. через недостатній період спостереження). Серед них було вперше проліковано 1797 пацієнтів, а решту склали хворі, яким проводилися повторні втручання після нерадикальних первинних операцій та операцій з приводу рецидивів пухлини у щитоподібній залозі (163 хворих — 7,8% від усіх операцій з приводу РЩЗ), а також операції на лімфатичних колекторах з приводу первинних або рецидивних метастазів (137 пацієнтів — 6,5%). Отже, загальний масив первинних випадків РЩЗ, для якого можливо було переглянути всі гістологічні препарати, результати первинної та наступних операцій, склав 1797 спостережень, на яких у подальшому ґрунтувався аналіз розподілу морфологічних форм раку та клініко-демографічний аналіз.

Близько третини пацієнтів (31%) періодично зверталися до клініки в амбулаторному порядку протягом наступних 3-11 років після от-

риманого хірургічного лікування. Реєстрація та аналіз даних обстеження цих хворих, а також тих, хто відгукнувся на активний письмовий виклик до клініки та згодом був обстежений за єдиним протоколом програми вивчення віддалених наслідків лікування, стали найбільш об'єктивною базою для подальшої обробки даних. Всього було охоплено об'єктивним дослідженням 1150 (64% від усіх) пацієнтів. Разом із тими, хто лише листувався з лікарями УНПЦЕХ-ТЕОТ і відповів на стандартизовані запитання спеціально розробленої анкети, кількість пацієнтів, щодо стану здоров'я яких у віддалений період після операції можливо зробити певний висновок, становить 1366 (76% від загальної кількості первинно прооперованих з приводу РЩЗ). На жаль, для решти 24% пацієнтів (431 особа) дані щодо віддалених результатів лікування не вдалося отримати через низку чинників (міграція населення та зміна адреси, відсутність бажання до співпраці через низьку культуру або загальний освітній рівень, постаріння та супутні захворювання, що могли спричинити інвалідність або смерть пацієнта, тощо). Такий "відсів" пацієнтів під час тривалих спостережень є закономірним. Так, у найвагомішому широкомасштабному дослідженні останніх десятиріч віддалених результатів лікування тиреоїдного раку (майже 54 000 хворих США за 1985-1995 рр.) не було отримано достатньої інформації щодо 17% пацієнтів [3], незважаючи на ретельне формування комп'ютерної мережі та національної бази даних.

Основними показниками оцінки стану пацієнтів, які отримали хірургічне або комбіноване лікування з приводу РЩЗ, були такі: 1) виживаність (5- і 10-річна); 2) число померлих від РЩЗ протягом періоду спостереження; 3) наявність місцевого рецидиву (локального або у регіонарних лімфатичних вузлах); 4) поява віддалених метастазів; 5) лише біохімічні (лабораторні показники тиреоглобуліну або кальцитоніну) ознаки рецидиву або персистенції хвороби без локалізації осередків пухлини. Окремо реєструвалися випадки повторних хірургічних втручань і курсів радіоїодтерапії. Усі випадки РЩЗ перед аналізом віддалених результатів було ревізовано досвідченим патоморфологом (у суперечних випадках — трьома фахівцями), рекласифіковано згідно з останньою, 6-ю редакцією TNM (2002) і розподілено по клінічних

стадіях згідно з рекомендаціями Міжнародного протиракового союзу [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Всього з 1366 пацієнтів, про яких ми одержали інформацію щодо їх стану та отриманого лікування до квітня-липня 2008 р., 233 хворих спостерігалися 10 і більше років, 579 пацієнтів — від 5 до 10 років і 554 пацієнти — від 2 до 5 років. Нижче наводимо загальну кількісну інформацію щодо пацієнтів, яких було прооперовано протягом 1996-2006 рр. (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, вибірка пацієнтів із відомими віддаленими результатами є відносно пропорційною за всі роки спостереження. Підсумовуючи кількість пацієнтів за окремі відрізки часу, ми отримали можливість оцінити 5-річні результати лікування у 812 (233+579; 59,4%) і 10-річні результати — у 233 (17,1%)

хворих. Середній термін спостереження на всю групу склав $5,9 \pm 2,2$ року (від 1,7 до 11,5 року).

Розподіл всіх первинних випадків раку за морфологічними формами наведено у таблиці 2. Сюди включено також відомості щодо гістологічної структури пухлин пацієнтів, які увійшли до групи з відомими віддаленими результатами.

З наведених у табл. 2 даних видно, що розподіл окремих морфологічних форм РЩЗ був однаковим в обох вибірках, що дозволяє робити висновки стосовно всього масиву даних. Слід зазначити, що випадки низькодиференційованого РЩЗ почали реєструвати окремо з 2004 р., а доти цю форму приєднували до анапластичного РЩЗ.

Співвідношення жінок і чоловіків також було сталим впродовж дослідження та між групами і складало приблизно 10:1, що дозволяє говорити про порівнянність груп (табл. 3).

Таблиця 1

Порічний розподіл випадків тиреоїдних операцій, операцій з приводу РЩЗ, первинних випадків РЩЗ і контрольованих віддалених результатів

| Роки | 96 | 97 | 98 | 99 | 00 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | Всього |
|------------------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Операції на ЩЗ, n | 602 | 765 | 621 | 598 | 560 | 784 | 791 | 800 | 855 | 871 | 913 | 8160 |
| Операції за РЩЗ, n | 78 | 105 | 152 | 125 | 126 | 214 | 236 | 240 | 254 | 251 | 316 | 2097 |
| Первинні випадки РЩЗ, n (%) | 60 (85) | 94 (79) | 126 (86) | 106 (75) | 104 (74) | 189 (76) | 186 (71) | 192 (77) | 216 (76) | 217 (77) | 307 (72) | 179 (86) |
| Наявні віддалені результати, n (%) | 51 (85) | 74 (79) | 108 (86) | 79 (75) | 77 (74) | 144 (76) | 132 (71) | 147 (77) | 165 (76) | 167 (77) | 222 (72) | 1366 (76) |

Таблиця 2

Структура РЩЗ серед пацієнтів із первинними випадками та з відомими віддаленими результатами

| Тип раку ЩЗ | Всього первинних випадків РЩЗ | | Серед осіб із відомими віддаленими результатами лікування РЩЗ | |
|------------------------|-------------------------------|------|---|------|
| | n | % | n | % |
| Папілярний | 1543 | 85,9 | 1163 | 85,1 |
| Фолікулярний | 168 | 9,3 | 124 | 9,1 |
| Медулярний | 62 | 3,5 | 59 | 4,3 |
| Анапластичний | 15 | 0,8 | 13 | 1,0 |
| Низькодиференційований | 9 | 0,5 | 7 | 0,5 |
| Всього | 1797 | 100 | 1366 | 100 |

Таблиця 3

Розподіл випадків РЦЗ залежно від статі

| Стать | Первинні випадки РЦЗ | | Віддалені результати | |
|--------------------|----------------------|-----|----------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Жінки | 1635 | 91 | 1247 | 91,3 |
| Чоловіки | 162 | 9 | 119 | 8,7 |
| Всього | 1797 | 100 | 1366 | 100 |
| Співвідношення ж/ч | 10/1 | | 10,4/1 | |

Аналізуючи віддалені результати лікування РЦЗ, ми не могли не враховувати вирішальну прогностичну роль морфологічної форми тиреоїдного раку та клінічної стадії процесу на момент початкового лікування. Адже недоцільно розглядати в одній групі відносно сприятливі форми РЦЗ (папілярний і фолікулярний рак) і вкрай агресивний анапластичний рак. Тому результати наводяться відповідно до морфологічної форми РЦЗ і його клінічної стадії.

У таблиці 4 наведено основні результати спостереження пацієнтів із папілярним РЦЗ.

Коментуючи результати аналізу віддалених результатів лікування папілярного РЦЗ, слід зазначити, що серед померлих за весь період спостереження не було пацієнтів, молодших від 45 років; усі випадки характеризувалися по-

ширеним регіонарним метастазуванням, інвазійним характером росту пухлини, наявністю (чи появою протягом перших 5 років) віддалених метастазів переважно у легенях, середостінні, кістках, печінці. Гістологічні висновки засвідчили солідно-трабекулярний або солідно-фолікулярний варіанти папілярного РЦЗ у 65% померлих. Більшість пацієнтів страждали також від супутньої серцево-судинної патології та інших захворювань, що вплинуло на загальний рівень виживаності та менший порівняно з розрахунковими показниками виживаності за 5 і 10 років рівень смертності від РЦЗ (31 померлий безпосередньо від раку та 36 всіх померлих осіб). У середньому половина хворих із віддаленими метастазами померли протягом 5-7 років від встановлення діагнозу. Суттєво кращим

Таблиця 4

Віддалені результати лікування папілярного РЦЗ

| Стадії | Вживаність | | Смертність | | | Локальні рецидиви | | | Віддалені метастази |
|--------------------|---------------|---------------|--------------|-------------|--------------|-------------------|-----------------|---------------|---------------------|
| | 5 р. | 10 р. | 2-5р. | 6-10р. | 11-12р. | 2-4 р. | 5 р. | 10-12р. | весь період |
| I (55%) n=640 | 100% n=386 | 100% n=119 | 0 (з 640) | 0 з 298 | 0 (з 59) | 2% 13/640 | 3,6% 14/386 | 3,4% 4/119 | 0,8% 5/604 |
| II (14%) n=163 | 100% n=88 | 100% n=18 | 0 (з 163) | 0 з 68 | 1 (з 15) | 6,1% 10/163 | 9,0% 8/88 | 11,1% 2/18 | 1,8% 3/163 |
| III (28%) n=325 | 92% n=195 | 86% n=55 | 9 (з 325) | +4 з 137 | +2 (з 32) | 7,1% 23/325 | 11,3% 22/195 | 12,7% 7/55 | 6,8% 22/325 |
| IV (3%) n=35 | 52% n=21 | 17% n=6 | 10 (з 35) | +5 з 15 | н.д. | 100% 35/35 | 100% 21/21 | 100% 6/6 | 68,6% 24/35 |
| Всього: n=1163 | 97% 690 | 93% 198 | 19 1,6% | 9 1,7% | 3 2,8% | 81 6,9% | 65 9,4% | 19 9,6% | 54 4,6% |

є прогноз для пацієнтів молодшого віку, навіть із віддаленими метастазами.

Рецидиви папілярного РЩЗ локалізувалися переважно у регіонарних лімфатичних вузлах. Їх частота зростала зі збільшенням клінічної стадії з експоненційним приростом у IV стадії, де рецидиви реєструвалися у 100% випадків. Загалом для рецидиву папілярного раку характерними ознаками були такі: непроведення йод-терапії майже у половини (42%), нерадикальна первинна операція (менша від тиреоїдектомії) — у третині випадків (33%), невиконання дисекції шиї (67%). Рівень виживаності для осіб із IV стадією також різко зменшувався (52% і 17% для 5- і 10-річного терміну відповідно), залишаючись вельми високим взагалі (97% і 92%) та навіть для III стадії (92% і 87% відповідно).

Група фолікулярного РЩЗ налічувала набагато менше пацієнтів, а тому аналіз віддалених результатів не міг бути настільки ж детальним, як для папілярного РЩЗ. Результати аналізу наведено у таблиці 5.

Отже, аналіз віддалених результатів лікування фолікулярного РЩЗ свідчить про дещо більшу загальну агресивність цього виду злоякісних епітеліальних тиреоїдних пухлин. Загальна виживаність порівняно з папілярним РЩЗ менша — 93% і 90% за 5 і 10 років відповідно. Частіше за фолікулярного РЩЗ, як і у ви-

падку папілярного РЩЗ, помирали пацієнти віком понад 45 років із місцево поширеним раком або наявними віддаленими метастазами. Відсоток останніх загалом є вдвічі більшим, ніж серед пацієнтів із папілярним РЩЗ — 9,7% проти 4,6%. Звертає на себе увагу відсутність хворих із IV стадією РЩЗ, які б вижили після 10 років спостереження, але ж вибірка таких пацієнтів надто мала.

Близько 15-20% хворих із III стадією помирають протягом перших 5 років, причому не лише від віддалених метастазів, але й від місцевого поширення пухлини (1 помер від супутніх захворювань), на відміну від хворих, молодших за 45 років, які не помирали навіть за наявних віддалених метастазів протягом 10 років спостереження. Як і в групі папілярного РЩЗ, близько половини пацієнтів із віддаленими метастазами помирають у перші 5 років. Локалізація метастазів — легені та кістки.

Локо-регіональні рецидиви фолікулярного РЩЗ виникали переважно у ложі ЩЗ та відповідали місцево поширеним пухлинам (стадія III-IV), для яких радикальне видалення є проблематичним. Їх загальна частота була вдвічі меншою, ніж за папілярного РЩЗ, і не перевищувала 5% у загальній групі. Навіть пацієнти із IV стадією демонстрували 50% рівень місцевих рецидивів за 5 років (для папілярного раку — 100%).

Таблиця 5

Віддалені результати лікування фолікулярного РЩЗ

| Стадії | Вживаність | | Смертність | | Локальні рецидиви | | Віддалені метастази весь період |
|-------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------------|-------------|------------------------------------|
| | 5 р. | 10 р. | 2-5 р. | 6-10 р. | 5 р. | 10 р. | |
| I (41%) n=51 | 100% n=36 | 100% n=10 | 0 (з 51) | 0 (з 23) | 0% 0/36 | 0% 0/10 | 0% 0/51 |
| II (27%) n=33 | 100% n=18 | 100% n=6 | 0 (з 33) | 0 (з 13) | 0% 0/18 | 0% 0/6 | 3,3% 1/33 |
| III (24%) n=30 | 80% n=15 | 75% n=4 | 2 (з 15) | +1 (з 12) | 6,7% 1/15 | 0% 0/4 | 16,7% 5/30 |
| IV (8%) n=10 | 50% n=4 | 0% n=1 | 2 (з 4) | +1 (з 4) | 50% 2/4 | 100% 1/1 | 60% 6/10 |
| Всього: n=124 | 93% 73 | 90% 21 | 4 3,2% | 2 3,8% | 3 4,1% | 1 4,8% | 12 9,7% 124 |

У таблиці 6 наведено дані щодо тривалого спостереження пацієнтів із медулярним РЩЗ. Моніторинг цієї групи відрізнявся іншим підходом через високу ефективність біохімічного контролю одужання шляхом визначення кальцитоніну крові та відсутність ефективних методів ад'ювантної терапії (на відміну від папілярного та фолікулярного РЩЗ, де застосовується радіоїодтерапія), що доповнювали б хірургічне втручання. Тому поряд із традиційними показниками ми ввели показник біохімічного одужання або біохімічної персистенції хвороби (підвищений рівень кальцитоніну крові (КТ) без вірогідних осередків пухлини на шиї або метастазів).

Аналіз даних таблиці 6 беззаперечно вказує на суттєво менш сприятливий прогноз виживання та відсутності рецидивів для хворих на медулярний РЩЗ. Лише 2/3 пацієнтів доживають до 10 років після операції, хоча загальний 5-річний показник виживаності ліпший — 80%. Лише пацієнти з пухлинами Т1 без метастазів на момент встановлення діагнозу та після операції мають високі шанси одужання. Лише 40% хворих із II стадією демонструють нормалізацію рівня КТ після операції, водночас майже всі пацієнти з III і IV стадіями залишаються з ознаками персистенції хвороби або рецидиву за даними цього гормонального тесту.

Локальні рецидиви — це на 90% метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів — є основною причиною незадовільних результатів і персистенції захворювання. Вони трапляються з високою частотою не лише у пацієнтів із III-IV стадією (до 75%), але й у хворих із II стадією (до 33% за 10 років) і вимагають виконання повторних, часом неодноразових, хірургічних втручань у вигляді дисекцій шиї різного обсягу (загалом щонайменше у 1/3 хворих).

Метастазування до інших органів (головним чином до легень, кісток, печінки, середостіння) розвивається приблизно в 1/3 хворих, складаючи головну причину їх смерті. Водночас навіть із віддаленими метастазами половина пацієнтів живуть 5-10 років. Отже, смертність від медулярного раку приблизно вчетверо менша, ніж смертність від папілярного та фолікулярного РЩЗ.

Характерно, що чоловіки частіше хворіють на медулярний РЩЗ, ніж на РЩЗ фолікулярного походження — співвідношення жінки:чоловіки складає 4:1 проти 10:1.

Аналіз віддалених результатів лікування хворих із низькодиференційованим (7 випадків) та анапластичним (13 випадків) РЩЗ у період 1996-2006 роки ускладнюється малою кількістю спостережень, наявністю в усіх пацієнтів IV клінічної стадії та переважно похилим їх віком. Як

Таблиця 6

Віддалені результати лікування медулярного РЩЗ

| Стадії | Виживаність | | Смертність | | Локальні рецидиви | | Віддалені метастази | | Біохімічне одужання (N≥КТ) |
|-------------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------------|--------------|---------------------|---------------|----------------------------|
| | 5 р. | 10 р. | 2-5 р. | 6-10 р. | 5 р. | 10 р. | весь період | 5 р. | |
| I (17%) n=51 | 100% n=7 | 100% n=0 | 0 (з 10) | 0 (з 5) | | 0% 0/7 | 0% 0/2 | 0% 0/51 | |
| II (27%) n=33 | 100% n=18 | 100% n=6 | 0 (з 33) | 0 (з 13) | | 0% 0/18 | 0% 0/6 | 3,3% 1/33 | |
| III (24%) n=30 | 80% n=15 | 75% n=4 | 2 (з 15) | +1 (з 12) | | 6,7% 1/15 | 0% 0/4 | 16,7% 5/30 | |
| IV (8%) n=10 | 50% n=4 | 0% n=1 | 2 (з 4) | +1 (з 4) | | 50% 2/4 | 100% 1/1 | 60% 6/10 | |
| Всього: n=124 | 93% 73 | 90% 21 | 4 3,2% | 2 3,8% | | 3 4,1% | 1 4,8% | 12 9,7% | |

уже зазначалося, пацієнтів із низькодиференційованим РЩЗ почали виділяти в окрему групу з 2004 року, тому спостереження охоплюють лише 2-4-річний термін після операції. Переважали жінки — 5:2. Вік хворих коливався від 49 до 74 років. На момент встановлення діагнозу були наявні регіонарні метастази та місцеве розповсюдження пухлини з руйнуванням гортанного нерва, хрящів гортані та трахеї. Радикальну операцію виконано лише у 2 випадках. Лікування радіоактивним йодом проведено у 5 хворих, у 2 — зовнішнє рентгенівське опромінення шиї. З 7 хворих померли троє, живуть більше року четверо (13-29 місяців), причому всі — з ознаками рецидиву або персистенції захворювання, у 2 наявні віддалені метастази у легенях і середостінні.

Всі 13 хворих з анапластичним раком були старші за 45 років, переважали чоловіки (9:4). Всі пацієнти померли протягом першого року після операції. Операція мала паліативний характер у 7 (трахеостомія, біопсія). Умовно радикальні втручання виконано у 4 пацієнтів. Їм проводилася променева терапія в післяопераційному періоді. У 2 хворих здійснювали лише біопсію лімфатичних вузлів. Причиною смерті була генералізація процесу зі значним метастазуванням та обструкція дихальних шляхів.

Додаткову інформацію щодо причин розвитку рецидивів РЩЗ ми отримали після аналізу повторних хірургічних втручань у пацієнтів, прооперованих в інших медичних закладах різних регіонів України. Результати аналізу 132 повторних операцій (8,9% із 1485 первинних втручань) свідчать про переважну (але відносно меншу порівняно з первинними операціями) частку папілярного РЩЗ серед цієї групи хворих, а також непропорційно велику частку медулярного РЩЗ. Так, серед повторно оперованих 65% випадків склали пацієнти з папілярним раком, 21% — із фолікулярним (вдвічі більше, ніж серед первинних втручань, але 80% операцій виконувалися для забезпечення остаточної тиреоїдектомії, а не з приводу рецидиву), 13% — із медулярним (втричі більше, ніж серед первинних втручань) і 1% — із анапластичним РЩЗ.

У 44% випадків (58 хворих) операція виконувалася для забезпечення належного радикалізму і створення умов для подальшої радіойодтерапії та моніторингу. У цих випадках не було ознак рецидиву або метастазів, а патогістоло-

гічне дослідження виявило лише нормальну тиреоїдну тканину та лімфатичні вузли без метастазів.

Для решти 74 пацієнтів повторна операція мала також лікувальний, а не лише профілактичний характер. Було видалено резидуальну або рецидивну пухлину у залишковій частині щитоподібної залози у 33 випадках (25%) і метастази у лімфатичних вузлах колекторів шиї — у 41 випадку (31%). Метастази папілярного раку було виявлено у 31 з 86 хворих (36%); метастази медулярного раку — у 10 з 17 пацієнтів (59%). У жодному випадку не було зареєстровано рецидивних регіонарних метастазів після операцій з приводу пухлин T1. Більша частина випадків регіонарних рецидивів (57%) спостерігалась у пацієнтів, які мали первинну пухлину T4. Усі випадки рецидивів у регіонарних лімфатичних вузлах шиї після видалення первинної пухлини, яка на момент першої операції не мала метастазів (N0), зареєстровано у пацієнтів, старших за 45 років, із пухлиною T4. Це ще раз підтверджує необхідність виконання профілактичних дисекцій шиї у пацієнтів із місцево поширеними формами РЩЗ.

Звертає на себе увагу з'ясований на даному матеріалі факт, що локальний рецидив (у 80% — у залишеній протилежній частці) траплявся приблизно з рівною частотою після видалення пухлин T2, T3 і T4, що пов'язано з мультифокальністю первинної пухлини та недостатнім обсягом першої операції на щитоподібній залозі. В 1 випадку рецидив виник навіть після видалення папілярної мікрокарциноми без регіонарних метастазів, що свідчить про менше значення стадії первинної пухлини для прогнозу локального рецидиву, ніж виконання ретельної тотальної тиреоїдектомії за екстрафасціальною методикою.

Для пацієнтів із фолікулярним раком операція мала переважно профілактичний характер для забезпечення подальшого комбінованого лікування та моніторингу, але у 4 хворих (14%) було видалено резидуальну та рецидивну пухлину, а у 2 пацієнтів (7%) — метастази у лімфатичних вузлах шиї.

Найпомітнішою ознакою даної групи пацієнтів було неадекватне первинне хірургічне втручання — гемітиреоїдектомія або резекція однієї чи обох часток щитоподібної залози без проведення дисекції лімфатичних колекторів шиї. Такі

нерадикальні операції не лише не виліковували остаточно хворих у більшості випадків, але й створювали серйозні труднощі для виконання повторного радикального хірургічного втручання. Порушення анатомії шиї ускладнює видалення залишкової тиреоїдної тканини та проведення належної дисекції лімфатичних колекторів, створює небезпеку пошкодження гортанних нервів і прищитоподібних залоз. Ситуація ускладнювалася ще й тим, що великий відсоток пацієнтів (10,6% — 14 осіб) на момент повторного втручання вже мали парез гортані внаслідок хірургічної травми нерва, в тому числі 4 випадки білатерального парезу (!).

Отже, аналіз повторних втручань з приводу РЩЗ дозволяє зробити висновок, що головною причиною виникнення рецидиву або необхідності повторної операції навіть за відсутності переконливих свідчень на користь рецидиву РЩЗ, безумовно, є неадекватність первинної операції, її невідповідність вимогам онкологічного радикалізму, що ускладнює подальше комбіноване лікування.

ВИСНОВКИ

1. У цілому РЩЗ демонструє високий рівень 10-річної виживаності (92%) із загальною смертністю менше від 5% за середній період спостереження $5,9 \pm 2,2$ р. (від 1,7 до 11,5 р.), але віддалені результати суттєво відрізняються для різних морфологічних форм тиреоїдного раку.
2. Найсприятливішим є прогноз для папілярного раку (5- і 10-річна виживаність — 97% і 93% відповідно), за якого найгірші показники виживаності мають пацієнти віком понад 45 років зі значним регіонарним або віддаленим метастазуванням — лише 52% і 17% відповідно.
3. Хворі з фолікулярним раком мають сприятливий прогноз (93% і 90% виживаність у загальній групі за 5 і 10 років), за винятком випадків місцевого поширення або віддалених метастазів у пацієнтів віком понад 45 років (близько 1/3 випадків), що призводить до різкого зниження відповідних показників виживаності для III і IV клінічних стадій до 80-75% і 50% і менше.
4. Пацієнти з медулярним РЩЗ мають гарні шанси (до 100% виживаності) на одужання за виявлення пухлини на ранніх стадіях (I та II), водночас наявність метастазів у латеральних колекторах шиї або місцеве поширення пухлини призводять до тривалої персистенції хвороби, частих місцевих рецидивів, появи віддалених метастазів і поступової генералізації процесу. Виживаність за таких умов зменшується вдвічі (до 50% і менше).
5. Пацієнти з низькодиференційованим РЩЗ, хоча і демонструють певну відповідь на хірургічне та комбіноване лікування (57% живуть 1-2 роки), але залишаються разом із хворими на анапластичний рак найбільш прогностично несприятливою групою у суцільній когорті РЩЗ. Жоден хворий із анапластичним РЩЗ не вижив навіть впродовж 1 року.
6. Адекватна за радикальністю первинна хірургічна операція є однією з головних складових загального успіху в лікуванні випадків РЩЗ, які не є занедбаними на момент встановлення діагнозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2001. — Vol.86, №4. — P. 1447-1463.
2. Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R., et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989 // Surgery. — 1993. — Vol.114. — P. 1050-1058.
3. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 // Cancer. — 1998. — P. 2638-48.
4. Cupisti K., Wolf A., Raffel A. et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. // Ann Surg. — 2007. — Vol. 246, №5. — P. 815-821.
5. Sanders Jr.E.M., LiVolsi V.A., Brierley J., Shin J., Randolph G. W. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer // World J Surg. — 2007. — Vol.31. — P. 934-945.
6. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer (The ATA Guidelines taskforce: Cooper D.S.,

- Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Sherman S.I., Tuttle R.M.) // *Thyroid*. — 2006. — Vol. 16, №2.
7. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium (Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Wiersinga W. and the European Thyroid Cancer Taskforce) // *European J Endocrinology*. — 2006. — Vol. 154, Issue 6. — P. 787-803.
 8. Shaha A.: TNM Classification of Thyroid Carcinoma // *World J Surg*. — 2007. — Vol. 31. — P. 879-887.
 9. Sherman S.I. The management of metastatic differentiated thyroid carcinoma // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. — 2000. — V.1, №3. — P. 165-171.
 10. Гульчій М.В. Сучасні тенденції формування раку щитоподібної залози у населення України та ефективність його лікування // *Вісник наукових досліджень*. — 2005. — №1. — С. 161-165.
 11. Горбенко В.Н., Гулак Л.О., Федоренко З.П., Винник Ю.А. Рак щитовидной железы в Украине (1989-2004 гг.) // *Международный эндокринологический журнал*. — 2007. — №2(8). — С.34-38.
 12. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 6th ed Sobin LH, Wittekind Ch., eds. NY: Wiley; 2002.

РЕЗЮМЕ

Отдаленные результаты хирургического лечения рака щитовидной железы

А.С. Ларин

В работе детально проанализированы 5- и 10-летние отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения 1366 (76%) из 1797 первичных пациентов с раком щитовидной железы, которые были прооперированы в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии с 1996 по 2006 годы. Показатели выживаемости, смерти от рака, числа рецидивов и отдаленных метастазов были рассчитаны для каждой из морфологических форм тиреоидного рака и отдельно для каж-

дой клинической стадии. Показаны хорошие совокупные результаты выживаемости (92% за 10 лет) при наиболее распространенных папиллярном и фолликулярном раке. При реже встречающемся (4% всех случаев) медуллярном раке показатели намного хуже — 80% и 67% для 5- и 10-летнего периодов. Крайне неблагоприятным является прогноз для низкодифференцированного и недифференцированного (анапластического) рака: более года не выжил ни один больной с анапластическим раком. Последние две формы опухоли составляют 1,5% всех случаев рака щитовидной железы, в то время как папиллярный и фолликулярный раки составляют 85% и 9% соответственно.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

SUMMARY

Long-term outcomes after surgical treatment of thyroid cancer

O. Larin

In the article the 5 and 10 years results of surgical treatment of 1366 (76%) from 1797 primary cases of thyroid cancer have been analyzed. All patients were operated within 1996-2006 years in Ukrainian scientific and practical center of endocrine surgery. Indices of survival, cancer specific mortality, rate of relapses and distant metastases were calculated separately for each morphologic form of thyroid carcinoma and for each clinical stage of patients. Despite good overall 10-years survival (92%) contributed by favorable outcomes of the most common papillary and follicular thyroid carcinoma, corresponding indices for less common (4% of all cases) medullary carcinoma are much worse (80% and 67% at 5 and 10 years after operation). Poor differentiated and particularly undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer demonstrated extremely unfavorable prognosis with no survival beyond 1 year after operation for anaplastic tumor. These both morphologic forms comprise 1.5% of all cases of thyroid cancer whereas papillary and follicular carcinomas comprise 85% and 9% correspondingly.

Key words: thyroid cancer, surgery, long-term outcomes.

Дата надходження до редакції 05.04.08 р.