

Ю.М. Стернюк, М.А. Огорчак, Б. Нідерле*

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

**Університетська хірургічна клініка, Відень (Австрія)*

ВСТУП

Стандартом радикального хірургічного лікування диференційованого раку щитоподібної залози (РЩЗ) вважається екстрафасціальна тиреоїдектомія та, за виявлення регіонарних метастазів, фасціальна-футлярна дисекція, орієнтована на лімфатичні колектори (I-VI) [1, 3, 4] або басейни лімфатичного метастазування [8, 9]. Проте щодо показань до лімфаденектомії та їх обсягу наразі точаться дискусії.

Особливості лімфогенного метастазування РЩЗ дозволяють критично оцінити наявні підходи та розробити оптимальні концепції радикального хірургічного лікування диференційованого РЩЗ [6, 9].

Мета роботи – поліпшити безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих на диференційовані форми РЩЗ шляхом створення оптимальної тактики хірургічного лікування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Стан хворих оцінювали за результатами клінічних обстежень з урахуванням результатів сонографічних, радіонуклідних і гормональних досліджень. Характер процесу у ЩЗ і лімфатичних вузлах визначали за допомогою стандартного цитологічного аналізу біоптатів, отриманих шляхом ТАПБ. Субопераційні експрес-гістологічні дослідження проводили на заморожених зрізах. Остаточний діагноз і стадію процесу встановлювали на підставі гістологічного дослідження операційного матеріалу.

Для виявлення метастазів, рецидиву РЩЗ і досягнення абляції проводили радіоізотопну скінтиграфію з ^{131}I . Для вирішення основного завдання – вивчення ефективності радикальної тактики хірургічного лікування – обстежено 159 хворих на диференційовані форми РЩЗ. Пацієнти отримували лікування у ЛДОРЛДЦ, Львівській обласній клінічній лікарні та Університетській хірургічній клініці м. Відня у період 1985-2004 рр.

Статистичний аналіз результатів здійснювали з використанням методів описової статистики, інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів), методів аналізу виживання (методу Каплана-Мейєра і логрангового критерію), порівняння даних за критерієм χ^2 Пірсона та точним критерієм Фішера. Довірчі інтервали для часток розраховували за формулою Вілсона. Для оцінки відносних ризиків у ході аналізу виживання застосовано регресію Кокса. Для всіх статистичних методів, крім критерію Шапіро-Уїлка, за рівень значущості приймали 0,05 [2]. Для розрахунків використовували програми MS Excel та SPSS 13.0.

Радикальна тактика хірургічного лікування РЩЗ. За основу побудови радикальної тактики взято результати досліджень лімфогенного метастазування РЩЗ, у т.ч. власні, та відомості про особливості будови ЩЗ, що сприяють поширенню пухлинного процесу [5-9]. Основними з них є широке розгалуження системи лімфатичних судин ЩЗ із наявністю численних анастомозів, класифікація регіонарних лімфатичних вузлів за басейнами, згідно з якою правомочним є принцип "один метастатичний лімфатичний вузол – дисекція цілого басейну" та інформативність біоптату центральноюгулярної ділянки лімфатичних вузлів для корекції показань щодо дисекції латеральних басейнів.

Хірургічна тактика лікування диференційованих форм РЩЗ. Радикальна тактика хірургічного лікування диференційованих форм РЩЗ із діагнозом, встановленим перед операцією, передбачала проведення екстрафасціальної тиреоїдектомії, виконаної моноблочно з дисекцією лімфатичних вузлів центрального басейну, двобічною діагностичною лімфаденектомією та футлярно-фасціальними (системними) лімфаденектоміями, виконаними на підставі інформації про уражені лімфатичні вузли.

В усіх випадках із солітарними вузлами, підозрілими на пухлину (але остаточно морфоло-

гічно не верифікованими), ми проводили гемітиреоїдектомію. З технічних міркувань ще перед гемітиреоїдектомією проводили центральну дисекцію шиї на боці ураження.

Незалежно від результату передопераційного цитологічного дослідження кожне хірургічне втручання включало субопераційне експрес-морфологічне дослідження тканин, що видаляються. Подальшу тактику визначали залежно від отриманого результату. За сумнівного результату субопераційного дослідження подальшу хірургічну тактику визначали за результатами остаточного гістологічного дослідження.

Хірургічна тактика після субопераційного підтвердження диференційованої форми РЩЗ. У випадках субопераційного морфологічного підтвердження диференційованої форми РЩЗ виконували тиреоїдектомію, центральну дисекцію шиї та діагностичну лімфаденектомію незалежно від гістологічного типу пухлини. За умови позитивного результату діагностичної лімфаденектомії втручання доповнювали на ураженому боці дисекцією латерального басейну.

Хірургічна тактика після верифікації диференційованої форми РЩЗ шляхом остаточного гістологічного дослідження. У випадку встановлення діагнозу диференційованого РЩЗ лише після остаточного гістологічного дослідження видаленого препарату незалежно від віку пацієнта та розмірів пухлини ми намагались у найкоротший термін провести повторну операцію (остаточну тиреоїдектомію) в поєднанні з адекватною лімфаденектомією. За неможливості виконання повторної операції впродовж 8-10 днів її проводили у термін 6 тижнів – 3 місяці. Винятки, за яких ми утримувались від остаточної тиреоїдектомії, складали папілярні мікрокарциноми (pT1, <1,0 см), діагноз яких було встановлено лише після остаточного гістологічного дослідження видаленого препарату у молодих (до 45 років) пацієнтів, за відсутності ураження лімфатичного апарату, інвазії та мультифокального росту.

Лікування хворих на диференційовані форми РЩЗ включало хірургічне втручання, радіоїодабляцію та наступну супресивну гормонотерапію.

Результати застосування радикальної тактики хірургічного лікування оцінено у порівнянні з результатами, отриманими у 149 пацієнтів із диференційованими формами РЩЗ, (група Д1), яких лікували традиційними методами.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Група Д2. Серед 159 хворих на диференційовані форми РЩЗ було 140 жінок і 19 чоловіків, співвідношення за статтю 7,4. Вік хворих складав 15-68 років, середній – $39 \pm 2,3$ року. І стадію процесу мали 86 (54,1%) пацієнтів, II стадію – 21 (13,2%), III – 38 (23,9%) і IV – 14 (8,8%) хворих. Папілярний рак діагностовано у 126 (79,2%) хворих, фолікулярний – у 33 (20,8%). У групі було 69 (43,4%) пацієнтів із метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. Віддалені метастази в 11 (6,9%) пацієнтів виявлено головним чином у кістках і легенях. За час спостереження померли 8 осіб, із них троє (1,9%) – впродовж 5 років. Усі померлі мали вік понад 45 років.

Підгрупа Д2.1. Із групи Д2 (159 пацієнтів) виділено 111 осіб, в яких радикальне хірургічне лікування було проведено під час першої операції (ТЕ+ЛАЕ одномоментна).

Підгрупа Д2.2. У 41 пацієнта початково було виконано гемітиреоїдектомію з іпсилатеральною центральною дисекцією шиї, і лише після остаточного гістологічного підтвердження діагнозу проведено остаточну тиреоїдектомію.

Підгрупа Д2.3. У семи пацієнтів операцію обмежено обсягом гемітиреоїдектомії.

Детальніше досліджено 111 хворих (підгрупа Д2.1, ТЕ+ЛАЕ одномоментна) з диференційованими формами РЩЗ. У цій підгрупі було 17 чоловіків (15,3%) і 94 жінки (84,7%). Середній вік пацієнтів склав $39,2 \pm 3,9$ року. Хворих віком до 45 років було 63 (56,8%) і понад 45 років – 48 (43,2%). У цій підгрупі було 54 (48,6%) пацієнти з метастатичними ураженнями регіонарних лімфатичних вузлів, із них 33 (29,7%) мали метастази у межах латеральних басейнів.

У підгрупі Д2.1 виділено окремо 91 пацієнта з папілярним РЩЗ (ПРЩЗ) через те, що основну масу лімфатичних метастазів (96,3%) виявлено саме серед цих пацієнтів.

Отже, у 111 пацієнтів (підгрупа Д2.1), діагноз раку ЩЗ у яких було встановлено перед операцією цитологічно, застосовано радикальну хірургічну тактику. Радикальність тактики полягала у тому, що одразу приступали до виконання тиреоїдектомії. У процесі мобілізації залози моноблочно проводили дисекцію центрального басейну. На цьому етапі також проводили двобічну діагностичну лімфаденектомію, і біоптат підлягав терміновому дослідженню. Двобічну діагностичну лімфаденектомію проводили в усіх випадках, тобто навіть у пацієнтів із попе-

редньо встановленим ураженням лімфатичного апарату латеральних басейнів. У 31 пацієнта результат діагностичної лімфаденектомії виявив метастази у центральнуюгулярній ділянці, що згідно з концепцією діагностичної лімфаденектомії зобов'язувало до проведення дисекції відповідного латерального басейну [5]. У підгрупі Д2.1 було два пацієнти з локалізацією пухлини у зоні перешийка, якій властиво своєрідне лімфогенне метастазування, що розглядається як виняток з цієї концепції [5]. Ці пацієнти мали метастази у латеральному басейні. Тому дисекцію латеральних басейнів застосовано у 33 хворих. Відповідно до розробленої тактики комірцевоподібний розтин шкіри за Кохером U-подібно продовжували до кута нижньої щелепи та проводили дисекцію відповідного боку. Остаточне гістологічне дослідження виявило метастази у межах латерального басейну, що відповідає II-V рівням. Отже, у досліджуваній підгрупі Д2.1 (111 пацієнтів) ураження латерального басейну мало місце у 33 пацієнтів, позитивний результат діагностичної лімфаденектомії відзначено у 31. Тобто відомості про поширене ураження латерального басейну збігаються з результатом діагностичної лімфаденектомії у 93,93% випадків. Отриманий показник у досліджуваній групі практично збігається з попередніми "теоретичними" розрахунками, на підставі яких сформульовано концепцію радикальної тактики хірургічного лікування [5]. У решти пацієнтів цієї групи розріз U-подібно не продовжували і лімфатичну дисекцію не поширювали на весь латеральний басейн.

Серед 33 латеральних дисекцій із гістологічним виявленням метастазів у лімфатичних вузлах 32 виконано за ПРЩЗ та 1 – за фолікулярного раку ЩЗ (ФРЩЗ). У двох пацієнтів із метастазами у лімфатичних вузлах середостіння виконано в одному випадку трансцервікальну, в другому – трансстернальну лімфаденектомію з гістологічними підтвердженнями метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

Ефективність хірургічного лікування оцінювали за часткою рецидивів, що виникли по операції. Цей критерій визнано оптимальним з огляду на досить сприятливий прогноз для більшості пацієнтів із диференційованими формами РЩЗ і дуже високе загальне виживання.

За час спостереження в групі Д2 виникло 6 (3,8%) локальних регіонарних рецидивів (табл. 1). Усі рецидиви виникли в групі з ПРЩЗ категорії N1 і були рецидивами в лімфатичних вузлах. Час виникнення рецидивів – у межах від 2 до 5 років по операції. Перші 5 рецидивів діагностовано на другому році спостереження по операції, шостий – на п'ятому. П'ять пацієнтів, у яких рецидиви виникли на другому році та мали незначні розміри, отримали радіойодтерапію. Шостого пацієнта з рецидивом на п'ятому році спостереження прооперовано. У досліджуваній групі Д2 загальне 5-річне виживання склало 98,1%, 5-річне безрецидивне – 96,2%.

У підгрупі Д2.1 виникло 3 локальних регіонарних рецидиви, що становить 2,7% (табл. 1). Показник 5-річного виживання хворих на РЩЗ склав 98,2%, 5-річного безрецидивного – 97,3%.

У підгрупі з ПРЩЗ (Д2.1.П, 91 пацієнт) було 3 рецидиви (3,3%); показник 5-річного виживання – 98,9%, 5-річного безрецидивного – 96,7%.

У процесі спостереження у 3 (7,3%) із 41 пацієнта підгрупи Д2.2, яким операцію проводили у два етапи і завершували у різні терміни остаточною тиреоїдектомією, розвинулись локальні регіонарні рецидиви (табл. 1).

Порівняння частки локальних регіонарних рецидивів у пацієнтів, яким застосовано радикальну хірургічну тактику лікування під час повторної операції (остаточної тиреоїдектомії), з цим показником у пацієнтів, яким застосовано радикальну хірургічну тактику лікування під час першої операції, свідчить на користь операції в один етап (7,3% проти 2,7%).

У нашому дослідженні серед 7 пацієнтів, яким

Таблиця 1

Локальні регіонарні рецидиви раку щитоподібної залози в групі Д2

Хірургічне втручання	Кількість рецидивів	
	п	%
Д2.1 (ТЕ+ЛАЕ одномоментна) (n=111)	3	2,7±1,5
Д2.2 (остаточна ТЕ+ЛАЕ) (n=41)	3	7,3±4,0
Д2.3 (геміТЕ) (n=7)	–	–
Всього	6	3,8±1,5

виконували гемітиреоїдектомію (табл. 1), що її не доповнювали остаточною тиреоїдектомією, рецидив не виник у жодного.

Як контроль взято результати лікування 149 хворих на диференційовані форми РЩЗ, яких лікували в ЛДОРЛДЦ і Львівській обласній клінічній лікарні протягом 1985-1994 рр. (група Д1). Лікування складалось із хірургічного втручання, радіойодабляції (у пацієнтів, яким виконували тиреоїдектомію) та наступної супресивної гормонотерапії. Цю групу склали 131 жінка (87,9%) і 18 чоловіків (12,1%), співвідношення – 7,3. Вік хворих складав 18-71 рік, середній – $39 \pm 2,1$ року.

Результати статистичного аналізу основних показників засвідчили, що у вихідному стані групи Д1 і Д2 статистично істотно не відрізнялися за такими прогностичними критеріями: стать ($p=0,889$), вік ($p=0,958$), гістологічна будова РЩЗ ($p=0,996$), категорія пухлини Т ($p=0,181$), наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів N ($p=0,971$). Це дозволило констатувати вихідну однорідність цих груп. Проте для хірургічного лікування хворих у групі Д1 не було загальноприйнятого стандарту, і пацієнтам цієї групи виконували операції різного обсягу, що не дозволяло проводити коректне порівняння. Тому ми виділили підгрупу Д1.1 (71 особа), пацієнтам якої виконано операції того ж обсягу, що й хворим підгрупи Д2.1. Різниця полягала лише у хірургічній тактиці. У вихідному стані підгруп Д1.1 і Д2.1 статистично істотно не відрізнялися за такими прогностичними критеріями: стать ($p=0,744$), вік ($p=0,929$), гістологічна будова РЩЗ ($p=0,452$), категорія пухлини Т ($p=0,992$), наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів N ($p=0,295$). Це дозволило констатувати вихідну однорідність цих підгруп.

У межах підгрупи Д1.1 за час спостереження розвинулося 10 (14,1%) локальних регіонарних рецидивів.

Аналіз виживання у групах хворих на диференційовані форми РЩЗ із терміном спостереження 5 років виконано за допомогою методу Каплана-Мейєра (побудова кривих виживання у кожній групі). Порівняння кривих виживання у групах виконано за допомогою логрангового та інших критеріїв (узагальненого критерію Вілкоксона та критерію Тарона-Варе) із рівнем значущості 0,05.

Результати аналізу свідчать, що загальне 5-річне виживання за 5 років спостереження у підгрупах Д1.1 і Д2.1 істотно не відрізняється, а

показник безрецидивного виживання за 5 років спостереження у підгрупі Д2.1 був на 11,38% ($p=0,004$) ліпшим, ніж у підгрупі Д1.1 (рис. 1).

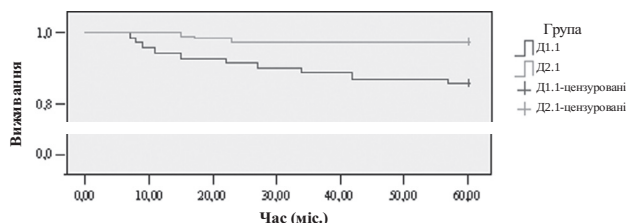


Рис. 1. Криві безрецидивного виживання за 5 років спостереження у підгрупах Д1.1 і Д2.1.

У межах підгрупи Д1.1 також було виділено пацієнтів із ПРЩЗ – Д1.1.П (62 особи). Серед цих пацієнтів виникло 9 (14,5%) регіонарних рецидивів. У вихідному стані підгрупи Д1.1.П і Д2.1.П статистично істотно не відрізнялися за такими прогностичними критеріями: стать ($p=0,919$), вік ($p=0,908$), категорія пухлини Т ($p=0,563$), наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів N ($p=0,455$). Це дозволило констатувати вихідну однорідність цих груп.

Порівняння кривих безрецидивного виживання серед пацієнтів із ПРЩЗ (Д1.1.П і Д2.1.П, рис. 2) свідчить, що безрецидивне виживання за 5 років спостереження в групі Д2.1.П було на 11,22% ($p=0,011$) ліпшим, ніж у групі Д1.1.П.

Окремо проаналізовано вплив прогностичного чинника – клініко-морфологічних особливостей папілярного РЩЗ на виникнення рецидивів.

Проаналізовано 16 випадків рецидивів ПРЩЗ, які виникли у підгрупах Д1.1 і Д2.1. Усі випадки розподілили на дві групи ризику на підставі критеріїв, запропонованих Cady et al. [7], відомих як класифікація AMES. Згідно з цією класифікацією, до групи низького ризику увійшли 9 (56,3%) хворих, до групи високого ризику – 7 (47,3%). Отримані результати свідчать про можливість розвитку рецидиву не лише у

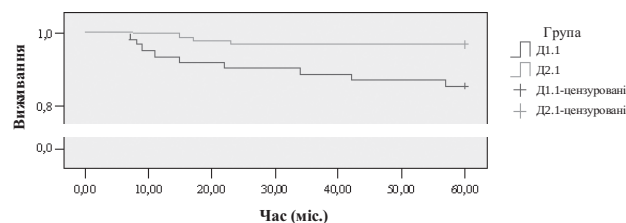


Рис. 2. Криві безрецидивного виживання за 5 років спостереження серед пацієнтів із папілярним раком щитоподібної залози (Д1.1.П і Д2.1.П).

пацієнтів групи високого ризику, але й у хворих із прогностично низьким ризиком.

Отже, отримано ще один доказ на користь застосування саме радикальної хірургічної тактики лікування хворих на РЩЗ.

ВИСНОВКИ

1. В основу концепції запропонованої радикальної хірургічної тактики лікування хворих на диференційовані форми РЩЗ покладено клінічні особливості регіонарного метастазування РЩЗ. Суть її полягає у проведенні тиреоїдектомії моноблочно з дисекцією центрального басейну, діагностичної лімфаденектомії та дисекції інших басейнів на підставі інформації про наявність метастатичних уражень.

2. Застосування запропонованої радикальної хірургічної тактики лікування приводить до поліпшення 5-річного безрецидивного виживання у порівнюваних групах хворих на диференційовані форми раку на 11,38% ($p=0,004$) і у хворих на папілярний рак – на 11,22% ($p=0,011$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Комисаренко И.В. Хирургическое лечение рака щитовидной железы: 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС / И.В. Комиссаренко, С.И. Рыбаков, А.И. Коваленко // *Эндокринология*. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 119-121.
2. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
3. Ларін О. С. Щодо відповідності тактики лікування раку щитоподібної залози в Україні до європейського консенсусу 2006 року / О.С. Ларін, С.М. Черенько, М.Б. Горобейко // *Матеріали першого українсько-російського симпозиуму з ендокринної хірургії з міжнародною участю "Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии"* м. Київ (13-14 жовтня). – 2006. – С. 8-9.
4. Романчишен А.Ф. Щитовидная железа. Терминология и классификация заболеваний щитовидной железы / А.Ф. Романчишен, А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. – Питер, 2004. – С. 96-102.
5. Стернюк Ю.М. Будова лімфатичної системи та особливості лімфогенного метастазування раку щитоподібної залози / Ю.М. Стернюк // *Онкологія*. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 382-386.
6. Стернюк Ю.М. Лімфаденектомія при раку щитоподібної залози / Ю.М. Стернюк // *Acta medica Leopoliensia*. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 85-95.
7. Cady B. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma / B. Cady, R. Rossi // – *Surgery*. – 1988. – № 104. – P. 947.
8. Dralle H. Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom / H. Dralle, O. Gimm // *Chirurg*. – 1996. – Vol. 67. – S. 806.
9. Gimm O. Lymphadenektomie beim Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenkarzinom / O. Gimm, H. Dralle // *Chirurg*. – 2007. – № 78. – S. 182-193.

РЕЗЮМЕ

Особенности хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы

Ю.М. Стернюк, М.А. Огорчак, Б. Ниедэрле

Предложена оптимальная тактика радикального хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ). В ее основу положены особенности регионарного метастазирования РЩЖ – распространение лимфогенных метастазов по бассейнам и взаимосвязь между наличием метастазов в центральноюгулярной области и распространенным метастатическим поражением латерального бассейна. Радикальная тактика хирургического лечения заключалась в проведении тиреоидэктомии моноблочно с диссекцией центрального бассейна, диагностической лимфаденэктомии и диссекции других бассейнов на основании информации о наличии метастатического поражения. Применение такой тактики лечения у 159 больных с дифференцированным РЩЖ привело к улучшению 5-летнего безрецидивного выживания в сравниваемых группах больных с дифференцированными формами РЩЖ на 11,38% ($p=0,004$) и больных с папиллярным РЩЖ – на 11,22% ($p=0,011$).

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, рецидив рака, радикальная тактика хирургического лечения.

SUMMARY

The peculiarities of the surgical treatment of the differentiated thyroid cancer

Yu. Sterniuk, M. Ogorchak, B. Niederle

The optimal tactics of the radical surgical treatment of the differentiated thyroid cancer was proposed. It was based on the peculiarities of the regional lymphatic spread of the thyroid cancer according to which the thyroidectomy with en bloc central lymph nodes dissection is performed with diagnostic lymphadenectomy and dissection of other regions due to the metastatic involvement. The use of this surgical tactics improves the 5-year recurrence survival rate on 11.38% ($p=0,004$), and in the case of the papillary cancer on 11.22% ($p=0,011$).

Key words: differentiated thyroid cancer, cancer recurrence, surgical treatment.

Дата надходження до редакції 16.05.2011 р.