

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ РАДИКАЛЬНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МЕДУЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ВИКОНАННІ ПЕРШОЇ ТА ПОВТОРНОЇ ОПЕРАЦІЙ

Ю.М. Стернюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра онкології і радіології (зав. - проф. Т.Г. Фецич)

Реферат

Мета. Праця присвячена результатам хірургічного лікування медулярного раку щитоподібної залози.

Матеріал і методи. У Львівському онкологічному центрі у період від 1995 до 2010 рр. перебували на лікуванні 117 хворих на медулярний рак щитоподібної залози. Радикальну тактику лікування (за першої або комплекуючої операції) було застосовано 83 пацієнтам. У групі "М1" (34 пацієнти) радикальну хірургічну тактику (тироїдектомію та дисекцію центрального, обох латеральних та середостінного басейнів лімфогенного метастазування) застосовано при виконанні першої операції, у групі "М2" (42 пацієнти) - при повторних. Групи "М1" і "М2" були однорідними за ведучими прогностичними ознаками. Різниця полягала лише у терміні застосування радикальної тактики.

Результати й обговорення. Застосування радикальної тактики при виконанні першого хірургічного втручання призвело до покращення 5-річного загального виживання на 29,4% ($p=0,024$) та 5-річного безрецидивного виживання на 45,6% ($p=0,000$) у порівнянні із операціями, де цю тактику застосовували при виконанні повторних операцій.

Висновок. Поділ лікувальних та профілактичних дисекцій майже порівно слугує і надалі предметом наукової дискусії про доцільність застосування т.зв. профілактичної лімфаденектомії, зокрема, середостіння.

Ключові слова: медулярний рак щитоподібної залози, радикальна тактика хірургічного лікування, загальне виживання, безрецидивне виживання

Abstract

RESULTS OF CURATIVE SURGERY FOR PRIMARY AND RECURRENT MEDULLARY THYROID CANCER

Y. M. STERNYUK

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. This study was performed to identify strategies to improve the results of surgical treatment for medullary thyroid cancer patients.

Methods. 117 medullary thyroid cancer patients were cured at Lviv Regional Oncologic Center from 1996 - 2010. Surgery with curative intent (during primary or repeat surgery) was performed for 83 patients. Curative surgery (thyroidectomy and dissection of central, both lateral, and mediastinal fields of cancer dissemination) was used as primary surgery in the M1 group (34 patients). In the M2 group (42 patients), curative surgery was performed only

as a second procedure. The main prognostic characteristics were similar in the two groups, but they differed in therapeutic approach.

Discussion. Radical surgery as the initial treatment for medullary cancer increases the 5-year survival 29.41% ($p=0.024$), and the 5-year disease-free survival 45.66% compared with the same surgery in cases of resurgery.

Conclusions. The use of curative and prophylactic lymphatic dissections is reviewed to determine the value of prophylactic lymphatic dissection, particularly mediastinal.

Key words: thyroid medullary cancer, radical surgery, overall survival, recurrence-free survival

Вступ

Стандартом радикального хірургічного лікування раку щитоподібної залози (РЩЗ) вважається екстрафасційна тироїдектомія та, за виявлення регіонарних метастазів, лімфаденектомія, яка орієнтована на лімфатичні колектори (I-VI) [1] або басейни лімфогенного метастазування [2, 7]. Водночас, коли цілу низку питань щодо лікування диференційованих РЩЗ практично вирішено, лікування медулярного РЩЗ (МРЩЗ) містить низку не вирішених аспектів. Практично одним радикальним методом лікування МРЩЗ є хірургічний. Тому вибір адекватного обсягу операції й моменту його застосування є вирішальним [2, 4, 6]. Значна частина європейських хірургів схиляються до думки, що стандартом хірургічного лікування МРЩЗ повинна бути тироїдектомія та дисекція усіх чотирьох басейнів лімфогенного метастазування. Таку тактику окреслюють як радикальну [5, 6]. Проте, частина авторів віддають перевагу лімфаденектоміям меншого обсягу [1, 4]. Вирішальне значення для прогнозу за МРЩЗ має характер саме першого операційного втручання [6].

Матеріал і методи

За період від 1995 до 2010 рр. у Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі 83 пацієнтів оперовано з приводу МРЩЗ. Жінок було 45, чоловіків - 38. Середній вік пацієнтів становив $29,4 \pm 5,1$ рр.

I стадія - у 15 хворих, II стадія - у 6, III стадія - у 25, IV стадія - у 37 пацієнтів. Усі випадки МРЦЗ були спорадичними. Ураження лімфатичних вузлів виявлено у 62 пацієнтів, віддалені метастази - у 7. За час спостереження помер 51 пацієнт.

У групі із 83 хворих на МРЦЗ до 34 пацієнтів (група "М1") застосовано радикальну хірургічну тактику при виконанні першої операції. У решти 49 пацієнтів радикальна тактика застосовано лише при повторних хірургічних втручаннях після скерування цих хворих у клініки. Причина такого зволікання пов'язана у більшій кількості випадків із неточністю діагнозу або відсутністю належного досвіду виконання операцій такого обсягу в інших клініках. У подальшому 7 пацієнтам не проводили досліджень. Тому, у групу "М2" увійшло лише 42 пацієнти, у яких радикальну хірургічну тактику застосовано при виконанні повторної операції.

У вихідному стані групи "М1" і "М2" статистично істотно не відрізнялися за наступними прогностичними показниками: стать ($p=0,893$), категорія пухлини Т ($p=0,938$) та наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів N ($p=0,287$). Це дозволяло констатувати вихідну однорідність цих груп, щодо згаданих параметрів. За результатами порівняння групи "М1" та "М2" за віком, вони мали статистично істотні відмінності. Однак, клінічно ці відмінності були неістотними і не могли вплинути на результати дослідження.

Результати й обговорення

Особливості поділу метастаз у лімфатичних вузлах пацієнтів хворих на МРЦЗ досліджено у 68 осіб. Висліди наведено у табл. 1. Для клініки МРЦЗ характерною є значна кількість метастаз у лімфатичних вузлах: центральний басейн - 53%; іпсилатеральний шийний - 44%; контрлатеральний шийний - 18%; медіастинальний - 18%. Кількість метастатичних лімфовузлів зростає паралельно зі збільшенням розмірів пухлини (категорія Т). Лімфогенне метастазування набирає розповсюдженого характеру, захоплюючи практично усі басейни лімфогенного метастазування.

Вельми корисним для оцінки лімфогенних метастазів за МРЦЗ було визначення передопераційного рівня кальцитоніну. У досліджуваній групі тільки у двох пацієнтів стадії рТ1N0M0 ба-

зальний і стимульований рівні кальцитоніну не перевищували рівень норми. У решти випадків базальний рівень кальцитоніну був у межах 100-195 пкг/мл, середній вміст - $149,0 \pm 4,3$ пкг/мл.

Із 34 пацієнтів групи "М1" ураження лімфатичних вузлів було у 26. Із них у 8 пацієнтів метастази у лімфатичні вузли локалізувалися виключно у центральному басейні. У інших 18 пацієнтів вони локалізувалися ще й у латеральних та середостінному басейнах. Беручи до уваги, що латеральну дисекцію у якості стандарту хірургічного лікування проводили у всіх 34 хворих групи "М1", впливає, що у 18 пацієнтів латеральна дисекція носила лікувальний характер, у решти 16 пацієнтів вона була лише профілактичною. Такий поділ за своїм характером латеральних дисекцій - майже порівно - слугує предметом наукової дискусії про доцільність застосування т.зв. профілактичної лімфаденектомії, тобто обов'язкового проведення латеральної дисекції у всіх випадках операцій з приводу МРЦЗ [6]. Ще більше дискусійним є доцільність проведення профілактичної дисекції середостіння [5, 6]. У межах власних спостережень до дисекції середостіння приступали лише за наявності конкретних вказівок на наявність метастаз у лімфатичних вузлах середостіння. У групі "М1" виконано 6 середостінних лімфаденектомій. У 4 пацієнтів це була трансцервікальна, у 2 - трансстернальна середостінна лімфаденектомія. У групі "М2" було виконано 11 дисекцій середостіння.

У 34 пацієнтів групи "М1", яким радикальну хірургічну тактику застосовано при виконанні першої операції, загальне 5-річне виживання становило $79,4 \pm 6,9\%$. У 22 ($64,7 \pm 8,2\%$) пацієнтів рівень кальцитоніну після стимуляції пентагастрином за час 5-річного спостереження не визначався або був у межах норми (5-річне безрецидивне виживання). У 4 ($11,8 \pm 5,5\%$) пацієнтів згаданої групи рівень кальцитоніну був у межах 18-28 пкг/мл, хоча морфологічного субстрату для цього не виявлено.

Із 42 пацієнтів групи "М2", радикальну операцію яким виконано під час повторного хірургічного втручання, загальне 5-річне виживання становило $50,0 \pm 7,7\%$, а 5-річний безрецидивний період - $19,0 \pm 6,1\%$. У більшій кількості пацієнтів цієї групи за час спостереження виникли віддалені метастази, а 25 пацієнтів померло.

Частота ураження окремих басейнів лімфатичного відпливу метастазами у хворих на МРЩЗ

pT категорія	Число n пацієнтів (n)	Число пацієнтів із метастазами у л/в	Частота ураження окремих басейнів													
			Центральний басейн						Латеральний басейн						Середостінний басейн	
			Іпсілат. бік		Контрлат. бік		Всього: уражень:		Іпсілат.		Контрлат.		Всього: уражень:		n	%
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
pT1	20	6	4	20	-	-	4	20	2	10	-	-	2	10	-	-
pT2	24	22	8	33	6	25	12	50	10	42	4	17	10	43	4	17
pT3	14	14	8	57	6	43	12	86	10	71	4	29	12	86	6	43
pT4	10	10	6	60	6	60	8	80	8	80	4	40	10	100	2	20
Всього:	68	52	26	38	18	26	36	53	30	44	12	18	36	53	12	18

Ми провели порівняльний аналіз загально-го та безрецидивного виживання залежно від етапу застосування радикальної тактики хірургічного лікування, тобто при виконанні першої операції або наступних.

Аналіз виживання у групах "M1" та "M2", при умові спостереження за хворими 5 років, виконано з допомогою методу Каплана-Мейєра (побудова кривих загального виживання у кожній групі). Порівняння кривих виживання у групах "M1" та "M2" виконано з допомогою логрангового та інших критеріїв (узагальненого критерію Уїлкоксона та критерію Тарона-Варе) при рівні значимості 0,05. Результати аналізу свідчать, що загальне виживання за 5 років спостереження у групі "M1" на 29,4% (p=0,024) краще ніж у групі "M2". Медіану виживання визначили тільки у групі "M2" і вона становила 58 місяців. У групі "M1" медіану не було визначено, тому що кількість критичних подій у ній була меншою за 50%.

Порівняння кривих безрецидивного виживання у групах "M1" та "M2" свідчить, що безрецидивне виживання за 5 років спостереження у групі "M1" на 45,6% (p=0,0001) краще ніж у групі "M2".

Медіану безрецидивного виживання можна було визначити тільки у групі "M2" і вона становила 18 місяців, а у групі "M1" її не визначили, тому що кількість критичних подій у цій групі була меншою за 50%.

Висновки

1. Для МРЩЗ характерним є масивне метастазування у лімфатичних вузлах, яке захоплює усі басейни лімфатичного відпливу.
2. Хірургічне лікування МРЩЗ, як єдиний радикальний метод, вирізняється вираженою агресив-

ністю і включає тироїдектомію та дисекцію усіх чотирьох басейнів лімфогенного метастазування і проводити його слід у спеціалізованих стаціонарах із належним рівнем діагностичних та лікувальних можливостей.

3. Прогноз хірургічного лікування МРЩЗ значним чином визначається етапом застосування радикальної тактики. Застосування радикальної хірургічної тактики лікування МРЩЗ при виконанні першої операції призводить до покращення 5-річного загального виживання на 29,4% (p=0,024) та 5-річного безрецидивного виживання на 45,6% (p=0,000) порівняно із операціями, де цю тактику застосовували при виконанні повторних операцій.

Література

1. American College of Endocrinology AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2011; 7: 202-220.
2. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutschen Gesellschaft fur Chirurgie. Maligne Schilddrusentumoren. Interdisziplinare Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Gesellschaft fur Chirurgie. 3. Auf. Dtsch Krebsges. 2012.
3. Dralle H, Gimm O. Lymph node excision in thyroid carcinoma. Chirurg 2006; 67: 788-806.
4. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clarc OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. Arch Surg 2000; 135: 895-901.
5. Niederle B, Zimmermann G, Ladurner D, et al. Schilddrusencarcinom. ACO-Manual. Schilddrusenkarzinom. Kapitel 6. http://www.aco.at/manual/schilddr/kap_o6.html
6. Vogelsang H, Bruckner T, Scheidhauer R, Schwaiger M, Siewert J. R. Wiederholungseingriffe beim Schilddrusenkarzinom. Chirurg 2005; 76: 238-249.
7. Watkinson JC. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. Nucl Med Commun 2012; 25: 897-900.