

УДК: 616.441-006.6-089

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.04.018>

КОМБІНОВАНЕ ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Дейнеко І.В.¹, Жмуренко Е.В.², Кравченко В.А.¹, Меренкова С.П.¹

¹ КЗ "Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова", м. Дніпро

² ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", м. Дніпро

Реферат

Мета. Оцінити результати комбінованого та комплексного лікування у пацієнтів з місцево-розповсюдженим раком щитоподібної залози.

Матеріал і методи. Від 2004 до 2018 р. ми оперували 1693 хворих на диференційований рак щитоподібної залози, частота виявлення МР РЩЗ складала 5,2% хворих. У разі поширення пухлини за межі ЩЗ пацієнтам виконували фібрларінготрахеоскопію, фіброезофагоскопію, спіральну комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію (1,5 Тл) органів ший і верхнього середостіння, доплерографію та комп'ютерну ангіографію артерій ший.

Результати й обговорення. Найчастіше у пацієнтів траплялася інвазія пухлини у ВДШ 56 (63,6%) пацієнтів. Із усіх хворих на місцево-розповсюджений рак у 25 (28,4%) спостерігали поєднані ураження життєво важливих структур. Усі пацієнти отримували хірургічне лікування залежно від ступеню та характеру поширення пухлинного процесу.

Висновки. Виконання розширених операцій та проведення комбінованого лікування у хворих із занедбаним високодиференційованим раком щитоподібної залози покращує показники виживання до 69%. Застосування неoadjuvantної поліхіміотерапії у групи пацієнтів з первинно неоперабельним високодиференційованим раком сприяло умовно радикальному видаленню пухлини. Виконання клиновидних і циркулярних резекцій трахеї до 3 кілець при ураженні верхніх дихальних шляхів дозволяє одночасно видалити ділянки пухлинного ураження. Однак, при резекції 3 та 4 кілець трахеї було необхідне протективне трахеостомування для запобігання неспроможності первинних швів.

Ключові слова: місцево-розповсюджений рак щитоподібної залози, комплексне лікування, комбіновані операції, тиреоїдектомія

Abstract

COMBINED AND COMPLEX TREATMENT OF HIGH-DIFFERENTIAL LOCAL-DISTRIBUTED CANCER OF THE THYROID GLAND

DEINEKO I.V.¹, ZHMURENKO E.V.², KRAVCHENKO V.A.¹, MERENKOVA S.P.¹

¹ MI "Ilya Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital", Dnipro

² SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro

Aim. Aim. To evaluate the results of combined and integrated treatment in patients with locally advanced thyroid cancer.

Material and Methods. From 2004 to 2018, we operated 1,693 patients with differentiated thyroid cancer; the incidence of locally advanced cancer of the thyroid gland was 5.2%. In the case of tumours spreading beyond the thyroid gland, patients were subjected to fibrolaryngotracheoscopy, fibro-esophagoscopy, spiral computer or magnetic resonance imaging (1.5 T) of the neck and upper mediastinum, dopplerography, and computer angiography of the neck arteries.

Results and Discussion. The most commonly reported cases of tumor invasion were invasions into the upper airways (56 (63.6%) patients). Of all patients with locally advanced cancer, 25 (28.4%) had combined lesions of vital structures. All patients received surgical treatment depending on degree and nature of the spreading of the tumor process.

Conclusions. Performing surgical interventions allows increasing the indicators of three-year survival to 83% and reduces the number of cases of recurrence of the disease to 21%. Execution of the trachea resection (up to 3 rings) allows instant removal and closure of the defect in case of the upper airways damage. However, when removing 3 or 4 rings, there is a need for projective tracheostomy to prevent the phenomena of insolvency of seams. Performing neoadjuvant polychemotherapy in a group of patients with highly differentiated cancers can achieve regression of the tumor and transform it into an operable one.

Key words: local-distributed cancer of the thyroid gland, complex treatment, combined operations, thyroidectomy

Вступ

Хірургічні втручання при захворюванні на рак щитоподібної залози (РЩЗ) - це єдиний метод лікування, який забезпечує достатньо високі показники виживання й безрецидивного перебігу захворювання при його високодиференційованих формах [1, 2]. Наприклад, РЩЗ I-II в Україні (2018 р.) виявляли у 76,3% хворих, III стадії - 9,0%, IV стадії -

3,7%. У порівнянні із 2016 р. не відмічається зростання кількості хворих на РЩЗ, проте у статевій структурі на 16,8% збільшилась кількість хворих жінок (бюлетень національного канцер-реєстру № 20 - "Рак в Україні, 2017-2018").

Обсяг передбачуваних операцій залежить від ступеню розповсюдження пухлин за межі паренхіми, інвазії у найближчі органи й тканини, наявності метастазів у лімфовузлах ший [2, 6]. Виконання тільки тиреоїдектомії або органозберігаючих операцій у вигляді гемітиреоїдектомії можливе при T_{1-2} новоутвореннях, згідно класифікації TNM без поширення за межі капсули органу [1, 14]. У пацієнтів, хворих на місцево-розповсюджений РЩЗ щитоподібної залози (МР РЩЗ) (T_4 по TNM) довгий час залишалося відкритим питання щодо обсягів операцій: від мінімальних, у вигляді трахеотомії з біопсією або паліативного хіміо-променевого лікування, до видалення гортані, трахеї, стравоходу, великих судин ший і органів середостіння. За результатами досліджень, виконання циторедукційних втручань супроводжувалось більшою кількістю рецидивів захворювання та вищою летальністю [5, 7, 13]. Не дивлячись на тривалість, складність, травматичність розширених і комбінованих операцій, високий показник виживання повністю виправдовує їх застосування [3, 9, 11]. Особливий інтерес викликає виконання одномоментних реконструкційних операцій зі збереженням всіх життєво важливих структур, зокрема, при інвазії пухлини у верхні дихальні шляхи (ВДШ). Саме обструкція трахеї є однією із найрозповсюдженіших причин загибелі хворих з МР РЩЗ [10, 12].

Найважливішими питаннями хірургічного лікування цих хворих залишаються визначення хірургічних доступів та варіантів операцій, порівняння ефективності "брию-

чих", обмежених (бічних) резекцій трахеї, стравоходу, зворотних нервів і "радикальних" циркулярних резекцій цих органів [7, 8].

Мета: оцінити результати комбінованого та комплексного лікування у пацієнтів, хворих на місцево-розповсюджений рак щитоподібної залози.

Матеріал і методи

В умовах відділення ендокринної хірургії КЗ "ОКЛМ" від 2004 до 2018 р. оперовано 1693 хворих на високодиференційований рак щитоподібної залози. Вік хворих був у межах від 18 до 75 років. Згідно 8 редакції класифікації TNM структурну характеристику новоутворень подано у табл. 1.

Більша кількість пацієнтів, хворих на РЩЗ 1491 (88,1%) за даними патогістологічного дослідження мали папілярну форму пухлини, фолікулярна форма раку виявлено у 202 (11,9%) хворих. Серед усіх хворих частота МР РЩЗ складала 5,2% хворих.

На передопераційному етапі всім пацієнтам виконували УЗД щитоподібної залози і органів черевної порожнини, тонкогорткову аспіраційну пункційну біопсію з цитологічним дослідженням і визначенням рівня ТГ, визначали показники гормонів (ТТГ, ТГ, T_4 вільний, T_3 вільний, АТ до ТПО, кальцитонін). При наявності клінічних ознак розповсюдження злоякісного захворювання за межі паренхіми залози хворим обов'язково призначали спіральну комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію (1,5 Тл) органів ший і верхнього середостіння, доплерографію магистральних артерій ший, комп'ютерну ангіографію артерій ший, фібрларінготрахеоскопію, фіброезофагоскопію.

Математичний і статистичний аналіз проводили за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 6.0, Excel.

Таблиця 1

Характеристика новоутворень залежно від розміру та їх гістологічної форми

Гістологічний тип пухлини	Класифікація пухлини по TNM							
	T_1		T_2		T_3		T_4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Високодиференційований рак	1084	64,0	356	21,0	165	9,7	88	5,2

Результати й обговорення

У пацієнтів, хворих на МР РЩЗ на етапі планування хірургічного втручання досить точно вдалося визначити межі розповсюдження патологічного процесу та ступінь ураження прилеглих органів і структур (табл. 2).

Найчастіше у пацієнтів, хворих на МР РЩЗ траплялася інвазія пухлини у ВДШ - 56 (63,6%) пацієнтів. Це ускладнення не завжди вдавалося виявити на передопераційному етапі, у зв'язку з випадками часткової інвазії пухлини у структури бронхіального дерева і гортані при відсутності порушень функції останніх. Зовнішня компресія ВДШ пухлиною без ознак інфільтративного росту була виявлена у 7 (8,0%) пацієнтів, здавлення стравоходу - у 4 (4,5%). Ураження поворотного нерву в 7 (8,0%) випадках було обумовлене компресією ззовні, тому після хірургічного втручання у пацієнтів зникали ознаки порушення його функції. У 25 (28,4%) хворих спостерігали поєднані ураження життєво важливих структур.

Патологічно змінені регіонарні лімфовузли були видалені у 76 (86,4%) випадках.

У 14 (9,3 %) пацієнтів зі папілярною формою раку при неможливості проведення первинної радикальної операції і значному поширенні пухлинного процесу (T_{4b}) була виконана неоад'ювантна поліхіміотерапія (НАПХТ) за схемою TRF: доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м², 5-фторурацил 1000 мг/м²/добу. За даними СКТ, у цих хворих спостерігався частковий регрес новоутворення (від 10 до 30%), що дозволило в подальшому виконати хірургічне лікування.

Усім пацієнтам виконано розширену

тиреоїдектомію із модифікованою передньою або двобічною дисекцією ший. Показанням до цієї операції було проростання пухлини в м'які тканини бічних відділів ший, трахеї, стравоходу, поворотного нерву, метастази у лімфатичні вузли. Доступ до ЩЗ здійснювали через дугоподібний розріз шкіри передньої поверхні ший по перехідній складці. При поширенні пухлини в верхнє середостіння доступ розширювався Т-подібно в напрямку грудни. Після розсічення шкіри і підшкірно-жирової клітковини шкірні клапті максимально відсепаровувалися. Потім із футлярів виділяли обидва грудино-ключично-соскоподібного м'язи і по нижньому краю щитоподібної залози розсікали третю фасцію і м'язи ший: грудино-щитоподібні, щито-під'язикові, грудино-під'язикові. Останні включали в блок тканин, що видаляються. Проводили ревізію уражених пухлиною структур, виявляли їх зв'язок із судинно-нервовими пучками ший, трахеї, стравоходу. Тільки після чіткого визначення ступеню розповсюдження пухлинного процесу, напрямку його зростання, виконували наступні етапи операції. Видалення щитоподібної залози починали із мобілізації ураженої частки. Виділяли її верхній полюс, перев'язували і перетинали верхню, середню і нижню щитоподібні артерії. У блок ушкоджених тканин також включали клітковину паратрахеальної області. Ці структури мобілізували у напрямку до стінки трахеї. Після цього виконували аналогічне видалення іншої частки. Поворотний нерв візуалізувався на всій протяжності і у 4 (4,5%) випадках залучення його у патологічний процес закінчува-

Таблиця 2

Діагностика форм МР РЩЗ в перед- та інтраопераційному періоді

Вид ураження	Перед операцією		Інтраопераційно	
	абс.	%	абс.	%
Інвазія у верхні дихальні шляхи	42 *	47,8	56 *	63,6*
Ураження яремної вени	12	13,6	18	20,5
Ураження сонної артерії	2	2,3	3	3,4
Проростання у стравохід	5	5,7	5	5,7
Проростання у передхребтову фасцію	6	6,8	7	8,0
Ураження поворотного нерву	11	12,5	11	12,5
Ураження органів середостіння	7	8,0	8	9,0

* $p < 0,05$ - різниця показників до та після операції статистично вірогідна

лося пересіченням та видаленням останнього. У 7 (7,9%) хворих після усунення компресії пухлиною залози спостерігали відновлення функції гортані. Двобічну або передньо-бічну дисекцію шиї із видаленням фасціально-клітковинних футлярів шиї виконували за наявності уражених лімфовузлів. Після видалення макропрепарату рану поширово наглухо зашивали із активним дренажуванням рани, в середньому, протягом 48 годин.

У разі поширення пухлини щитоподібної залози на ВДШ з ураженням більше 3 кілець трахеї у 37 (42,0%) пацієнтів виконані "вікончасті" або передньо-бічні резекції із заміщенням дефекту шкірно-жировим клаптом та накладенням трахеостоми із подальшим одномоментним її закриттям. У 10 (11,3%) хворих із локальною пухлинною інвазією у межах до 2 кілець трахеї виконали клиноподібну резекцію із первинним ушиванням дефекту вузловими вікриловими швами. Трьом (3,4%) хворим із ураженням стінки трахеї (більше 50% діаметра) до 3 кілець трахеї проведено циркулярну резекцію останньої у межах здорових тканин і одномоментною пластикою дихальних шляхів із накладенням анастомозу "кінець-в-кінець", у 1 (1,1%) випадку із виконанням захисної трахеостомії при резекції більше 3 кілець. Для визначення спроможності анастомозу ВДШ у рану вводили фізіологічний розчин і нагнітали підвищені об'єми газової суміші апаратом для ШВЛ.

У 2 (2,3%) хворих із практично повним ураженням гортані виконували тотальну ларингектомію. У 5 (5,7%) хворих із пухлинною інвазією у стравохід проводили його резекцію із первинною пластикою дефекту і зондовим харчуванням протягом 7 днів. У 3 (3,4%) пацієнтів із зрозповсюдженням РЦЗ на сонну артерію виконували резекцію останньої із одномоментним аллопротезуванням. При пухлинній інвазії у внутрішню яремну вену у 19 (21,6%) хворих розширена тиреоїдектомія доповнювалась операцією Крайля із видалення внутрішньої яремної вени і шийних лімфовузлів при їх пухлинному ураженні.

У 4 (4,5%) пацієнтів із ураженням ор-

ганів верхнього середостіння грудної порожнини вдалося виконати верхню стернотомію з Т- або Г-подібним розтином грудини до 4 ребра. Це дозволило у 2 (2,3%) випадках прибрати конгломерати метастазів в лімфатичні вузли, і в 2 (2,3%) виконати видалення пухлини щитоподібної залози, яка поширювалась у середостіння.

У післяопераційному періоді у 4 (10,8%) хворих після циркулярної і "клиноподібної" резекції 3 або 4 кілець трахеї із одномоментною її реконструкцією, спостерігали неспроможність швів на 2-3 добу після операції у вигляді підшкірної емфіземи шиї. У цьому випадку виконували повторне хірургічне втручання із накладенням захисної трахеостоми і дренажуванням ложа видаленої щитоподібної залози.

Через 2 місяці після хірургічного лікування 37 пацієнтам проводили одномоментне або етапне пластичне закриття трахеостом місцевими тканинами. У всіх хворих була субкомпенсована голосова функція, розділовий механізм при ковтанні.

Рання післяопераційна летальність серед пацієнтів з МР РЦЗ складала 4,5% (4 пацієнти), що обумовлене здебільшого тяжкістю супровідної патології.

Після виконаних хірургічних втручань всім хворим була призначена супресивна терапія левотироксином в відповідних дозах з досягненням цільового ТТГ - 0,1 - 0,3 мкМО\мл та курс променевої терапії радіоактивним йодом I^{131} (150-200 mCi). Частина хворих потребувала повторних курсів радіойодтерапії.

Усім пацієнтам у післяопераційному періоді для виключення явищ рецидивів захворювання проводили ультразвукове дослідження ложа видаленої щитоподібної залози, сканування судинно-нервових пучків шиї, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини і шиї, діагностичне радіойодсканування та контроль тиреоглобуліну.

Від 2009 р. ми проводили дослідження показників виживання пацієнтів, хворих на високодиференційований рак щитоподібної залози та випадки рецидивів після виконання

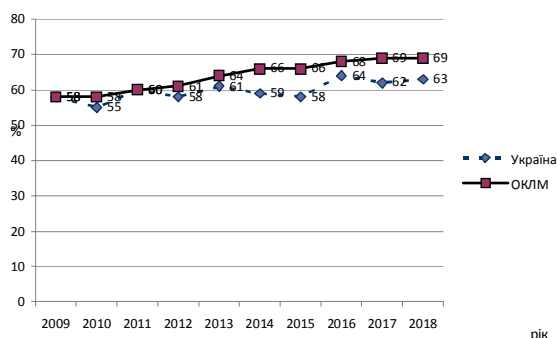


Рис. 1

Порівняльна характеристика показників п'ятирічного виживання у хворих на МР РЦЗ після комбінованого лікування в ОКЛМ та середні показники по Україні

умовно радикальних операцій (рис. 1).

Згідно отриманих результатів видно, що виконання умовно радикальних операцій при МР РЦЗ з подальшим призначенням радіойодтерапії пов'язане з достатньо високими показниками виживання. Виконання розширених операцій з одномоментним заміщенням дефектів тканин при резекції трахеї також значно покращувало якість життя хворих у післяопераційному періоді за рахунок зменшення компресії на органи дихання.

Протягом 5 років після хірургічного втручання у 32 % хворих зустрічався рецидив захворювання, при цьому ураження ВДШ було у 10 % та лімфовузлів ший у 22 %.

Висновки

1. Виконання розширених операцій та проведення комбінованого лікування у хворих на занедбаний вискодиференційований рак щитоподібної залози покращує показники виживання до 69%.
2. Застосування неоад'ювантної поліхіміотерапії у групи пацієнтів, хворих на первинно неоперабельний вискодиференційований рак сприяло умовно радикальному видаленню останніх.
3. Виконання клиновидних і циркулярних резекцій трахеї до 3 кілець при ураженні верхніх дихальних шляхів дозволяє одномоментно видалити ділянки пухлинного ураження. Однак при резекції 3 та 4 кілець трахеї було

необхідне протективне трахеостомування для запобігання неспроможності первинних швів.

Література

1. Bel'tsevidh D.G. i dr. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoi zhelezy u vzroslykh, 2017 god. Endokrinnyaya khirurgiya. 2017. 11: 1.
2. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (ed.). TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons, 2016.
3. Dinets' A.V. i dr. Diagnostichni ta prognostichni molekulyarni markeri medulyarnogo ta viskodiferentsiiovanogo raku shchitopodobnoi zalozi. Khirurgiya Ukraïni. 2015. 3: 64-69.
4. Grant C.S. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. Gland surgery. 2015. 4(1): 52.
5. Haugen B.R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016. 26(1): 1-133.
6. La Vecchia C. et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. International journal of cancer. 2015. 136(9): 2187-2195.
7. Lamartina L. et al. Surgery for neck recurrence of differentiated thyroid cancer: outcomes and risk factors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017. 102(3): 1020-1031.
8. Larin O.S. i dr. Suchasni trendi optimizatsii diagnostiki raku shchitopodobnoi zalozi. Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya. 2017. 2(58): 19-28.
9. Novosad S.V. i dr. Sovremennye prognosticheskie modeli stratifikatsii riska raka shchitovidnoi zhelezy. Doktor. Ru. 2016. 8-9: 52-56.
10. Rogova O.S. i dr. Papillyarnyi rak shchitovidnoi zhelezy u podrostka s odnouzlovym toksicheskim zobom. Problemy endokrinologii. 2017. 63(2).
11. Reznik A.V. i dr. Kliniko-morfologichni osoblivosti papilyarnogo raku shchitopodobnoi zalozi z biomineralizatsieyu: dis. - Sums'kii derzhavnyi universitet, 2016.
12. Shtoda D.E. i dr. Opyt diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya zabojevanii shchitovidnoi zhelezy. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2017. 20(4): 130-135.
13. Vaccarella S. et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic the increasing impact of overdiagnosis. The New England journal of medicine. 2016. 375(7): 614.
14. Yeh M.W. et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. Thyroid. 2015. 25(1): 3-14.