

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
“РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА”

УДК 616.441-006.6-089-037 (476)

КОЛОБУХОВ
Алексей Эдуардович

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск, 2012

Работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель: **Демидчик Юрий Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, ректор ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Жарков Владимир Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела торакальной онкопатологии с группой анестезиологии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Мохорт Татьяна Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1 Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

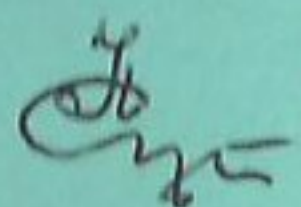
Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 2 мая 2012 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, п. Лесной, E-mail: NArtemova@omr.med.by, тел. 287-95-61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «10» марта 2012 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, доцент

 Артемова Н.А.

ВВЕДЕНИЕ

Медуллярный рак щитовидной железы – редкая злокачественная опухоль, занимающая в прогностическом отношении промежуточное положение между дифференцированными и недифференцированными новообразованиями щитовидной железы.

Отсутствие на ранних стадиях специфических симптомов заболевания, недостаточная информированность медицинских кадров Республики Беларусь об этой опухоли приводит к нерационально выбранной тактике лечения.

В современной литературе имеется большое количество публикаций, отражающих различные аспекты морфологической и молекулярно-биологической идентификации медуллярных карцином [Weber T. et al., 2002; Lebouilleux S. et al., 2004; Marini A. et al., 2006].

С прикладной точки зрения важными обстоятельствами следует считать высокую радио- и химиорезистентность этих опухолей, а также отсутствие у клиницистов единого мнения в отношении стандартного варианта хирургического лечения [Dralle H., 2002; Scollo C. et al., 2003; Namy A. et al., 2005].

По этой причине лечение больных медуллярным раком часто рассматривается с позиций индивидуального выбора на основании опыта конкретного лечебного учреждения.

До настоящего времени не имеется научного обоснования рациональных вариантов хирургических вмешательств на щитовидной железе и регионарном лимфатическом аппарате шеи у больных медуллярным раком щитовидной железы. Детально не исследована продолжительность безрецидивного периода и выживаемость больных медуллярным раком щитовидной железы в зависимости от основных прогностических характеристик.

Не изучены результаты повторных хирургических вмешательств по поводу рецидивов медуллярных карцином щитовидной железы. Нет данных о том, способно ли адъювантное противоопухолевое лечение улучшить выживаемость больных.

Вышеперечисленные положения послужили основанием для выполнения настоящего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Работа выполнялась в рамках международного проекта ISTC В-517: “Система телемедицины для анализа изображений и консультаций по раку щитовидной железы, вызванному радиацией” (2002–2005 гг.), НИР “Изучить особенности клинического течения и разработать прогноз исходов лечения больных раком щитовидной железы в Республике Беларусь после Чернобыльской аварии” (№ гос. регистрации 20064346), НИР “Изучить результаты

медикаментозного и комбинированного лечения неоперабельных больных раком щитовидной железы” (задание 1.1.3 “Разработка, совершенствование и практическое внедрение согласованных (унифицированных) новейших технологий в российских и белорусских медицинских центрах для углубленной диагностики и лечения граждан России и Беларуси, входящих в группы повышенного риска” (№ гос. регистрации 20073712) программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006–2010 гг.).

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных медуллярным раком щитовидной железы.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения медуллярного рака щитовидной железы.
2. Охарактеризовать результаты хирургического и комбинированного лечения больных медуллярным раком щитовидной железы.
3. Разработать модель прогнозирования исходов лечения больных медуллярным раком щитовидной железы.
4. Оценить результаты лекарственного противоопухолевого лечения больных медуллярным раком щитовидной железы с использованием оксалиплатина, паклитаксела и бевацизумаба.

Объект исследования – 360 клинических наблюдений (280 больных с морфологически верифицированным медуллярным раком щитовидной железы (1985–2006 гг.) – ретроспективная группа, 63 пациента с аналогичным процессом (2006–2009 гг.) – контрольная группа, 17 больных целевой и контрольной групп с распространенным медуллярным раком, которым проводилась системная полихимиотерапия.

Предмет исследования – выживаемость больных медуллярным раком щитовидной железы в зависимости от распространенности и клинического течения опухолевого процесса, а также методов проведенного лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Медуллярный рак щитовидной железы характеризуется высоким потенциалом к регионарному распространению после радикального хирургического вмешательства (22,5%), локальному рецидивированию (6,8%) и отдаленному метастазированию (17,1%). Длительность безрецидивного периода достоверно зависит от степени распространения опухоли, пола и возраста пациента. Короткий период регионарного прогрессирования характерен для возрастной группы старше 70 лет (3,6 месяца) и при исходно выявляемых метастазах в лимфатических узлах шеи (25,6 месяцев). В случаях локального прогрессирования короткий безрецидивный период отмечается у лиц мужского пола (6,2 месяца), в возрасте 60–69,9 года (2,9 месяца), экстратиреоидном

характере роста опухоли (7,6 месяца) и билатеральных регионарных метастазах (7,2 месяца). Адьювантная лучевая терапия (36–40 Гр) ассоциирована с более продолжительным безрецидивным периодом при локальном прогрессировании медуллярного рака.

2. Десятилетняя выживаемость больных медуллярным раком щитовидной железы составляет 53,9%. Этот показатель достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами, при экспансивно растущих опухолях и в случаях инкапсулированных карцином без инвазии капсулы новообразования. Неблагоприятный прогноз по критерию 10-летней выживаемости отмечается у пациентов с экстратиреоидным распространением опухоли, при ее многофокусном росте и билатеральном поражении регионарных лимфатических узлов.

3. Выживаемость больных с распространением T1 и T2, T3 и T4, а также при I, II и III стадии достоверно не различается. Вероятность летального исхода от медуллярного рака достоверно сопряжена с исходным состоянием регионарных лимфатических узлов, инвазивным потенциалом опухоли, наличием пальпируемых новообразований на шее и характером операции, предусматривающим выполнение шейной и медиастинальной лимфодиссекции.

4. Комбинированная химиотерапия с использованием производных платины, таксанов и бевацизумаба позволяет стабилизировать, а в ряде случаев достичь существенной регрессии очагов опухоли у пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы.

Личный вклад соискателя

Диссертантом самостоятельно проводилось обследование, хирургическое лечение больных, их наблюдение, анализ амбулаторных карт и историй болезни, формирование базы данных и ее эксплуатация, статистическая обработка результатов и оформление диссертационной работы.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации доложены на III съезде онкологов СНГ (2004 г., Минск), научно-практической конференции “Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации” Витебского государственного медицинского университета (2005 г., Витебск), научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (2004, 2005 и 2006 гг., Минск), международной конференции “Медицинские последствия аварии на ЧАЭС” (2005 г., Гомель), научно-практической конференции “Международное сотрудничество в области изучения патологии щитовидной железы” (2005 г., Гомель), международной конференции “Чернобыль. 20 лет спустя” (2006 г., Гомель), I Евразийском конгрессе по опухолям головы и шеи (2009 г., Минск), республиканской научно-практической конференции “Современные

технологии в эндокринной хирургии” (2010 г., Минск), XIV съезде хирургов Республики Беларусь (2010 г., Витебск).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 работ: 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций, составляющих 4 авторских листа, 3 статьи в сборниках материалов конференций, 1 – в тезисах конференций, 1 инструкция.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения и библиографического списка. Библиографический список состоит из списка использованных источников (226 наименований), а также списка публикаций соискателя (11 печатных работ).

Работа изложена на 70 страницах текста, кроме того, проиллюстрирована 82 рисунками на 41 странице, 45 таблицами на 34 страницах, 5 приложениями на 5 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

За период с ноября 1985 по март 2006 г. в Республиканском центре опухолей щитовидной железы наблюдали 280 больных с морфологически верифицированным медуллярным раком. Мужчин было 84 (30,0%), женщин – 196 (70,0%; соотношение 1 : 2,3).

Чаще всего встречался спорадический вариант медуллярного рака. Генетически детерминированные формы заболевания диагностированы в 14 наблюдениях (5,4%). Преобладали случаи местно распространенного заболевания IVa стадии (31,8%). Карциномы I (pT1N0M0), II (pT2-3N0M0) и III (pT1-3N1aM0) стадии выявлены у 85 (30,4%), 39 (13,9%) и 30 (10,7%) больных соответственно. Почти в половине случаев карцинома существовала на фоне сопутствующих патологических процессов в щитовидной железе.

У 149 больных (53,2%) проведено адьювантное противоопухолевое лечение, в т.ч. в 86 случаях (30,7%) применялись операция и облучение, в 47 наблюдениях (16,8%) использовалась послеоперационная химиолучевая терапия, а у 16 больных (5,6%) применялась терапия цитостатиками. Хирургическое лечение в самостоятельном варианте проведено у 131 (46,8%) больного.

Первичная диагностика медуллярного рака включала пальпацию щитовидной железы, ультрасонографию шеи, тонкоигольную пункционную биопсию опухоли, ларингоскопию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, рентгенографию (томографию) органов шеи в двух проекциях

и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. С 2002 г. в качестве обязательной диагностической процедуры применяется определение базальной секреции кальцитонина в сыворотке крови.

В течение периода наблюдения хирургическая тактика несколько раз корректировалась. До 1996 г. при солитарном узловом новообразовании небольшого размера предпочтительным вмешательством считалась гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы (64 пациента). Латеральная лимфодиссекция считалась обоснованной только при доказанном поражении глубоких лимфатических узлов шеи. У 27 больных, ранее оперированных в других учреждениях, выполнены “завершающие” тиреоидэктомии.

Поскольку предварительные расчеты указали на рецидивирование опухоли в зоне операции, с 1996 г. обосновано выполнение тотальной тиреоидэктомии во всех случаях медуллярного рака, а оперативное пособие на лимфатических узлах стало включать двустороннюю латеральную (селективную или модифицированную радикальную) диссекцию – у 85 больных (33,8%).

Дальнейшее изучение показало, что у больных медуллярным раком нередко встречается метастатическое поражение лимфатических узлов средостения. Данное обстоятельство послужило основанием для разработки метода медиастинальной лимфодиссекции. Эта операция в качестве стандартной используется с 1999 г. у больных с IVa (N1b) стадией заболевания и выполнена у 29 больных (10,7%).

Адьювантная дистанционная лучевая терапия проводилась на аппаратах “Агат-С”, “Агат-Р” (Россия) и “Тератрон” (Канада). Лекарственное противоопухолевое лечение проводилось с использованием нескольких вариантов комбинированной химиотерапии, основанной на применении препаратов платины. Основанием для назначения адьювантной лучевой и (или) лекарственной терапии считались первичные медуллярные карциномы III и IV стадии.

В работе использованы стандартные методы вариационной статистики. Моновариантный статистический анализ включал расчеты выживаемости моментным методом Kaplan–Meier с использованием теста Mantel–Cox (log-rank). Для анализа взаимосвязей в совокупности больных раком щитовидной железы и отбора значимых прогностических признаков использован метод бинарной логистической регрессии. Каждое наблюдение содержало 36 переменных, из которых 28 признаков были качественными, а 8 непрерывными.

Эффективность разработанной регрессионной модели тестирована в экзаменационной выборке, представленной 63 пациентами, лечение которых проводилось в сроки с апреля 2006 г. по декабрь 2009 г. 17 пациентам с распространенным медуллярным раком щитовидной железы с рефрактерными к цитостатикам формами заболевания проведена системная полихимиотерапия, 10 из них (целевая выборка) с применением бевацизумаба (авастина).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Варианты прогрессирования медуллярного рака

Из общего количества больных, включенных в исследование, у 100 (35,7%) возникло прогрессирование заболевания, в т.ч. у 52 (18,6%) выявлен рецидив на шее, у 17 (6,1%) диагностированы отдаленные метастазы и в 31 (11,1%) наблюдении имело место сочетание двух указанных вариантов распространения опухоли. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 63 (22,5%) больных. В 33 из 63 случаев (52,4%) метастазы в лимфатических узлах шеи обнаруживались в течение первого года после лечения, в 6 выявлены очаги опухолевого роста в верхнем средостении. Средняя длительность безрецидивного периода у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах составила 31,8 мес. (95% ДИ 19,4–44,3).

Рецидивы в остатках железистой ткани или ложе удаленной щитовидной железы обнаружены у 19 больных. Средняя продолжительность безрецидивного периода в этих случаях оказалась равной 150,3 (95% ДИ 119,2–181,3) мес.

По поводу регионарного прогрессирования заболевания предпринята 101 повторная операция у 68 (25,2% от числа резектабельных) больных медуллярным раком щитовидной железы, большинство больных (n=44) оперировано в течение первого года наблюдения. При моновариантной оценке установлена достоверная сопряженность продолжительности жизни с фактом выполнения таких вмешательств ($p=0,33$; $P_p=0,1 \times 10^{-6}$).

Основными мишенями отдаленного метастазирования медуллярного рака оказались легкие (n=28), кости (n=17) и печень (n=14). Поражение головного мозга установлено в двух случаях. Средняя продолжительность латентного периода для метастатического поражения печени, легких и костей составила 28,8 (95% ДИ 15,8–41,9), 29,6 (95% ДИ 18,5–40,6) и 41,5 (95% ДИ 22,6–61,5) месяцев соответственно.

При изучении влияния различных признаков на вероятность развития рецидива заболевания на шее и отдаленных метастазов достоверно установлена ассоциация с экстратиреоидным распространением опухоли и билатеральным поражением регионарных лимфатических узлов.

Выживаемость больных

Ко времени завершения исследования летальный исход зарегистрирован в 82 (29,3%) случаях, в том числе 67 (23,9%) больных умерло от прогрессирования медуллярного рака. Наблюдаемая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость оказалась равной 84,2%; 74,0%; 53,9% соответственно, а медиана времени жизни составила 131,2 мес.

В 2 наблюдениях причиной смерти послужило развитие других злокачественных опухолей – анапластической олигодендроглиомы головного

мозга и переходноклеточного рака мочевого пузыря. У 6 (2,1%) больных летальность была обусловлена ишемической болезнью сердца, а в 3 (1,1%) случаях осложнениями хирургического лечения. Обстоятельства смерти не были достоверно определены в 5 (1,8%) наблюдениях. Моновариантным анализом установлена достоверно более высокая продолжительность жизни женщин, а выживаемость больных в возрасте старше 60 и моложе 20 лет была ниже, чем у пациентов промежуточных возрастных групп. Неблагоприятный прогноз отмечен при экстратиреоидном распространении, мультицентрическом и микроскопически инвазивном росте опухоли. При сопутствующем полинодулярном зобе отмечены благоприятные исходы лечения (таблица 1).

Таблица 1 – Наблюдаемая выживаемость больных

Переменная	Выживаемость, лет		Статистика Log rank	
	5	10		
Пол:	мужской	62,9%	42,0%	4,1 (P=0,27)
	женский	79,8%	59,5%	
Возраст, лет:	≤20(1)	65,6%	35,2%	(1,2) 5,93 (P=0,015)
	от 21 до 39,9 (2)	87,2%	79,6%	(1,5) 7,24 (P=0,007)
	от 40 до 59,9 (3)	79,4%	62,1%	(2,4) 8,37 (P=0,004)
	от 60 до 69,9 (4)	68,5%	30,8%	(2,5) 42,13 (P=0,000)
	≥70 (5)	–	–	(3,4) 4,00 (P=0,045)
Размер опухоли, мм:	менее 10 (1)	91,2%	83,4%	(3,5) 48,32 (P=0,000)
	от 11 до 20 (2)	86,8%	62,3%	(4,5) 19,07 (P=0,000)
	от 21 до 30 (3)	77,1%	56,6%	(1,3) 8,48 (P=0,004)
	от 31 до 40 (4)	72,1%	47,2%	(1,4) 6,09 (P=0,014)
	более 40 (5)	33,5%	48,8%	(1,5) 45,36 (P=0,0000)
Характер опухоли:	интратиреоидный	89,7%	74,1%	(2,4) 6,09 (P=0,0136)
	экстратиреоидный	30,4%	8,3%	(2,5) 49,43 (P=0,0000)
	экспансивный и аппозиционный инвазивный	93,3%	71,5%	(3,5) 27,62 (P=0,0000)
Вариант роста:	солитарный	76,3%	58,3%	(4,5) 13,18 (P=0,0003)
	многофокусный	64,7%	25,7%	128,20 (P=0,0000)
Инвазия капсулы опухоли:	отсутствует	100%	100%	24,10 (P=0,0000)
	есть	83,6%	37,2%	8,20 (P=0,0042)
Инвазия капсулы опухоли:	без инвазии (1)	100%	100%	4,07 (P=0,044)
	микроинвазия (2)	94,1%	–	(1,3) 6,81 (P=0,009)
	макроинвазия (3)	60,9%	–	(2,3) 5,05 (P=0,025)
Узловой зоб (фон):	есть	88,6%	88,6%	4,55 (P=0,033)
	нет	75,3%	41,0%	(1,3) 70,82 (P=0,0000)
Категория T (TNM)	T1 (1)	92,7%	75,5%	(1,4) 95,75 (P=0,0000)
	T2 (2)	90,8%	83,3%	(2,3) 41,75 (P=0,0000)
	T3 (3)	45,2%	12,6%	(2,4) 65,85 (P=0,0000)
	T4 (4)	14,8%	0,0%	(3,4) 4,62 (P=0,0317)

Продолжение таблицы 1

Категория N (TNM)	N0 (1)	93,1%	77,4%	(1,3) 57,48 (P=0,0000)
	N1a (2)	85,2%	85,2%	(2,3) 11,53 (P=0,0007)
	N1b (3)	51,5%	24,0%	
Стадия заболевания	I (1)	94,9%	77,6%	(1,4) 30,91 (P=0,0000)
	II (2)	96,3%	90,3%	(1,5) 71,82 (P=0,0000)
	III (3)	85,9%	80,2%	(1,6) 85,17 (P=0,0000)
	IVa (4)	65,4%	32,0%	(2,4) 14,99 (P=0,0001)
	IVb (5)	17,7%	0,0%	(2,5) 41,74 (P=0,0000)
	IVc (6)	9,5%	0,0%	(2,6) 52,34 (P=0,0000)
				(3,4) 6,36 (P=0,0117)
				(3,5) 21,26 (P=0,0000)
				(3,6) 25,66 (P=0,0000)
				(4,5) 13,26 (P=0,0003)
				(4,6) 23,09 (P=0,0000)
Регионарное распространение:				22,80 (P=0,0000)
инсиплатеральное	67,0%	46,4%		
билатеральное	39,0%	0,0%		

Продолжительность жизни больных с карциномами pT1 и pT2 достоверно не различалась. Не выявлено статистически значимых отличий выживаемости больных с опухолями pT3 и pT4, а также при I, II и III стадиях медуллярного рака. Низкие показатели продолжительности жизни были характерны только для IV стадии заболевания (рисунок 1), а также наблюдались при метастазах в лимфатических узлах уровней II–V, особенно билатеральных.

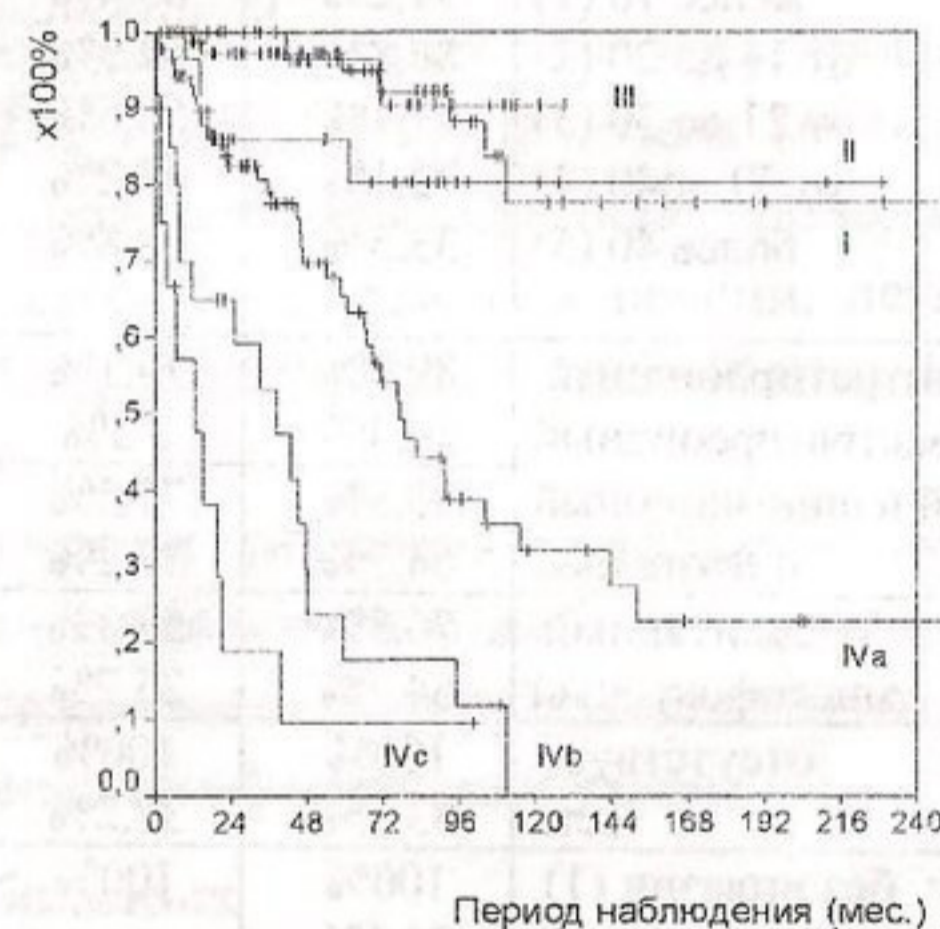


Рисунок 1 – Продолжительность жизни в зависимости от стадии заболевания

При моновариантной оценке прогноза неблагоприятными факторами оказались лимфодиссекция и клинические проявления заболевания. Адьювантные противоопухолевые воздействия не оказывали существенного влияния на отдаленные результаты лечения (рисунки 2 и 3).

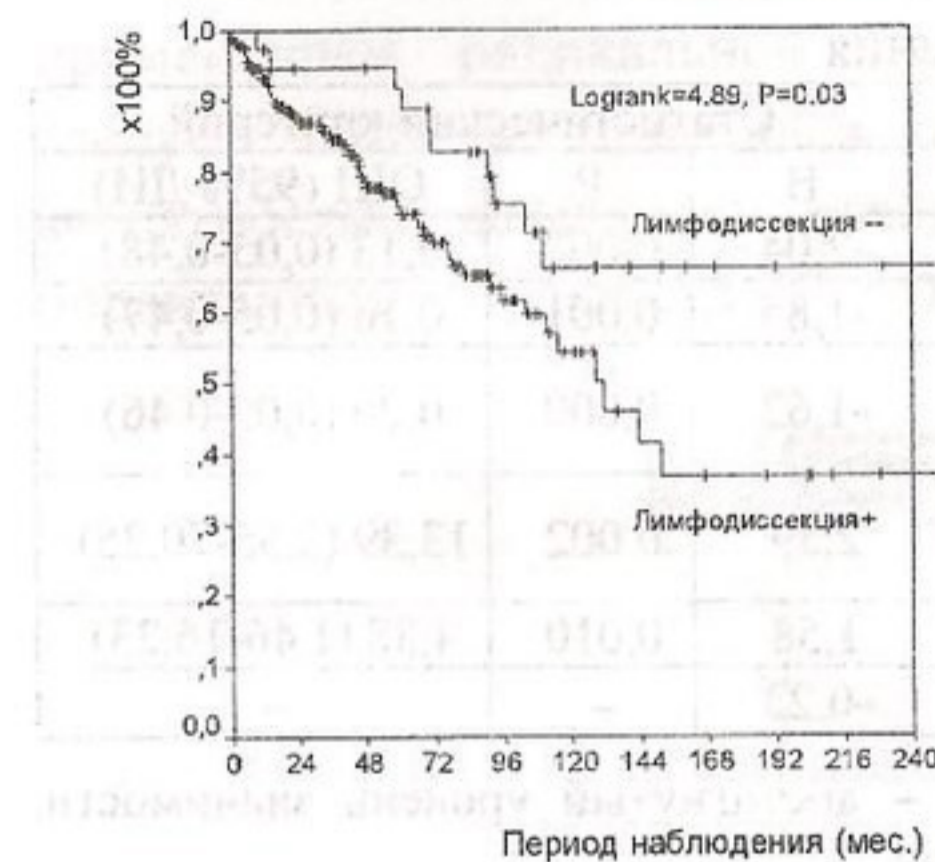


Рисунок 2 – Продолжительность жизни после выполнения лимфодиссекций

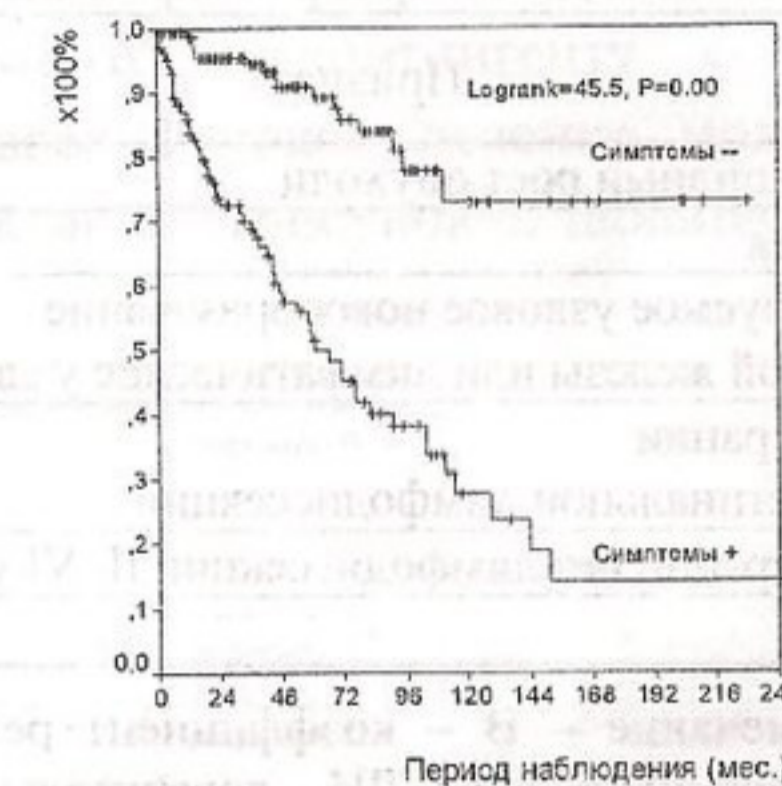


Рисунок 3 – Выживаемость в зависимости от клинических проявлений заболевания

Выживаемость 10 больных, которые не были оперированы из-за множественных отдаленных метастазов или в связи с тяжелым общим состоянием, оказалась крайне неудовлетворительной, медиана времени жизни в этой группе составила всего $12,0 \pm 6,3$ мес. (95% ДИ 0,0–24,8).

Итоги моновариантной оценки не позволили ответить: каким должно быть рациональное оперативное пособие и есть ли аргументированные основания для комбинированного лечения больных. В выборочную совокупность (n=242), сформированную для решения указанной задачи, не включались пациенты, смерть которых была обусловлена второй злокачественной опухолью или соматическими заболеваниями. Не рассматривались также неоперабельные случаи и клинические наблюдения с неустановленными размерами опухоли.

По логистической регрессии вероятность смерти от медуллярного рака определялась состоянием регионарных лимфатических узлов, инвазивным потенциалом опухоли, наличием пальпируемых новообразований на шее, характером операции, т.е. выполнением шейной лимфодиссекции в сочетании с удалением лимфатических узлов средостения (таблица 2). Анализ полученных результатов позволил создать модель прогнозирования исходов лечения:

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

где e – основание натуральных логарифмов 2,71...;

$$z = B_0 + B_1 \times x_1 + B_2 \times x_2 + \dots + B_n \times x_n;$$

B – коэффициенты регрессии;

x – значения независимых переменных.

Если P превышает 0,5, то предполагается наступление события.

Таблица 2 – Независимые признаки, определяющие вероятность летального исхода от прогрессирования заболевания

Признак	Статистический критерий		
	B	P	ОШ (95% ДИ)
Интрапиреодный рост опухоли	-2,04	0,000	0,13 (0,05-0,48)
N0 или N1a	-1,85	0,001	0,16 (0,05-0,47)
Непальпируемое узловое новообразование щитовидной железы или лимфатические узлы шеи	-1,62	0,000	0,20 (0,09-0,46)
Объем операции без медиастинальной лимфодиссекции	2,59	0,002	13,39 (2,55-70,25)
Объем операции без лимфодиссекции II–VI уровней	1,58	0,010	4,88 (1,46-16,23)
Константа	-0,23	–	–

Примечание – B – коэффициент регрессии, P – достигнутый уровень значимости, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Многие признаки, достоверно сопряженные с выживаемостью по предварительной оценке (размер и многофокусный рост опухоли, пол, возраст и др.), не имеют определяющего значения в модели. Из общего числа больных строго положительные итоги теста получены в 212 случаях, ложноотрицательные – в 30. Правильно распознано 47 летальных исходов из 64. Таким образом, предсказательная ценность регрессионной модели оказалась равной 87,6%. Большинство случаев (182, или 75,2%), включенных в статистический анализ, было отнесено к выборке с благоприятным прогнозом; группу с высокой вероятностью летального исхода составили 60 наблюдений (24,8%). Выживаемость больных с высоким и низким риском летального исхода отражена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика выживаемости больных с высоким и низким риском летального исхода от прогрессирования медулярного рака

Выживаемость	Класс риска (%)	
	1 (низкий риск)	2 (высокий риск)
3-летняя	95,3	63,0
5-летняя	91,0	43,4
10-летняя	76,8	16,8
Медиана времени жизни, мес.	–	48,3±8,3 (95% ДИ 32,0-64,6)

Распределение 242 наблюдений согласно найденной вероятности наступления летального исхода показало несоответствие общепринятому делению на стадии заболевания. В выборке низкого риска одинаково часто встречались пациенты с опухолями небольших размеров без метастазов в лимфатических узлах и случаи местно распространенного рака. Напротив, к группе высокого риска были отнесены не только запущенные карциномы, но и наблюдения с распространением T1-2N0M0. По-видимому, этим фактом можно объяснить отсутствие достоверных различий показателей выживаемости у больных с I, II и III стадиями при моновариантном анализе.

Очевидным основанием для агрессивной хирургической тактики с применением радикальной шейной и медиастинальной лимфодиссекции следует считать принадлежность больного к контингенту с высокой вероятностью летального исхода. В классе 1 такое лечение может быть оправданным в подклассах C и D, а также классе 2 (рисунок 4, таблица 4).

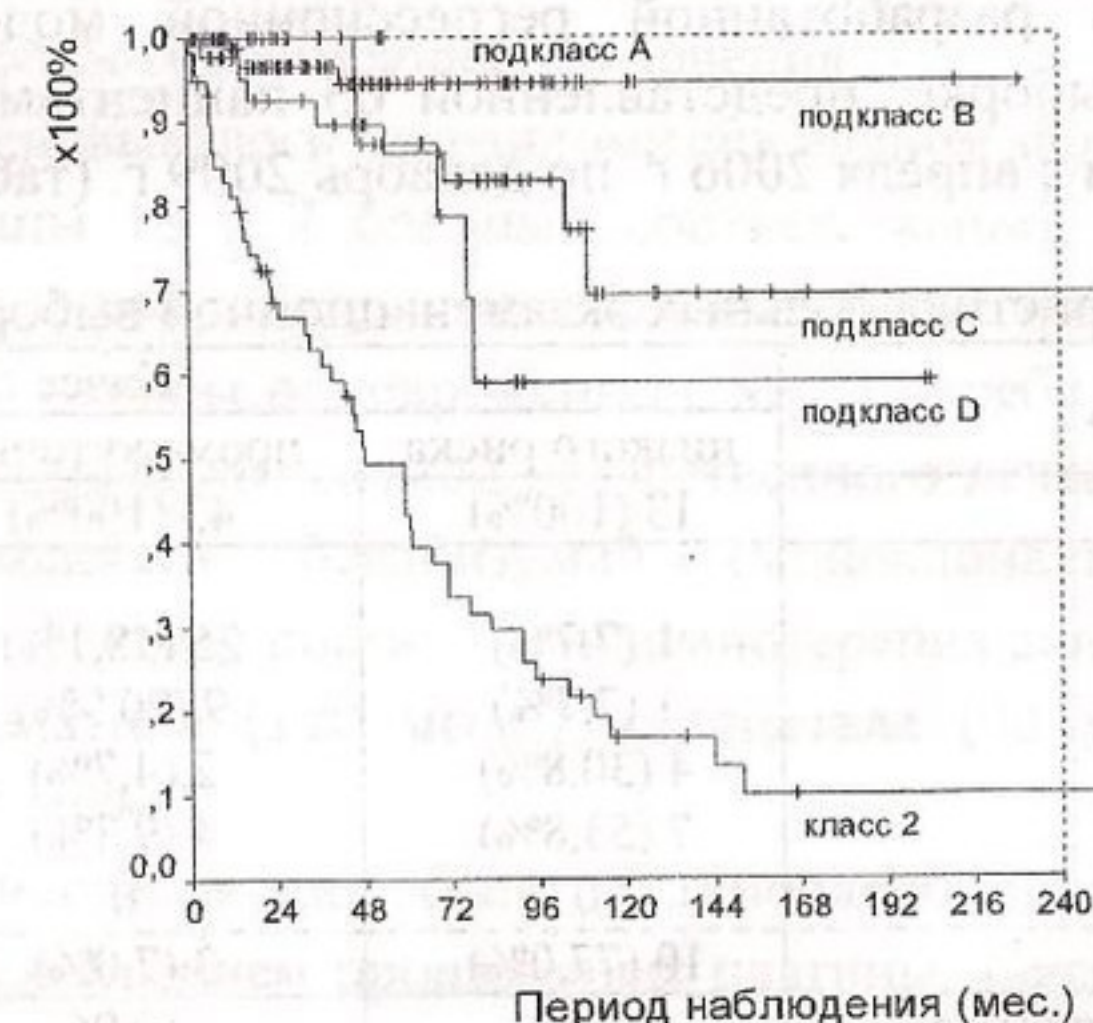


Рисунок 4 – Выживаемость больных в классах 1 (A, B, C, D) и 2

Таблица 4 – Степень распространения опухоли и вероятность летального исхода

Вероятность летального исхода (подкласс)	Стадия заболевания и TNM (количество наблюдений)						Выживаемость	
	I pT1N0M0	II pT2N0M0	III pT3N0M0; T1-3N1aM0	IVa T4aN0-1aM0, T1-4aN1bM0	IVb pT4b	IVc (M1)		Всего
Менее 1% (A)	2 (0,8%)	–	3 (1,2%)	–	–	–	5 (2,1%)	5 лет - 100%
От 1 до 5% (B)	50 (20,7%)	26 (10,7%)	17 (7,0%)	11 (4,5%)	–	–	104 (43,0%)	10 лет - 94,5%
От 5 до 20% (C)	19 (7,9%)	11 (4,5%)	3 (1,2%)	10 (4,1%)	–	2 (0,8%)	45 (18,6%)	10 лет - 69,3%
От 20 до 50% (D)	–	–	–	28 (11,6%)	–	–	28 (11,6%)	10 лет - 59,1%
Более 50% (E)	3 (1,2%)	1 (0,4%)	4 (1,7%)	33 (13,6%)	14 (5,8%)	5 (2,1%)	60 (24,8%)	10 лет - 16,8%
Всего	74 (30,6%)	38 (15,7%)	27 (11,2%)	82 (33,9%)	14 (5,8%)	7 (2,9%)	242 (100%)	10 лет - 53,9%

Примечания – Log rank (LR) и P: LR_{BC}=3,82, P=0,050 для подкласса A; LR_{BD}=4,57, P=0,032 для подкласса B; LR_{BE}=55,27, P=0,000 для подкласса C; LR_{CE}=26,00, P=0,000 для подкласса D; LR_{DE}=11,62, P=0,001 для подкласса 2.

Исходя из полученных результатов, становится очевидной неоднородность пациентов класса низкого риска. В связи с этим, целесообразно подразделить всех пациентов на три класса с низким, промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания после лечения. Вероятность причинно специфической смертности в данных подгруппах составляет до 5%, от 5 до 50% и более 50% соответственно.

Эффективность разработанной регрессионной модели тестирована в экзаменационной выборке, представленной 63 пациентами, лечение которых проводилось в сроки с апреля 2006 г. по декабрь 2009 г. (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика больных экзаменационной выборки

Показатель	Класс		
	низкого риска	промежуточный	высокого риска
Количество больных	13 (100%)	43 (100%)	10 (100%)
в том числе стадия:			
I	1 (7,7%)	25 (58,1%)	0
II	1 (7,7%)	9 (20,9%)	0
III	4 (30,8%)	2 (4,7%)	0
IVa	7 (53,8%)	4 (9,3%)	7 (70,0%)
IVb	0	0	3 (30,0%)
NI	10 (77,0%)	3 (7,0%)	10 (100%)
Средний срок наблюдения (мес.)	17,73	19,96	18,07

В группе высокого риска прогрессирование опухоли диагностировано у 5 пациентов (50%), а в двух других наблюдениях выявлена персистирующая кальцитонинемия, которая являлась признаком генерализации процесса (локализовать опухолевые очаги при системном обследовании не удалось). Признаки рецидива и отдаленных метастазов не определены только у 3 больных (30%). Ко времени завершения исследования в данной подгруппе умерло 3 пациента.

В промежуточном классе возобновление опухолевого роста установлено в 2 (4,7%) случаях, кальцитонинемия без объективных признаков генерализации была выявлена в двух других наблюдениях, а у подавляющего большинства больных (n=39; 90,7%) при контроле данных за рецидив и метастазы карциномы не было получено.

Ни у одного пациента, отнесенного к классу низкого риска, возобновления роста опухоли не найдено, а уровень базальной секреции кальцитонина во всех случаях соответствовал нормальным физиологическим значениям.

Лекарственное противоопухолевое лечение больных с неудаляемыми рецидивами и отдаленными метастазами

У ряда пациентов, отнесенных к высокому классу риска вероятности причинно специфической смертности, после проведения специального лечения может возникнуть состояние, когда ни один из методов специального лечения не может остановить прогрессирование заболевания. Изучена результативность

проведения полихимиотерапии у больных с гистологически верифицированным диагнозом первичного рака щитовидной железы (сT1-4N0-1M1, сT4N0-1M0), неоперабельный рецидив заболевания и (или) прогрессирование опухолевого процесса с метастатическим поражением отдаленных органов. Критерием проведения исследования являлось также отсутствие ремиссии или прогрессирование заболевания при проведении предшествующего лучевого и (или) лекарственного противоопухолевого лечения.

Исследование основывалось на рандомизированном формировании целевой и контрольной группы 10 и 7 больных соответственно, каждая из которых включала пациентов с рефрактерными к цитостатикам формами заболевания. У пациентов целевой группы одновременно с хорошо себя зарекомендовавшей (найденной нами эмпирически) схемой лекарственного лечения оксалиплатином, доцетакселом применялся бевацизумаб (моноклональные антитела к вазоэндотелиальному фактору роста). Полихимиотерапия включала внутривенное применение оксалиплатина (120 мг/м²) и доцетала (80 мг/м²). Бевацизумаб назначался в дозе 7,5 мг/кг).

В результате исследования было установлено, что комбинированная химиотерапия с использованием производных платины, таксанов и бевацизумаба позволяет стабилизировать, а в ряде случаев достичь объективного эффекта у пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы. Проведенное лекарственное лечение не приводило к снижению уровня кальцитонина при медуллярном раке, следовательно, процесс остается активным и перерывы в лечении могут способствовать возобновлению опухолевого роста или к появлению новых метастатических очагов. У пациентов контрольной группы положительная динамика отмечалась редко.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Клиническое течение медуллярного рака щитовидной железы характеризуется рядом особенностей: высокий потенциал к регионарному распространению после хирургического вмешательства (22,5%), локальное рецидивирование (6,8%) и отдаленное метастазирование (17,1%). Период времени после проведения лечения до прогрессирования заболевания варьирует в широких пределах, составляя в среднем 31,8 месяца (95% ДИ 19,4–44,3) при появлении метастазов в глубоких лимфатических узлах шеи, 150,3 месяца (95% ДИ 119,2–181,3) при развитии локального рецидива заболевания. Средняя продолжительность периода до выявления метастатического поражения печени, легких и костей составляет 28,8 (95% ДИ 15,8–41,9), 29,6 (95% ДИ 18,5–40,6) и 41,5 месяца (95% ДИ 22,6–61,5) соответственно. У 2,4% пациентов наблюдается имплантационное распространение медуллярного рака

с поражением кожи, подкожной жировой клетчатки и мышц шеи. В таких случаях длительность безрецидивного периода составляет в среднем 179,4 месяца (95% ДИ 143,2–215,7) [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10].

2. При медуллярном раке продолжительность временного интервала от начала лечения до прогрессирования заболевания достоверно зависит от возраста пациента, пола и степени распространения опухоли. У пациентов старше 70 лет период регионарного прогрессирования составляет 3,6 месяца (95%; $P < 20, > 70 = 0,0245$; $P_{20-40, > 70} = 0,0470$; $P_{40-60, > 70} = 0,0336$) при исходно выявляемых метастазах в лимфатических узлах шеи. В случае локального прогрессирования укороченный безрецидивный период отмечается у лиц мужского пола (6,2 месяца, 95%; $P_{м,ж} = 0,0438$), в возрасте 60–69,9 лет (2,9 месяца, 95%; $P_{40-60, 60-70} = 0,0105$), при экстратиреоидном характере роста опухоли (7,6 месяца, 95%; $P = 0,0027$) и билатеральных регионарных метастазах (7,2 месяца, 95%; $P_{N0, N1b} = 0,0410$). Адювантная лучевая терапия (36–40 Гр) ассоциирована с более продолжительным безрецидивным периодом при локальном прогрессировании медуллярного рака (66,4 месяца, 95% ДИ 10,9–122,0; $P = 0,020$). Длительность периода до выявления метастазов в легких достоверно сопряжена с характером регионарного распространения. Короткий безрецидивный период наблюдается при двусторонних метастазах в лимфатических узлах шеи (14,3 месяца, 95% ДИ 3,0–25,7; $P_{N0, N1b} = 0,0132$) [2, 3, 4, 8].

3. Медуллярный рак щитовидной железы IV стадии достоверно чаще наблюдаются у пациентов мужского пола (ОШ=1,88; $P = 0,0009$), в возрастной группе старше 60 лет (ОШ=2,0; $P = 0,0016$), при микроскопически инвазивном росте опухоли (ОШ=3,48; $P < 0,0001$) [3, 5].

4. Наблюдаемая 10-летняя выживаемость больных медуллярным раком щитовидной железы составляет 53,9%. Этот показатель достоверно выше у женщин (59,5%) по сравнению с мужчинами (42,0%; $P = 0,027$), при экспансивно растущих опухолях (71,5%), в случаях инвазивного роста (37,2%), ($P = 0,0001$), при инкапсулированных карциномах без инвазии капсулы новообразования (100%). Неблагоприятный прогноз по критерию 10-летней выживаемости отмечается у пациентов с экстратиреоидным распространением опухоли – 8,3%, в то время как для интратиреоидных новообразований 74,1% ($P = 0,0001$). При многофокусном росте 10-летняя выживаемость составляет 25,7%, для солитарного рака 58,3% ($P = 0,0042$), при билатеральном метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов – 0%, а в случае их одностороннего поражения – в 46,4% ($P = 0,0001$) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10].

5. Продолжительность жизни больных медуллярным раком щитовидной железы с распространением T1–T4, а также при I–III стадии достоверно не различается. Вероятность летального исхода от медуллярного рака достоверно

сопряжена с исходным состоянием регионарных лимфатических узлов ($P = 0,0001$, ДИ 0,05–0,47), инвазивным потенциалом опухоли ($P = 0,0001$, ДИ 0,05–0,48), наличием пальпируемых новообразований на шее ($P = 0,0001$, ДИ 0,09–0,46) и характером операции, предусматривающим выполнение шейной ($P = 0,010$, ДИ 1,46–16,23) и медиастинальной лимфодиссекции ($P = 0,002$, ДИ 2,55–70,25). Разработанная на основании этих факторов математическая модель позволяет разделить всех больных медуллярным раком на 2 класса – низкого и высокого риска наступления летального исхода. 10-летняя выживаемость в классах низкого и высокого риска прогрессирования заболевания составляет 76,8% и 16,8% соответственно ($P = 0,0001$). Модель обладает высокой предсказательной ценностью (87,6%) и позволяет индивидуализировать лечение конкретного пациента [2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11].

6. Комбинированная химиотерапия с использованием производных платины, таксанов и бевацизумаба позволяет без сравнительной статистической достоверности стабилизировать, а в ряде случаев достичь существенной регрессии очагов опухоли у пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы [5].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Пациентам с верифицированным медуллярным раком следует выполнять хирургическое вмешательство в объеме тотальной тиреоидэктомии с центральной и двусторонней латеральной лимфодиссекцией. В ходе операции необходимо оценить распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы и состояние яремных лимфатических узлов. Основанием для выполнения медиастинальной лимфодиссекции является выявление признаков экстратиреоидного роста и метастатического поражения I–V и VII уровней лимфооттока [11].

2. Отнесение каждого пациента к классу высокого и низкого риска летального исхода путем математического расчета позволяет индивидуализировать тактику хирургического лечения. С этой целью каждому признаку присваивается балльная оценка (0 или 1) – в зависимости от наличия или отсутствия. Оценка 0 баллов применяется для следующих категорий: пальпируемый узел на шее (первичная опухоль или лимфатический узел), экстратиреоидный рост опухоли (по результатам УЗИ, КТ или интраоперационной оценки), N1b, невыполнение двусторонней шейной и медиастинальной лимфодиссекции. Альтернативным пяти признакам – непальпируемый рак, интратиреоидный рост, N0-N1a, двусторонняя и медиастинальная лимфодиссекция – присваивается по 1 баллу.

Вероятность летального исхода от прогрессирования медуллярного рака определяется расчетом суммы произведений установленных баллов и коэффициентов регрессии (число z):

$$z = -0,23 \text{ (константа)} + (-2,04 \times \text{интра-, экстратиреоидный рост}) \\ + (-1,85 \times \text{статус N}) + (1,58 \times \text{шейная диссекция}) \\ + (2,6 \times \text{медиастинальная диссекция}) + (-1,62 \times \text{пальпируемость узла}).$$

Вероятность (P) определяется значением функции $(2,72^z / 1 + 2,72^z) \times 100\%$.

Отнесение больного к классу высокого риска (>50%) вне зависимости от стадии заболевания требует выполнения медиастинальной лимфодиссекции.

3. Пациентам с исходно нерезектабельным либо диссеминированным медуллярным раком щитовидной железы, а также при неоперабельных рецидивах заболевания следует проводить курсы комбинированной химиотерапии, включающие применение препаратов платины и таксанов. Лучшие показатели объективного эффекта (продолжительная стабилизация, регрессия) достигаются при применении оксалиплатина, доцетаксела и бевацизумаба.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Медуллярный рак щитовидной железы / Е.П. Демидчик, Ю.Е. Демидчик, З.Э. Гедревич, М.В. Фридман, А.А. Жилко, В.А. Кондратович, П.Г. Киселев, А.Э. Колобухов // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2003. – Т. 47, № 6. – С. 80–87.
2. Отдаленные результаты лечения больных операбельным медуллярным раком щитовидной железы / Ю.Е. Демидчик, Е.П. Демидчик, З.Э. Гедревич, Е.Д. Черствый, М.В. Фридман, А.А. Жилко, П.Г. Киселев, А.М. Неровня, А.Э. Колобухов, В.А. Кондратович, В.В. Ляховский // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2004. – № 2. – С. 5–12.
3. Результаты лечения больных медуллярным раком щитовидной железы / Ю.Е. Демидчик, А.Э. Колобухов, Е.П. Демидчик, З.Э. Гедревич, М.В. Фридман, П.Г. Киселев, В.В. Барьяш, М.Н. Шепетько, А.М. Писаренко // Онколог. журн. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 19–30.
4. Сучасныя магчымасці прагназавання вынікаў лячэння хворых на медулярны рак шчытападобнай залозы / Ю.Я. Дзямідчык, Я.П. Дзямідчык, А.Э. Калабухаў, З.Э. Гедрэвіч, М.В. Фрыдман, В.В. Бар'яш, М.М. Шапецька, А.М. Пісарэнка, С.У. Манькоўская, В.Я. Папок // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2008. – № 4. – С. 38–47.
5. Медуллярный рак щитовидной железы: вопросы диагностики и лечения / Ю.Е. Демидчик, А.В. Прохоров, М.В. Фридман, А.Э. Колобухов, С.В. Маньковская, Ю.И. Аверкин // Медицина. – 2010. – № 3. – С. 77–84.
6. Медуллярная микрокарцинома щитовидной железы: клинические проявления, диагностика и результаты лечения / Ю.Е. Демидчик, М.В. Фридман, А.Э. Колобухов, А.М. Гуминский, Е.Ю. Демидчик, В.В. Барьяш // Онколог. журн. – 2010. – Т. 4, № 4 ; 2011. – Т. 5, № 1. – С. 9–17.

Статьи в сборниках материалов конференций

7. Демидчик, Ю.Е. Выживаемость больных медуллярным раком щитовидной железы / Ю.Е. Демидчик, З.Э. Гедревич, А.Э. Колобухов // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию Витебского областного онкол. диспансера, Витебск, 31 нояб.–1 дек. 2002 г. – Витебск, 2002. – С. 47–53.
8. Демидчик, Ю.Е. Медуллярный рак щитовидной железы / Ю.Е. Демидчик, А.Э. Колобухов // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 60-й науч. сессии университета, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне, Витебск, 27-28 апр. 2005. – Витебск, 2005. – С. 321–324.

9. Демидчик, Ю.Е. Результаты хирургического лечения больных медулярным раком щитовидной железы / Ю.Е. Демидчик, А.Э. Колобухов, А.В. Прохоров // Актуальные вопросы хирургии : материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь, Витебск, 11–12 нояб. 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 394–395.

Тезисы

10. Спорадический медулярный рак щитовидной железы / Ю.Е. Демидчик, З.Э. Гедевич, А.А. Жилко, М.В. Фридман, П.Г. Киселев, А.Э. Колобухов // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25–28 мая 2004 г. – Минск, 2004. – Ч. II. – С. 26.

Инструкции

11. Хирургическое лечение больных шейно-медиастинальными новообразованиями щитовидной железы : метод. рекомендации / сост. Ю.Е. Демидчик, С.Л. Кабак, А.Э. Колобухов. – Минск : МГМИ, 1999. – 14 с.

РЭЗЬЮМЭ

Калабухаў Аляксей Эдуардавіч

Лячэнне хворых на медулярны рак шчытападобнай залозы

Ключавыя словы: шчытападобная залоза, медулярны рак, выжывальнасць, лячэнне, прагнастычныя мадэль вынікаў лячэння, хіміятэрапія.

Мэта работы: павышэнне эфектыўнасці лячэння хворых на медулярны рак шчытападобнай залозы.

Метады даследавання: у даследаванні ўключана 343 клінічных назірання (280 з марфалагічна падцвержаным медулярным ракам шчытападобнай залозы (1985–2006 гг.) – рэтраспектыўная група, 63 – з аналагічным працэсам (2006–2009 гг.) – кантрольная група; праведзены рэтраспектыўны аналіз прыметаў, што характарызуюць пухлінны працэс, метады дыягностыкі і лячэння; разлік выжывальнасці праводзілі метадам Kaplan–Meier; аналіз узаемасувязяў прыметаў – метадам бінарнай лагістычнай рэгрэсіі. Праведзены аналіз прымянення розных схем поліхіміятэрапіі ў 17 хворых мэтавай і кантрольных груп з распаўсюджаным медулярным ракам шчытападобнай залозы.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: 3-, 5- і 10-гадовая выжывальнасць складалі 84,2%; 74,0%; 53,9% адпаведна. Монаварыянтны аналіз выявіў большую працягласць жыцця жанчын, выжывальнасць хворых старэй за 60 і маладзей 20 гадоў была ніжэй, чым у прамежкавых узроставак груп. Паказчыкі выжывальнасці пагаршаліся з павелічэннем памеру пухліны, пры экстратыроідным распаўсюджванні і шматфокусным росце пухліны. Не выяўлена статыстычна значных адрозненняў працягласці жыцця пры I, II і III стадыях медулярнага рака: 10 гадоў і больш жылі 77,6%, 90,3% і 80,2% хворых адпаведна. Рэгрэсійным аналізам устаноўлена: верагоднасць смерці ад медулярнага рака пэўна залежыць ад зыходнага рэгіянарнага распаўсюджвання пухліны, інвазіўнага патэнцыялу і вызначаецца характарам аперацыі. Распрацавана рэгрэсіўная мадэль прагназавання зыходаў лячэння хворых. Камбінаваная хіміятэрапія з вытворнымі плаціны, таксанаў і бевацызумаба дазваляе стабілізаваць, а ў шэрагу выпадкаў дасягнуць істотнай рэгрэсіі асяродкаў пухліны ў пацыентаў з распаўсюджаным медулярным ракам шчытападобнай залозы.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: выяўленне прагнастычна неспрыяльных прыкмет да- і інтраоперацыйна вызначае клас з высокай рызыкай прагрэсавання захворвання, для яго змяншэння патрабуецца медыясінальная лімфадэсекцыя. Распрацаваная рэгрэсіўная мадэль прагназавання зыходаў лячэння дазваляе індывідуалізаваць тактыку лячэння. Пры зыходна нерэзэктабельным альбо распаўсюджаным медулярным раку, а таксама пры неаперабельным рэцыдыве захворвання варта праводзіць курсы камбінаванай хіміятэрапіі з прымяненнем прэпаратаў плаціны і таксанаў.

Галіна скарыстання: анкалогія, хірургія.

РЕЗЮМЕ

Колобухов Алексей Эдуардович

Лечение больных медуллярным раком щитовидной железы

Ключевые слова: щитовидная железа, медуллярный рак, выживаемость, лечение, прогностическая модель исходов лечения, химиотерапия.

Цель работы: повышение эффективности лечения больных медуллярным раком щитовидной железы.

Методы исследования: в исследование включено 343 клинических наблюдения (280 больных с морфологически верифицированным медуллярным раком щитовидной железы (1985–2006 гг.) – ретроспективная группа, 63 – с аналогичным процессом (2006–2009 гг.) – контрольная группа); проведен ретроспективный анализ признаков, характеризующих опухолевый процесс, методы диагностики и лечения; расчет выживаемости проводили методом Kaplan–Meier; анализ взаимосвязей признаков – методом бинарной логистической регрессии. Проведен анализ применения различных схем полихимиотерапии у 17 больных целевой и контрольной групп с распространенным медуллярным раком щитовидной железы.

Полученные результаты и их новизна: 3-, 5- и 10-летняя выживаемость оказалась равной 84,2%; 74,0%; 53,9% соответственно. Моновариантный анализ выявил большую продолжительность жизни женщин; выживаемость пациентов старше 60 и моложе 20 лет была ниже, чем в промежуточных возрастных группах. Показатели выживаемости ухудшались с увеличением размера опухоли, при экстратиреоидном распространении и мультицентрическом росте. Не выявлено статистически значимых отличий продолжительности жизни при I, II и III стадиях медуллярного рака: 10 лет и более жили 77,6%, 90,3% и 80,2% больных соответственно. Регрессионным анализом установлено: вероятность смерти от медуллярного рака достоверно зависит от исходного регионарного распространения опухоли, инвазивного потенциала и определяется характером оперативного вмешательства. Разработана регрессионная модель прогнозирования исходов лечения больных. Комбинированная химиотерапия с производными платины, таксанов и бевацизумаба позволяет стабилизировать, а в ряде случаев достичь существенной регрессии очагов опухоли у пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы.

Рекомендации по использованию: обнаружение прогностически неблагоприятных признаков до-, и интраоперационно указывает на класс с высоким риском прогрессирования заболевания, для его уменьшения требуется медиастиальная лимфодиссекция. Разработанная регрессионная модель прогнозирования исходов лечения позволяет индивидуализировать тактику лечения. При исходно нерезектабельном либо диссеминированном медуллярном раке, а также при неоперабельных рецидивах заболевания следует проводить курсы комбинированной химиотерапии с применением препаратов платины и таксанов.

Область применения: онкология, хирургия.

SUMMARY

Kolobukhov Alexei Eduardovich

Treatment of patients with medullary thyroid carcinoma

Key words: thyroid, medullary carcinoma, survival, treatment, prognostic model of treatment outcomes, chemotherapy.

Goal of research: increase of effectiveness for treatment of patients with medullary thyroid carcinoma.

Research methods: The study included 343 clinical cases: 280 patients with morphologically verified medullary thyroid carcinoma (1985–2006) is a retrospective group, 63 patients with a similar process (2006–2009) is a control group. A retrospective analysis of features, characterizing tumor process, methods of diagnostics and provided treatment was made by moment Kaplan–Meier method. The method of binary logistic regression was used for analysis of interrelations in the aggregate of patients. The analysis of application of various schemes of polychemotherapy was conducted in 17 patients of target and control groups with extended medullary thyroid carcinoma.

Research findings and their novelty: 3-, 5- and 10-year survival rates were equal to 84.2%, 74.0%, 53.9% respectively. Univariant analysis revealed a higher duration of life in females and survival of patients aged 60 and under 20 years was lower than in the patients of intermediate age groups. Survival worsened with increasing tumor size, with extratireoid distribution and multicentric growth of tumors. No statistically significant differences in lifetime was found at I, II and III stages of medullary carcinoma: patients lived 10 and more years 77.6%, 90.3% and 80.2% respectively. By regression analysis it was found that the probability of fatal outcomes from medullary carcinoma depends on initial regional spread of tumor, its invasive potential and is largely determined by surgical options. A regression model for prediction of treatment outcomes in patients with medullary thyroid carcinoma was developed. Combined chemotherapy with the use of platinum derivatives, taxanes and bevacizumab permits to stabilize and, in some cases, to achieve significant regression of tumor foci in patients with extensive medullary thyroid carcinoma.

Recommendations for application: the detection of prognostically unfavourable signs before and intraoperative patient permits to refer to a class with a high risk of disease progression. For reduction of this risk the mediastinal lymph node dissection is required. The use of the developed regression model for predicting treatment outcomes in patients with medullary thyroid carcinoma makes individualize the treatment strategy. In patients with initially unresectable or disseminated medullary thyroid carcinoma as well as in inoperable recurrence of the disease should be conducted courses of polychemotherapy including application of drugs with platinum and taxanes.

The sphere of application: oncology, endocrinology.