

УДК 616.441-006.6:615.849-036

ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ МЕЧЕВ¹, ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ ЩЕРБИНА¹,
ЮЛИЯ ПЕТРОВНА СЕВЕРИН², ВАЛЕНТИНА ВЛАДИМИРОВНА АНДРЕЕВА³

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев*

² *Киевский городской клинический онкологический центр*

³ *Национальный институт рака МЗ Украины, Киев*

МАСТЕР-КЛАСС

25-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЛЕЧЕННЫМИ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

Резюме. В виде мастер-класса приведены данные анализа долгосрочных (до 25 лет) наблюдений за больными высококодифференцированным раком щитовидной железы (РЩЗ), которых лечили радиоактивным ¹³¹I. Приводится как пример история болезни (25 лет мониторинга) пациентки и обсуждаются трудности и проблемы, которые возникают при данном анализе, в зависимости от факторов риска — прогностических факторов.

Даны рекомендации для дальнейшего развития этой очень актуальной для клинической онкологии проблемы мониторинга больных РЩЖ.

Ключевые слова: высококодифференцированный рак щитовидной железы, ¹³¹I-терапия, мониторинг больных, прогностические факторы, история болезни.

Оценка результатов комбинированного лечения большой когорты больных раком щитовидной железы (РЩЖ) и их многолетний мониторинг (10–15–20–25 лет) для определения средней медианы жизни и сроков выживания после радиойодтерапии представляют собой очень сложную и почти нерешаемую проблему, особенно при констатации 15–25-годовой выживаемости.

В процессе мониторинга больных РЩЖ необходимо принимать во внимание:

- психологию «здорового» человека (более 10 лет без жалоб — нет причины обращаться к врачам);
- социальные причины — постоянная миграция населения, сложная политическая ситуация в Украине на протяжении последних лет, контроль нашего лечения за рубежом или в частных клиниках и др.;
- смерть от других причин, в том числе возрастного характера;
- отбор и группирование больных, протокол лечения которых (тотальная резекция с лимфодиссекцией

шейных лимфоузлов, ¹³¹I-терапия, адекватная гормонотерапия) строго соответствует мировым протоколам лечения высококодифференцированных форм опухолей РЩЖ;

- строгий учет прогностических факторов, которые в значительной мере влияют на прогноз выживаемости больных (табл. 1).

Судя по таблице (пункт 2), к благоприятным процессам с минимальным риском смертельного исхода относятся высококодифференцированные раки органа: ~ 60% папиллярных и ~ 20% фолликулярных форм. Успехи в комбинированном лечении этих форм (5-летняя выживаемость ~ 100%) все исследования относят к радиойодтерапии, так как для других 20% больных с медулярным и недифференцированным раками ЩЖ прогноз гораздо менее благоприятный — 5-летняя выживаемость составляет 7–15% [2–4].

ЦЕЛЬ ДАННОГО МАСТЕР-КЛАССА

Из более 5000 больных РЩЖ со всеми формами рака, пролеченных в Киевском городском клиническом онкологическом центре (КГКОЦ), нами

Факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом выживаемости

№	Фактор	Комментарий
1	Пожилый возраст в момент постановки диагноза	Мужской пол
2	Гистологический тип	Медуллярный и низкодифференцированный раки
3	Величина тиреоидной опухоли	Мультицентричность и/или местная инвазивность
4	Инвазивный рост за пределы щитовидной железы	Метастазы в лимфоузлы, легкие, средостение
5	Отдаленные метастазы	Множественность
6	Неполная хирургическая операция	Гемиструмэктомия
7	Отсутствие накопления ^{131}I в остаточной ткани железы	А также в метастазах рака
8	Повышение уровня тиреоглобулина после хирургического вмешательства	А также по ходу мониторинга

с большими трудностями были отобраны 316 человек с папиллярной формой РЩЖ.

При этом были соблюдены два основных условия:

- все эти больные наблюдались более 10 лет, а 26 человек — более 20 лет;

- у этих больных в процессе их мониторинга ни одного из 8 неблагоприятных факторов прогноза не наблюдалось.

Целью данной работы является демонстрация истории болезни больной С., которая на протяжении 25 лет регулярно приходила на контрольные осмотры: первые 2 года — дважды в год, в последующие — 1 раз в год. Под нашим наблюдением остается 26 подобных больных — они достижимы для контроля и регулярно выполняют все предписания лечащих врачей.

История болезни пациентки С. (1110/92) 1943 г. рождения. В возрасте 49 лет (в сентябре 1992 г.) поступила в отделение радионуклидной терапии КГКОЦ с диагнозом: папиллярный рак щитовидной железы $T_2N_0M_0$. Через 28 дней больной проведена тотальная резекция щитовидной железы с лимфодиссекцией (метастазы не обнаружены).

Больной тогда же, в сентябре 1992 г., проведен курс радиойодтерапии — перорально, 4000 МБк. На 5-й день после ^{131}I -терапии больной проведена скintiграфия всего тела (рис. GI цв. вкл.), а через 2 недели после дозиметрического контроля пациентку выписали из клиники с заключением: отсутствие остаточной ткани щитовидной железы и каких-либо метастатически подозрительных (лимфоузлы, легкие) участков повышенного накопления ^{131}I .

Под контролем радиоиммунологических исследований больной была назначена гормонотерапия в виде L-тироксина в постепенно возрастающих до 150 мг дозах. Впоследствии больная регулярно приходила на контрольные осмотры: в первые 2 года — 2 раза в год, далее — 1 раз в год. Осмотры включали клинико-лабораторное обследование, ультразвуковую диагностику, скintiграфию всего тела с вводимой активностью ^{131}I не менее 150 МБк, радиоиммунологический анализ T_3 , T_4 , тиреоидного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (Тг). При необходимости она делала КТ легких, ПЕТ-КТ всего тела и др.

Следует подчеркнуть, что на протяжении 25 лет наблюдения за пациенткой никаких патологических сдвигов со стороны щитовидной железы обнаружено не было.

Наряду с этим у больной в процессе жизни стали обнаруживаться достаточно серьезные сопутствующие заболевания: поликистоз кишечника, киста печени, кисты молочных желез (убирались под контролем УЗИ); в 2010 году она упала с лестницы и повредила (перелом) области Th11–Th12, а в 2012 г. ей по поводу стеноза аортального клапана проведена операция по замене клапана и одновременно шунтирование коронарной артерии (ишемическая болезнь сердца). В 2016 и 2017 г. она перенесла 2 микроинсульта. Самым интересным в анамнезе этих сопутствующих заболеваний было то, что врачи-онкологи районной сети сразу писали диагнозы «метастазы РЩЖ в печень», «метастазы РЩЖ в кости», а банальную пневмонию диагностировали как «метастазы РЩЖ в легкие».

Однако проводя ежегодно на протяжении 7 лет остеосцинтиграфию (рис. GII цв. вкл.) и не отмечая прогресса в накоплении ^{99m}Tc -фосфатов в очагах перелома, а также появления новых участков поражения костной ткани, мы, естественно, диагноз «метастазы РЩЖ в кости» отвергли, как и остальные подозрения. Мало того, болевой синдром в районе перелома Th11–Th12 мы дважды успешно лечили с помощью противовоспалительных (болевых) курсов рентгенотерапии.

В декабре 2017 года, спустя ровно 25 лет после начала нашего знакомства, больная умерла дома на 75-м году жизни, так как в последнее время находилась в постинсультном состоянии. При этом заключительный диагноз — причину смерти — обозначили так: «Рак щитовидной железы, множественные метастазы в головной мозг, скелет, легкие, легочно-сердечная недостаточность».

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПО ПРЕДСТАВЛЕННОМУ НАБЛЮДЕНИЮ

Европейские клинические рекомендации TSMO [5] выделяют 3 категории риска возникновения рецидивов РЩЖ и неблагоприятных прогнозов течения болезни [5, 6]:

- очень низкий риск: размер первичной опухоли T_1 (меньше 1 см) T_0M_0 , папиллярный, фолликулярный и даже папиллярный вариант фолликулярного рака, отсутствие неблагоприятных факторов;

- низкий — T_1 (больше 1 см) или $T_2N_0M_0$, без других неблагоприятных факторов при тех же рисках;

- высокий T_3 и $T_4N_0M_0$ или любой размер первичной опухоли при N_1 или M_1 .

Без сомнения, больная по приведенным в истории болезни прогнозам попала в группу низкого риска, поскольку 25 лет без рецидивов и осложнений, метастазов — это очень солидный срок выживаемости. И то, что она умерла не от рака, у нас тоже не вызывает сомнений (как и скороспелые диагнозы метастазов в кости, печень, легкие).

Поэтому в заключение следует привести ряд рекомендаций (как в каждом мастер-классе) для тех специалистов, которые будут заниматься долгосрочным мониторингом больных РЩЖ, прогнозированием и определением истинных (очень сложно) цифр выживаемости таких больных.

1. В канцер-реестре разных лет «Рак в Украине 1915–1916», к примеру [7] — заболеваемость, выживаемость и смертность от РЩЖ представляется без анализа по группам: сначала форма (высокодифференцированные, медуллярные, низкодифференцированные), затем градиация с учетом неблагоприятных факторов прогноза (экстратиреоидная инвазия, мультицентричный рост, недостаточная супрессия тиреотропина, возраст больного) и только потом приводятся цифры, так как 5-летняя выживаемость при лечении высокодифференцированных форм доходит до 100%, а низкодифференцированных — 7–15% [4–8].

2. Выборки учета больных необходимо проводить по соответствующим группам, желательно в одном лечебном учреждении и даже у одного лечащего врача (вспомним диагноз «метастазы в кости»).

3. Пациент должен (в буквальном смысле этого слова) выполнять все предписания врача в отношении сроков наблюдения (2 раза в год, потом 1 раз в год), появляться на контрольные осмотры (несмотря на кажущееся здоровье), сообщать лечебному учреждению все изменения городов, адресов и обязательно причины смерти (родственниками).

4. Как свидетельствуют наши неофициальные источники, до 50% умерших больных не подвергаются

аутопсиям; откуда тогда получать достоверные сведения о причинах смерти онкологических больных.

5. Приведенный пример истории болезни вскрывает и эту вышеуказанную проблему — больная умирает через 25 лет после лечения ¹³¹I от инсульта, а мы увеличиваем количество смертности от рака.

Сложности, с которыми сталкиваются отечественные и зарубежные авторы, работающие над проблемами мониторинга больных РЩЖ даже с низкой степенью риска, подтверждаются большими цифровыми расхождениями и трудностями. Так, локально-регионарные рецидивы ДРЩЖ возникают у 5–35% (у нас 12%) больных, метастазы в кости у 28–60% (у нас 14%), 10-летняя выживаемость без рецидивов 90–100%, одного случая рецидива 88–94%, повторных рецидивов 30–60% [9,11,11].

ВОПРОСЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ ПО МАСТЕР-КЛАССУ

1. Нужны ли подобные мастер-классы с демонстрацией уникальных наблюдений для обсуждения на конференциях, съездах, в журналах? Можно предложить проведение постоянных секций по мастер-классам (3–4) на конференциях УТФЯМ.

2. Может быть, специалисты Украины имеют подобные долгосрочные наблюдения за больными РЩЖ? Поделитесь ими, и мы с удовольствием опубликуем этот материал в журнале «Радіологічний вісник».

3. Чем можно объяснить большие цифровые расхождения в рецидивности, метастазировании, выживаемости, встречаемые в литературе?

4. Как изменить анализ смертности онкологических больных, особенно при долгосрочных наблюдениях, к объективной констатации причин?

5. Что нужно изменить в отношениях, «лечебные учреждения — отдел статистики — врач — больной», чтобы получать 10-, 15-, 20-летнюю и более информацию о пролеченных пациентах?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ell P. Gambhir et all Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment / Part VI «Radionuclide therapy»/ P. Ell // Churchill Livingstone. — 2004. — P. 359–497.
2. Рак щитовидной железы и комплексные клинические системы оценки долгосрочного прогноза / Е. В. Эпштейн, С. И. Матяшук и др. // Журн. АМН Украины — 2005. — Т. 11. — № 2. — С. 287–312.
3. Nogataki S. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer / S. Nogataki, E. Lystrim // Thyroid. — 2002. — N 12. — P. 889–906.
4. Мечев Д. С. Радіонуклідна терапія: історія, етапи розвитку, сучасний стан. Лекція / Д. С. Мечев, О. В. Щербіна, А. Д. Мечев // Радіол. вісн. — 2015. — № 1–2. — С. 29–36.
5. Вивчення факторів рецидування тиреоїдного раку / О. М. Астап'єва, Н. І. Луховицька та ін. // Укр. радіол. журн. — 2015. — Т. 23. — С. 117–120.
6. ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up / F. Pacinil, M. Gastagnol et al. // Annual of Oncology. — 2009. — Vol. 20, N 4. — P. 143–149.
7. Рак в Україні, 2015–2016 / за ред. З. П. Федоренко // Бюлетень нац. канцер-реєстру України. — Київ, 2016. — 96 с.
8. Багатофакторний аналіз віддалених результатів лікування хворих на рак щитоподібної залози / В. С. Процик, А. В. Тимошенко та ін. // Онкологія. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 32–35.
9. Оцінка довгострокового прогнозу при диференційованому раці щитоподібної залози / Г. І. Ткаченко, Н. І. Луховицька та ін. // Укр. радіол. журн. — 2014. — Т. 22, № 1. — С. 64–70.
10. Head and Neck Tumors / C. Palme, Z. Waseem et al. // Arch. Otolaryngol. Head, Neck Surgery. — 2014. — Vol. 130, N 7. — P. 819–824.
11. Аналіз деяких факторів впливу на ефективність радіоїодтерапії хворих на диференційований рак щитовидної залози / О. І. Солодяникова, Д. О. Джу́жа та ін. // Кліні. онкологія. — 2011. — № 1. — С. 5–8.

Статья поступила в редакцию 30.05.2018.

Д. С. МЕЧЕВ¹, О. В. ЩЕРБИНА¹, Ю. П. СЕВЕРІН², В. В. АНДРЕЄВА³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

² Київський міський клінічний онкологічний центр

³ Національний інститут раку МОЗ України, Київ

МАЙСТЕР-КЛАС

25-РІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКИХ ЛІКУВАЛИ РАДІОАКТИВНИМ ЙОДОМ

У вигляді майстер-класу наводяться дані аналізу довгострокових (до 25 років) спостережень за хворими на високодиференційований рак щитоподібної залози (РЩЗ), які лікувались радіоактивним ¹³¹I. Наведено приклад — історію хвороби (25 років моніторингу) пацієнтки і обговорено труднощі та проблеми, які виникають при даному аналізі, в залежності від факторів ризику — прогностичних факторів.

Надано рекомендації для подальшого розвитку цієї дуже актуальної для клінічної онкології проблеми моніторингу хворих на РЩЗ.

Ключові слова: високодиференційований рак щитоподібної залози, ¹³¹I-терапія, моніторинг хворих, прогностичні фактори, історія хвороби.

D. S. MECHEV¹, O. V. SHCHERBYNA¹, YU. P. SEVERIN², V. V. ANDREEVA³

¹ P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

² Kyiv City Clinical Oncological Centre

³ National Cancer Institute of Health Ministry of Ukraine, Kiev

WORKSHOP

25-YEAR LONG MONITORING OF PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER WHO UNDERWENT RADIOACTIVE IODINE TREATMENT

The purpose of our workshop is to give an analysis of longterm monitoring (up to 25 years) of patients with differentiated thyroid cancer (DTC), who were treated at Kyiv Oncological Center with the aid of ¹³¹I. We demonstrated the patient's medical history of disease with 25-year long monitoring along with complications and problems resulting from this analysis depending on risk factors – prognostic factors. The recommendations regarding the further development of this clinical oncology challenging issue of monitoring the patients with papillary thyroid cancer were provided.

Keywords: differentiated thyroid cancer, ¹³¹I-therapy, patient monitoring, prognostic factors, medical history.

Контактная информация:

Мечев Дмитрий Сергеевич

профессор кафедры радиологии НМАПО им. П. Л. Шупика

ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина

тел. +38 (044) 483-06-05