

На правах рукописи

Гавщук Максим Владимирович

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ
РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.12 – онкология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена на кафедре общей медицинской практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук доцент

Гостимский Александр Вадимович

Официальные оппоненты:

Бржезовский Виталий Жаннович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи федерального государственного бюджетного учреждения «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Сергийко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск).

Ведущее учреждение: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится « » 2017 года в часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте: <http://www.niioncologii.ru/science/thesis>

Автореферат разослан « » _____ 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Актуальность проблемы

Злокачественные опухоли щитовидной железы (ЩЖ) являются самым распространенным видом эндокринных опухолей и составляют 0,4-2,5% в структуре онкологической заболеваемости (Smallridge R.C. et al., 2012).

Недифференцированный рак щитовидной железы (НРЩЖ) занимает особое место среди злокачественных новообразований. Являясь крайне редкой опухолью, он обуславливает от 14 до 50% ежегодной смертности от всех видов рака ЩЖ (РЩЖ) (Derbell O. et al., 2011; Taccaliti A. et al., 2012; Lowe N.M. et al., 2014), достигая 90% по данным отдельных исследователей (Schmid K.W., 2010; Eckhardt S. et al., 2016). Этот показатель предопределен с одной стороны успехами в лечении дифференцированных форм рака, с другой – беспомощностью против НРЩЖ (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009).

Большинство больных погибают в течение года, а средняя продолжительность жизни больных после установки диагноза составляет 3-5 месяцев (Гостимский А.В. и соавт., 2016; Aslan Z.A. et al., 2014; He X. et al., 2014). Сообщения о годичной и 10-летней выживаемости единичны (Smallridge R.C. et al., 2012; Lowe N.M. et al., 2014).

Крайняя агрессивность карциномы обусловлена высокой скоростью пролиферации клеток этой опухоли, которая была изучена в опытах с тимусэктомированными мышами А. Yoshida et al. (1989). Согласно полученным данным, потенциальное время удвоения объема опухоли составляет всего 117,5 часов, время клеточного цикла – 23,5 часа, фракция пролиферирующих клеток – 54%, фактор клеточных потерь – 68%.

При отсутствии специфического противоопухолевого лечения гибель больного наступает вследствие местного прогрессирования процесса и его осложнений в виде асфиксии и кровотечения. Отдаленные метастазы просто не успевают внести существенный вклад в танатогенез (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009).

Описано большое количество наблюдений НРЩЖ с применением различных схем комбинированной терапии. Но ни одна использованная схема кардинально не повлияла на исход и не может быть рекомендована для лечения больных этой карциномой с позиции доказательной медицины (Smallridge R.C. et al., 2012).

В связи с этим перспективными являются методики, позволяющие улучшить антибластичность хирургического вмешательства. Таким методом является фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ – это метод локальной активации накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора видимым красным светом, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей опухолевые клетки (Странадко Е.Ф., 2002).

Метод используется с 1978 года, когда Y.J. Dougherty et al. впервые сообщили результаты ФДТ у 25 больных с 113 первичными, рецидивными и метастатическими опухолями кожи.

В последующем ФДТ с успехом применялась в лечении больных с широким спектром злокачественных заболеваний (Гельфонд М.Л. и соавт., 2012; Чиссов В.И. и соавт., 2012). Имеются сообщения, подтверждающие селективное накопление фотосенсибилизатора клетками НРЦЖ, эффективность ФДТ и синергизм с химиопрепаратами в опытах *in vitro* и на мышцах (Al-Watban F.A. et al., 2005; Ahn J.-C. et al., 2012; Biswas R. et al., 2014). При этом сообщений о применении интраоперационной ФДТ при НРЦЖ нет, что объясняет выбор темы настоящего исследования.

Цель работы: улучшить результаты лечения больных НРЦЖ путем уточнения оптимальных сроков операции, повышения радикальности хирургических вмешательств с помощью интраоперационной ФДТ, изучения отдаленных результатов лечения больных.

Задачи исследования.

1. Оценить влияние сроков проведения операции у больных НРЦЖ на объем хирургического вмешательства и исходы лечения.
2. Определить показания к проведению хирургического лечения в экстренном и срочном порядке.
3. Разработать методику проведения интраоперационной ФДТ у больных НРЦЖ и оценить ее безопасность.
4. Оценить непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных НРЦЖ с применением интраоперационной ФДТ.

Научная новизна исследования

В работе впервые предложено использовать ФДТ в ходе хирургических вмешательств по поводу НРЦЖ с целью улучшения результатов лечения больных.

Впервые разработана методика введения фотосенсибилизатора и облучения зоны операции после удаления опухоли у больных НРЦЖ.

Доказана безопасность применения ФДТ во время операции по поводу анапластической карциномы ЩЖ.

Впервые оценены непосредственные и отдаленные результаты применения интраоперационной ФДТ в ходе лечения больных НРЦЖ.

Выявлены преимущества операций, выполненных в срочном порядке по сравнению с экстренными вмешательствами. Предложены критерии, определяющие сроки выполнения операции.

Научно-практическая значимость работы

В ходе исследования выявлено, что снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) менее 35% жизненной емкости легких (ЖЕЛ) является наиболее важным критерием для определения сроков выполнения хирургического вмешательства по поводу НРЦЖ.

Предложена методика проведения ФДТ в ходе операций по поводу анапластической карциномы ЩЖ и доказана ее безопасность для больных.

Выявлено повышение эффективности хирургического лечения больных НРЦЖ с использованием интраоперационной ФДТ в виде увеличения продолжительности жизни пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хирургические вмешательства, выполненные по срочным показаниям, отличаются большим объемом удаления опухоли и увеличивают продолжительность жизни больных НРЦЖ по сравнению с экстренными операциями.
2. Показанием для выполнения экстренных операций является ОФВ1 менее 35% ЖЕЛ, в других случаях целесообразно выполнение операции по срочным показаниям через 1-3 дня после обследования и предоперационной подготовки.
3. Интраоперационная ФДТ является новым и безопасным методом противоопухолевой терапии, направленной на повышение эффективности хирургического лечения больных НРЦЖ.
4. Применение интраоперационной ФДТ повышает эффективность хирургического лечения и увеличивает продолжительность жизни больных НРЦЖ.

Реализация работы и ее апробация

Разработанная методика интраоперационной ФДТ и полученные данные применяются для лечения больных НРЦЖ в Санкт-Петербургском центре хирургии и онкологии органов эндокринной системы, в 3 хирургическом отделении СПб ГБУЗ «Городская Мариинская

больница» и 1 хирургическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», внедрены в преподавательскую деятельность кафедры общей медицинской практики и кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Материалы диссертации изложены на XX Российском симпозиуме с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Казань, 2012), I Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи «Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи.» (Москва, 2013), конференции «Труды Мариинской больницы» (Санкт-Петербург, 2013), II Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2014), VIII Съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (Казань, 2014), 22 (24) Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием «Эндокринная хирургия 2003 – 2014 гг.» (Санкт-Петербург, 2014), IV Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2016), IX Съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (Минск, 2016), XXVI Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения» (Ижевск, 2016).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК.

Личный вклад автора

Автором обоснованы цель, задачи и схемы исследования, проводился набор клинического материала, разработана и применена методика проведения ФДТ во время хирургических вмешательств по поводу НРЦЖ. Автор участвовал в операциях у больных НРЦЖ, проводил интраоперационную ФДТ, наблюдал за больными в динамике, анализировал полученные данные с написанием научных статей и диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по результатам исследовательской работы.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 120 страницах машинописи и состоит из введения, анализа литературных источников (1 глава), результатов собственных исследований (5 глав), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка принятых сокращений и списка литературы.

Диссертация иллюстрирована 31 рисунками и 9 таблицами. Библиографический указатель содержит 144 названий работ отечественных (32) и зарубежных (112) авторов.

Основное содержание работы

Клинический материал и методы исследования

В работе анализированы 279 наблюдений больных НРЦЖ, получавших лечение в Санкт-Петербургском центре хирургии и онкологии органов эндокринной системы, в 3 хирургическом отделении СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» и 1 хирургическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» в период с 1973 по 2015 годы.

Большинство больных НРЦЖ (251 (90,0%) наблюдение) были в возрасте старше 60 лет, 25 (9,0%) человек – в возрасте от 50 до 60 лет и лишь 3 (1,1%) – моложе 50 лет (рисунок 1). Средний возраст на момент установки диагноза составил $69,9 \pm 8,34$ лет.

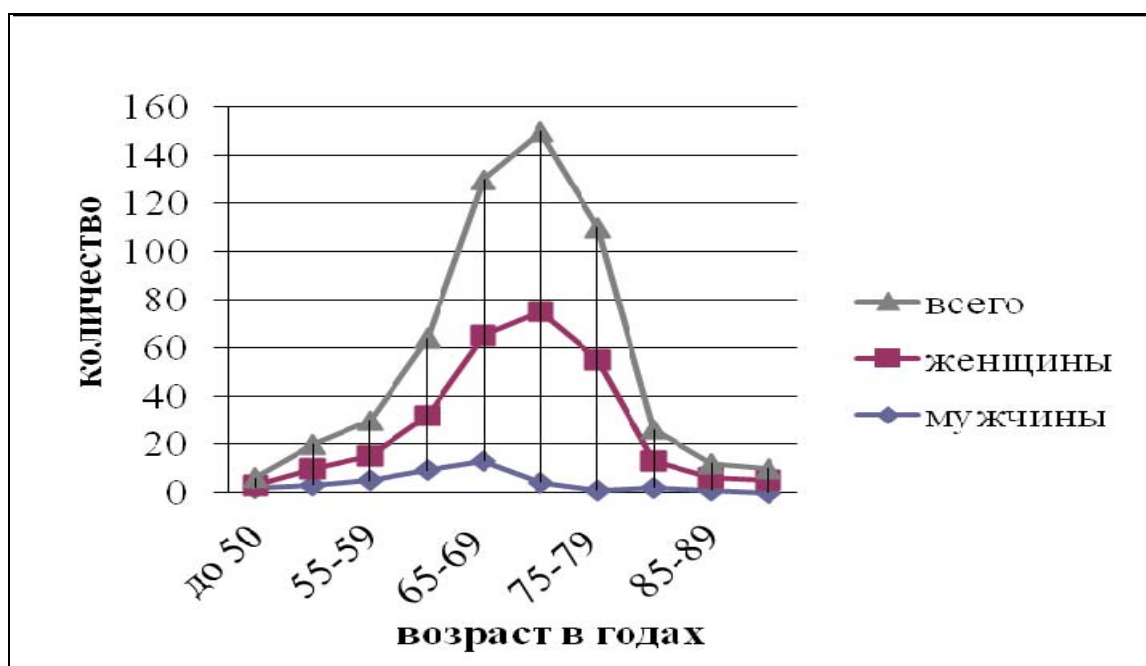


Рисунок 1. Распределение больных НРЦЖ по возрасту

Среди пациентов преобладали женщины – 239 (85,7%) наблюдений, мужчин было 40 (14,3%) больных. Соотношение пациентов мужского и женского пола составило 1 : 6.

Анамнез заболевания изучен у всех 279 больных НРЦЖ. В 156 (55,9%) случаях в анамнезе имелась предшествующая патология ЩЖ (таблица 1).

Наиболее часто анапластическому раку предшествовал узловой эутиреоидный зоб, который выявлен в 63 случаях, что составило 22,6% от всех наблюдений анапластической карциномы ЩЖ. Многоузловым эутиреоидным зобом ранее страдали 22 (7,8%) больных НРЦЖ. Суммарно узловые эутиреоидные зобы имелись в анамнезе в 85 (30,5%) случаях. В 19 (6,8%) наблюдениях пациенты ранее оперированы. Им выполнялись различные по объему резекции ЩЖ.

Таблица 1.

Фоновые заболевания ЩЖ у больных НРЩЖ

Фоновая патология ЩЖ	Количество случаев	
	абс.	отн.
Узловой эутиреоидный зоб	63	22,6%
Многоузловой эутиреоидный зоб	22	7,8%
Эндемический зоб	2	0,7%
Диффузный токсический зоб	9	3,2%
Аутоиммунный тиреоидит	11	3,9%
Дифференцированный РЩЖ	49	17,6%
Всего фоновые заболевания ЩЖ	156	55,9%
Без фоновой патологии ЩЖ	123	44,1%
Итого	279	100%

В 49 (17,6%) случаев больные ранее оперированы по поводу папиллярного и фолликулярного РЩЖ. Всем им выполнены органосберегающие хирургические вмешательства в объеме гемитиреоидэктомии или субтотальной резекции ЩЖ.

По поводу диффузного токсического зоба лечились и наблюдались 9 (3,2%) пациентов, при этом у 2 (0,7%) выполнена субтотальная резекция ЩЖ.

Эндемический зоб имелся в анамнезе у 2 (0,7%) больных НРЩЖ, аутоиммунный тиреоидит – в 11 (3,9%) случаях.

Таким образом, наиболее часто НРЩЖ предшествовали узловые доброкачественные новообразования и дифференцированные карциномы ЩЖ, которые выявлены в 134 (48,0%) случаев.

Необходимо отметить, что случаев развития НРЩЖ после полного удаления ЩЖ нами не выявлено. Этот факт, по-видимому, обусловлен отсутствием субстрата для развития опухоли и свидетельствует в пользу удаления всей тиреоидной ткани при выборе объема операции на ЩЖ.

Наиболее частыми клиническими симптомами были опухоль на шее – 215 (77,0%) случаев и чувство сдавления – 184 (65,9%) больных (таблица 2). Затруднение дыхания и одышка встретились в 156 (55,9%) случаях, изменение голоса – в 99 (35,5%) случаях, боли в области шеи – в 83 (29,6%) случаях, быстрое похудание – в 80 (28,7%) случаях, дисфагия – в 78 (28,0%) случаях, состояние преасфиксии и асфиксии – в 47 (16,8%) случаях, сухой кашель – в

37 (13,3%) случаях, тиреотоксикоз – в 32 (11,5%) случаях, острый струмит – в 24 (8,6%) случаях.

Таблица 2.

Клинические проявления НРЦЖ

Клинические проявления	Количество случаев	
	абс.	отн.
Опухоль на шее	215	77,0%
Чувство сдавления	184	65,9%
Изменение голоса	99	35,5%
Дисфагия	78	28,0%
Затруднение дыхания, одышка	156	55,9%
Преасфиксия и асфиксия	47	16,8%
Сухой кашель	37	13,3%
Похудание	80	28,7%
Тиреотоксикоз	32	11,5%
Острый струмит	24	8,6%
Боль в области шеи	83	29,8%

К моменту госпитализации те или иные симптомы сдавления дыхательных путей имелись в 203 (72,7%) случаях, что свидетельствовало о малой вероятности возможности хирургического удаления опухоли в пределах визуально неизмененных тканей.

В предоперационном периоде диагноз НРЦЖ устанавливался на основании результатов цитологического исследования материала, полученного в результате тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии (ТПАБ) новообразований ЩЖ. С учетом малой инвазивности методика ТПАБ под УЗИ-контролем получила широкое распространение в амбулаторной практике. Поэтому в последнее десятилетие большинство больных госпитализируются с уже имеющимися результатами цитологического исследования.

Соответствующая клиническая картина и признаки анапластического рака по результатам цитологического исследования являются достаточными основаниями для хирургического лечения.

Окончательная морфологическая верификация диагноза проводилась с помощью гистологического и в ряде случаев иммуногистохимического исследования удаленного материала. У неоперированных пациентов, для верификации использовалась трепанобиопсия специальной трепан-иглой, разработанной сотрудником кафедры госпитальной хирургии с

курсами травматологии и ВПХ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета П.С. Палинкой (1969).

Для лечения больных НРЦЖ применялось хирургическое и консервативное симптоматическое лечение. Часть больных направлялась в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, где проводилась лучевая терапия.

Хирургические вмешательства различались по срокам выполнения и объему. Для характеристики объема выполненных операций использовалась классификация, разработанная А.Ф. Романчишен и Е.А. Залмовером (2002), согласно которой оперативные вмешательства разделены на субрадикальные, паллиативные субтотальные декомпрессивные, паллиативные декомпрессивные и симптоматические резекции опухоли с наложением трахеостомы. При субрадикальной резекции выполняется удаление опухоли в пределах визуально неизмененных тканей. При паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции – остаются небольшие участки опухоли не более 1-2 см³, прорастающие в стенку жизненно важных структур (сонные артерии, пищевод, трахея). О паллиативной декомпрессивной резекции говорят при удалении большей части опухоли на шее с остаточным объемом опухоли более 2 см³, а симптоматической называют резекцию части опухоли, необходимую для наложения трахеостомы.

Больные НРЦЖ оперированы в экстренном или срочном порядке. Экстренные операции выполнялись в течение первых часов после госпитализации после краткой подготовки. Срочные хирургические вмешательства выполнялись при стабильном состоянии пациентов в течение первых 1-3 суток после поступления в стационар.

Выраженность компрессионного синдрома с угрозой асфиксии при поступлении потребовала хирургического вмешательства в день госпитализации по экстренным показаниям у 47 (16,8%) больных. В этой группе выполнены лишь паллиативная декомпрессионная резекция с трахеостомией в 28 (59,6% экстренных операций) случаях и у 19 (40,4%) больных симптоматическая резекция опухоли с наложением трахеостомы (таблица 3). Выполнить большие по объему операции (субрадикальное удаление опухоли и паллиативную субтотальную декомпрессивную резекцию опухоли) в этих случаях было невозможно. При этом 18 (38,3%) пациентов умерли в период от 3 до 23 суток после операции. Таким образом, послеоперационная летальность в этой группе составила 38,3%.

Остальные 206 (81,4%) больных оперированы по срочным показаниям в течение первых 1-3 суток после госпитализации после предоперационной подготовки и стабилизации состояния. Субрадикальное удаление опухоли выполнено в 36 (17,5% срочных операций) случаях, паллиативная субтотальная декомпрессивная резекция опухоли – у 78 (37,9%)

больных. В 53 (25,7%) случаях объем операции был ограничен паллиативной декомпрессивной резекцией опухоли, а в 39 (18,9%) случаях выполнена только симптоматическая резекция опухоли с наложением трахеостомы. После срочных операций в течение 1 месяца погибло 17 (8,3%) больных.

Таблица 3.

Разделение первых операций по срокам выполнения и объему

Характер операций Объем операций	Экстренные операции	Срочные операции
Субрадикальное удаление опухоли	0	36
Паллиативная субтотальная декомпрессивная резекция	0	78
Паллиативная декомпрессивная резекция опухоли	28	53
Симптоматическая резекция опухоли с трахеостомией	19	39
Итого	47	206

Таким образом, операции по срочным показаниям выполнялись в более благоприятных условиях и отличались большим объемом удаления опухоли. Субрадикальное удаление опухоли выполнено в 36 (17,5%) случаях, паллиативные субтотальные декомпрессивные резекции опухоли выполнены у 78 (37,9%) больных.

На нашей кафедре разработан и запатентован способ определения сроков операции при патологии ЩЖ, осложненной компрессией трахеи с помощью определения степени сужения трахеи по данным спирографии (патент № 2533049). Всем больным при поступлении определялся ОФВ1, который отражал степень сужения трахеи. При величине этого показателя менее 35% ЖЕЛ выполнялась экстренная операция, в других случаях пациенты оперировались через 1-3 дней после обследования и предоперационной подготовки.

Результаты исследований

В рамках исследования в 2012-2015 годах для повышения эффективности хирургического лечения разработана и применена в 24 случаях методика интраоперационной ФДТ. Описанный в литературе опыт успешного применения ФДТ при различных опухолях, особенности методики позволили предположить эффективность применения этого метода для

улучшения результатов оперативного лечения, в частности за счет повышения антибластичности.

С учетом доступности и имеющегося успешного опыта применения, в исследовании в качестве фотосенсибилизатора использован фотодитазин, а в качестве источника излучения применялись лазерный аппарат «Латус» и светодиодный источник «Фара».

Так как ФДТ впервые применялась при хирургическом лечении больных НРЦЖ, разработанных параметров эффективной терапии для указанной области не было. На основании опыта применения этой методики при опухолях других локализаций было решено подводить к тканям световую дозу энергии в диапазоне 200-300 Дж/см². Необходимо отметить, что при интраоперационной ФДТ облучалось операционное поле, имеющее неровный рельеф, что само по себе не позволяло подвести ко всем точкам одинаковую световую дозу.

Нами разработана и использовалась следующая методика интраоперационной ФДТ. За 60 минут до начала операции на пациента надевались солнцезащитные очки, начиналась внутривенная инфузия 50 мг фотодитазина разведенного в 200 мл физиологического раствора со скоростью 50-60 капель в минуту. С учетом массы тела пациентов, доза препарата соответствовала интервалу 0,5-0,8 мг/кг веса тела. При этом емкость с раствором и инфузионная система изолировались от света с помощью простыни или специально сшитого рукава, непронускающего свет.

После выполнения хирургического удаления опухоли и гемостаза, края раны фиксировались в разведенном состоянии с помощью отдельных швов. Над операционным полем на высоте 10 см устанавливался источник излучения «Фара» и проводилось облучение зоны операции в течение 50 минут, в результате к тканям подводилась световая доза энергии в диапазоне 200-300 Дж/см². При этом состояние операционного поля контролировалось ассистентом в специальных защитных очках. Для исключения специфического повреждения возвратных нервов в ходе первых 3 операций, дополненных ФДТ, до и после облучения произведена проверка функционального состояния возвратных гортанных нервов с помощью аппарата “Nerve Integrity Monitor-2 ТМ” “Xomed-Treace”. По окончании облучения выполнялись завершающие этапы операции. С момента начала введения фотодитазина пациент в течение 3 суток постоянно находился в солнцезащитных очках. Осложнений, связанных с ФДТ, в том числе ухудшения заживления раны, в наших наблюдениях не было.

Все больные разделены на 5 групп по типу проведенного лечения (рисунок 2). 1 группу составили 19 (6,8%) пациентов, которым проводилась консервативная симптоматическая терапия. Отказ от активной тактики лечения был обусловлен крайне тяжелым общим состоянием или категорическим отказом больных от проведения операции и лучевой терапии.

Во 2 группу вошли 7 (2,5%) больных, которые получили лишь лучевую терапию. Пациенты, которые получили только хирургическое лечение (178 (63,8%) наблюдений) составили 3 группу. В 4 группу вошел 51 (18,3%) пациент, которые получили комбинированную терапию, состоящую из хирургического лечения с последующей лучевой терапией. 5 группу составили 24 (8,6%) пациента, которые получили хирургическое лечение, дополненное интраоперационной ФДТ.

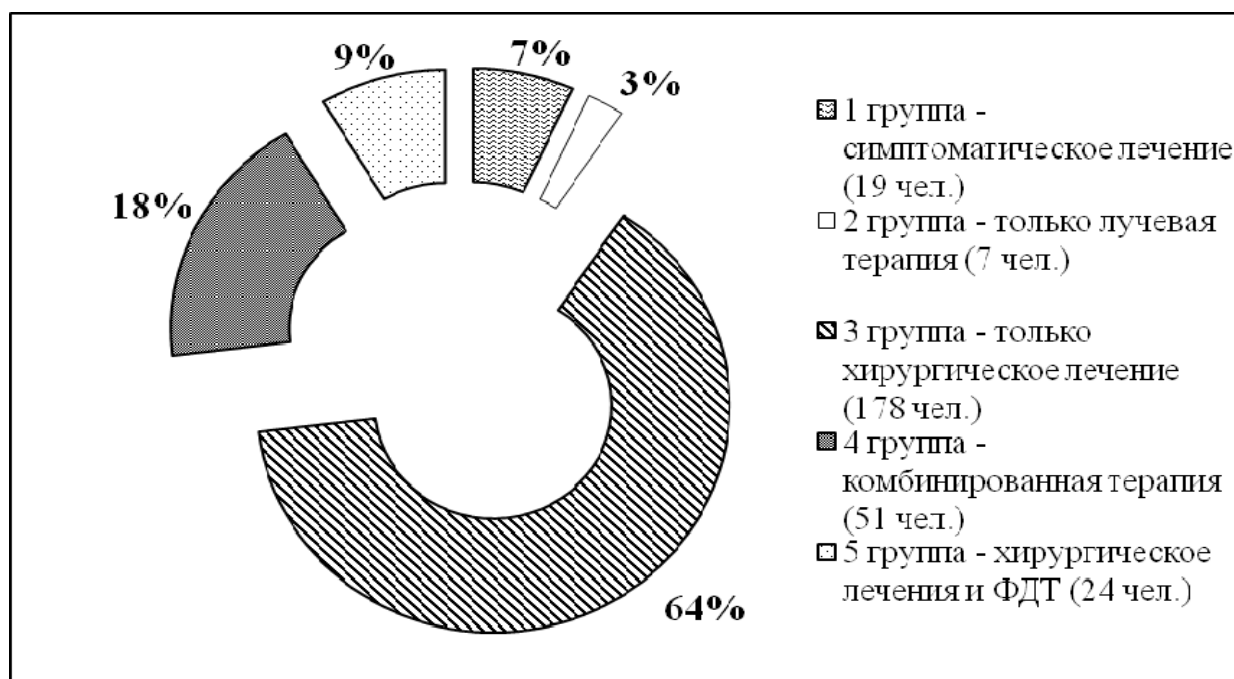


Рисунок 2. Распределение больных НРЦЖ по группам

Эффективность лечения оценивалась по продолжительности жизни после установления диагноза.

Продолжительность жизни после установления диагноза у пациентов первой группы (n – 19) находилась в интервале от 0,1 до 2,5 месяцев, в среднем – 1,0 месяц, мода – 1,5 месяца, медиана – 1,2 месяца, 25% перцентиль – 0,3 месяца, 75% перцентиль – 1,5 месяцев (таблица 4).

В группе больных, получавших только лучевую терапию (n – 7) продолжительность жизни составила от 1,5 до 3,5 месяцев, среднее – 2,4 месяца, медиана – 2,1 месяца, 75% перцентиль – 3,1 месяца, 25% перцентиль – 1,7 месяца (таблица 4).

Для проверки статистической значимости различия показателей продолжительности жизни групп больных НРЦЖ, получавших консервативную симптоматическую и только лучевую терапию использован U-критерий Манна-Уитни. Получено значение индекса 122, при критическом значении для заданной численности сравниваемых групп 32, следовательно, различия уровня признака в сравниваемых группах статистически незначимы. То есть

статистически значимой разницы продолжительности жизни в сравниваемых группах нет ($p > 0,05$).

Таблица 4.

Сравнение показателей продолжительности жизни в месяцах после установки диагноза НРЦЖ в случаях проведения симптоматической и только лучевой терапии

Показатели Вид лечения	Среднее	Медиана	75% персентиль	25% персентиль	Мода	Минимум	Максимум
Симптоматическое (n-19)	1,0	1,2	1,5	0,3	1,5	0,1	2,5
Только лучевая терапия (n-7)	2,4	2,1	3,1	1,7	нет	1,5	3,5

Таким образом, статистически значимого увеличения продолжительности жизни пациентов при применении только лучевой терапии не выявлено.

Показатели продолжительности жизни больных, получавших только хирургическое лечение ($n = 178$), находились в пределах от 0,1 до 9,1 месяцев, среднее – 2,7 месяцев, мода – 2,1 месяца, медиана – 2,5 месяца, 25% персентиль – 1,1 месяцев, 75% персентиль – 4,1 месяцев. Эта группа больных различалась по виду оперативного лечения (таблица 5).

Наилучший результат выявлен после субрадикального удаления опухоли в пределах визуально неизмененных тканях ($n = 31$). Продолжительность жизни достигала 9,1 месяцев, минимум – 0,1 месяца, в среднем – 5,1 месяц, медиана – 5,0 месяцев, мода – 4,5 месяцев. Продолжительность жизни половины больных находилась в интервале от 4,2 до 6,1 месяцев.

После паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции опухоли ($n = 62$) продолжительность жизни составила от 0,1 до 6,1 месяца, среднее – 3,1 месяца, медиана – 3,2 месяца, мода – 3,5 месяцев, 75% персентиль – 4,2 месяца, 25% персентиль – 2,2 месяца.

Для сравнения продолжительности жизни больных после субрадикального и паллиативного субтотального декомпрессивного удаления опухоли использовано сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера с помощью лог-ранк теста – разница статистически значима, то есть продолжительность жизни пациентов после субрадикального удаления опухоли дольше, чем у пациентов после паллиативного субтотального декомпрессивного удаления опухоли ($p < 0,05$).

Таблица 5.

Показатели продолжительности жизни в месяцах в зависимости от вида операции

Вид операции Показатели	Субрадикальное удаление опухоли (n -31)	Паллиативная субтотальная декомпрессивная резекция (n-62)	Паллиативная декомпрессивная резекция опухоли (n-60)	Симпт. резекция опухоли и трахеостома (n-25)
Среднее	5,1	3,1	1,6	1,2
Медиана	5,0	3,2	1,2	1,1
75% перцентиль	6,1	4,2	2,5	1,8
25% перцентиль	4,2	2,2	0,5	0,5
Мода	4,5	3,5	1,1	2,1
Минимум	0,1	0,1	0,1	0,1
Максимум	9,1	6,1	4,1	3,5

В случаях проведения паллиативных декомпрессивных резекций опухоли (n – 60) средняя продолжительность жизни составила 1,6 месяца, минимум – 0,1 месяца и максимум – 4,1 месяца. Медиана – 1,2 месяца, мода – 1,1 месяца, 75% перцентиль – 2,5 месяца, 25% перцентиль – 0,5 месяца.

Для проверки статистической значимости различий продолжительности жизни после паллиативной субтотальной декомпрессивной и после паллиативной декомпрессивной резекции опухоли так же использовано сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера с помощью лог-ранк теста – разница статистически значима, то есть продолжительность жизни в группе пациентов после паллиативного субтотального декомпрессивного удаления опухоли дольше чем в группе получивших паллиативную декомпрессивную резекцию опухоли ($p < 0,05$).

Средняя продолжительность жизни у больных после симптоматической резекции опухоли с наложением трахеостомы (n – 25) составила 1,2 месяца, минимум – 0,1 месяца, максимум – 3,5 месяцев, мода – 2,1 месяца, 75% перцентиль – 1,8 месяца, 0,25% перцентиль – 0,5 месяца.

При сравнении показателей продолжительности жизни больных после симптоматических резекций опухоли с наложением трахеостомы и больных после паллиативных декомпрессивных резекций опухоли использован критерий Колмогорова-Смирнова, что обусловлено значительными различиями количества наблюдений. Значение критерия Колмогорова-Смирнова 1,01 при критическом значении 1,36 для $p=0,05$, то есть статистически значимой разницы в продолжительности жизни у сравниваемых групп больных нет ($p>0,05$).

Таким образом, выявлено статистически значимое увеличение продолжительности жизни больных НРЦЖ при увеличении объема удаления опухоли, достигая максимального при субрадикальном удалении опухоли в пределах визуально неизмененных тканей ($p<0,05$). В то же время статистически значимой разности в продолжительности жизни у пациентов после паллиативной декомпрессивной резекции и у больных после симптоматической резекции опухоли с наложением трахеостомы нет ($p>0,05$).

При сравнении продолжительности жизни групп больных, получивших консервативную симптоматическую терапию и хирургическое субрадикальное удаление опухоли так же использован U-критерий Манна-Уитни, который составил 18,5 при критическом значении 211, следовательно, разница продолжительности жизни в сравниваемых группах статистически значима ($p<0,05$).

Таким образом, продолжительность жизни у больных НРЦЖ, получивших хирургическое лечение в объеме субрадикального и паллиативного субтотального декомпрессивного удаления опухоли выше по сравнению с группой симптоматической терапии со статистически значимой разницей ($p<0,05$).

Для решения вопроса о преимуществах хирургического лечения с наложением трахеостомы в запущенных случаях проведено сравнение продолжительности жизни пациентов, получивших консервативную симптоматическую терапию и получивших только хирургическое лечение в объеме симптоматической резекции опухоли с трахеостомией. С учетом различий сравниваемых групп использован U-критерий Манна-Уитни, который составил 214,5 при критическом значении 167, имеющиеся различия статистически не значимы ($p>0,05$).

Таким образом, хирургическое лечение в объеме симптоматической резекции опухоли с трахеостомией не приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни по сравнению с группой больных НРЦЖ, получивших только консервативную симптоматическую терапию ($p>0,05$).

Полученные результаты сравнения продолжительности жизни больных НРЦЖ после различных по объему хирургических вмешательств позволяют сделать вывод о большей продолжительности жизни после срочных операций по сравнению с экстренными, при которых выполнялись только паллиативные декомпрессионные резекции опухоли с трахеостомией и симптоматические резекции с трахеостомией. Более того, не выявлено статистически значимого увеличения продолжительности жизни больных НРЦЖ, оперированных в экстренном порядке, по сравнению с пациентами, получавшими консервативную симптоматическую терапию ($p > 0,05$).

Прогрессирующая дыхательная недостаточность и перспектива страшной гибели от удушья являются весомыми аргументами в пользу активной хирургической тактики. Даже простое наложение трахеостомы уменьшает страдания пациентов и позволяет избежать смерти от удушья.

Наилучшие показатели получены в группе больных, которые получили комбинированное лечение в объеме хирургического лечения и лучевой терапии ($n = 51$): средняя продолжительность жизни составила 9,0 месяцев, минимум – 2,1 месяцев, максимум – 70 месяцев, медиана – 5,5 месяцев, мода – 5,5 месяцев, 75% перцентиль – 7,3 месяца, 25% перцентиль – 4,2 месяца (таблица 6).

Таблица 6.

Продолжительность жизни в месяцах после установки диагноза НРЦЖ
в зависимости от вида лечения

Вид лечения / Показатели	Симптоматическое (n-19)	Только лучевая терапия (n-7)	Только операция (n-178)	Операция и ФДТ (n-24)	Операция и лучевая терапия (n-51)
Среднее	1,0	2,4	2,7	4,2	9,0
Медиана	1,2	2,1	2,5	2,0	5,5
75% перцентиль	1,5	3,1	4,1	6,3	7,3
25% перцентиль	0,3	1,7	1,1	1,5	4,2
Мода	1,5	нет	2,1	2,0	5,5
Минимум	0,1	1,5	0,1	0,5	2,1
Максимум	2,5	3,5	9,1	14,0	70,0

Статистическая значимость проверена путем сравнения показателей этой группы с группой больных, которые получили только хирургическое вмешательство с помощью

критерий Колмогорова-Смирнова. Получено значение критерия 3,42, при критическом значении 1,36 для $p=0,05$, полученное значение критерия находится в зоне статистической значимости, следовательно, разница продолжительности жизни между сравниваемыми группами больных НРЦЖ статистически значима ($p<0,05$).

Наибольший интерес представляют показатели продолжительности жизни больных, у которых во время хирургического вмешательства проведена ФДТ ($n = 24$): среднее – 4,2 месяца, минимум – 0,5 месяца, максимум – 14,0 месяца, медиана – 2,0 месяца, мода – 2,0 месяца, 75% перцентиль – 6,3 месяца, 25% перцентиль – 1,5 месяца.

Для оценки эффективности ФДТ сравнены показатели продолжительности жизни этой группы и группы больных, которым проведено только хирургическое вмешательство. С учетом крайней редкости патологии и ограниченного количества наблюдений, сравнение проведено без учета объема хирургического вмешательства. Показатели продолжительности жизни больных, которым была выполнена интраоперационная ФДТ, оказались выше, но при статистической обработке с помощью непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова получено значение критерия 1,07, при критическом значении 1,36 для $p=0,05$, таким образом, разница показателей продолжительности жизни в сравниваемых группах статистически не значима ($p>0,05$).

Редкость патологии и небольшое число случаев проведения интраоперационной ФДТ делает нецелесообразным отдельное сравнение по группам с разным объемом хирургического вмешательства. Но при сравнении процентного соотношения различных объемов операции видно, что в группе только оперированных больных доля субрадикальных операций составила 17,4% по сравнению с 33,3% в группе больных, у которых выполнена интраоперационная ФДТ (рисунок 3). Суммарная доля субрадикального и паллиативного субтотального декомпрессивного удаления опухоли в группе оперированных пациентов без применения ФДТ составила 52,5%, а в 5 группе больных, которым проведено хирургическое вмешательство с ФДТ – 62,5%.

Таким образом, увеличение показателей продолжительности жизни в группе больных, у которых операция была дополнена ФДТ, может быть обусловлена как эффектом интраоперационной ФДТ, так и большим количеством субрадикальных операций. А отсутствие статистической значимости разницы продолжительности жизни этих больных обусловлено относительно малым количеством наблюдений, в которых хирургическое вмешательство дополнялось ФДТ.

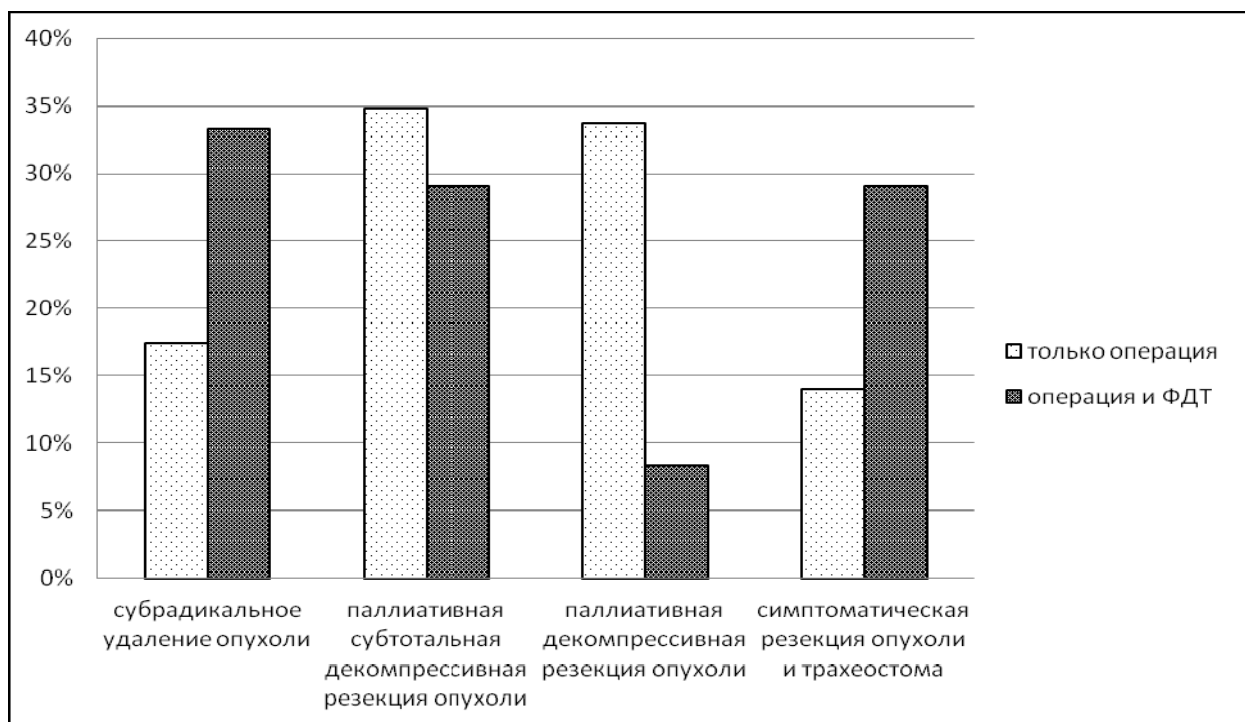


Рисунок 3. Соотношение долей различных по объему вмешательств в группах только оперированных пациентов и пациентов, получивших интраоперационную ФДТ

Выводы.

1. Срочные хирургические вмешательства выполнялись в более благоприятных условиях и отличались от экстренных операций большим объемом удаления опухоли и более длительной продолжительностью жизни больных.
2. Экстренные хирургические вмешательства у больных НРЦЖ необходимо выполнять при снижении показателя ОФВ1 менее 35% ЖЕЛ. В остальных случаях показано срочное хирургическое вмешательство через 1-3 дня от момента госпитализации.
3. Разработанная методика проведения ФДТ во время операции безопасна и не приводит к ухудшению состояния пациента вследствие отсутствия лучевой нагрузки и системной токсичности.
4. Применение интраоперационной ФДТ повышает эффективность хирургического лечения и приводит к увеличению продолжительности жизни больных НРЦЖ.

Практические рекомендации

1. Пациентам с подозрением на НРЦЖ при госпитализации необходимо выполнять спирометрию, уменьшение ОФВ1 менее 35% является показанием к выполнению экстренного хирургического вмешательства, основной целью которого является декомпрессия дыхательных путей.
2. ФДТ во время операций по поводу НРЦЖ начинается с введения за 60 минут до начала операции фотодитазина внутривенно в дозе 0,5-0,8 мг/кг веса тела.
3. После выполнения хирургического удаления опухоли и гемостаза проводится облучение зоны операции светом с длиной волны 650-680 нм с подведением к тканям световой дозы энергии в диапазоне 200-300 Дж/см².
4. Состояние операционного поля контролируется ассистентом в специальных защитных очках. По окончании облучения выполняются завершающие этапы операции. С момента начала введения фотодитазина пациент в течение 3 суток постоянно находится в солнцезащитных очках.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гостимский, А.В. Первый опыт применения интраоперационной фотодинамической терапии при раке щитовидной железы (2 клинических наблюдения) / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XX Российского симпозиума с международным участием (Казань, 6-8 сент. 2012 г.). – Казань: Изд. «Фэн» Академии наук РТ, 2012. – С. 86.
2. Гостимский, А.В. Перспективы фотодинамической терапии в комбинированном лечении больных анапластическим раком щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Труды Мариинской больницы, Выпуск X. – СПб, 2013. – С. 167-168.
3. **Гостимский, А.В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных недифференцированным раком щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Онкохирургия. – 2013. – V. 5, Спецвыпуск № 1. – С. 31-32.**
4. Гостимский, А.В. Интраоперационная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных недифференцированным раком щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Евразийский онкологический журн. – 2014. – № 3 (03). – С. 146-147.
5. Гостимский, А.В. Интраоперационная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных недифференцированным раком щитовидной железы [Электронный ресурс] /

А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Общероссийская общественная организация Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи: сборник тезисов II Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 27-29 мая 2014 г.) [сайт]. – М. – 2014. URL: <http://www.headneck.pro/tezis/show/2643.html> (дата обращения 23.07.2015).

6. Гостимский, А.В. Результаты применения интраоперационной фотодинамической терапии при недифференцированном раке щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Евразийский онкологический журнал – 2016 – Т. 4, № 2 – С.176.

7. Гостимский, А.В. Опыт лечения больных анапластическим раком щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXVI Российского симпозиума с международным участием 29-30 сентября, 1 октября 2016 г. – Ижевск, 2016. – С.66-69.

8. Результаты хирургического лечения больных недифференцированным раком щитовидной железы с применением интраоперационной фотодинамической терапии [Электронный ресурс] / А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // IV Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 25-27 мая 2016 г.): сборник тезисов. – М. – 2016. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

9. **Гостимский, А.В. Недифференцированный рак щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 1. – С. 113-117.**

10. **Гостимский, А.В. Результаты лечения больных анапластическим раком щитовидной железы с применением интраоперационной фотодинамической терапии / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Голова и шея. – 2016. – № 3. – С. 15-18.**

11. **Гостимский, А.В. Проблемы лечения больных анапластическим раком щитовидной железы / А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, М.В. Гавщук // Голова и шея. – 2016. – № 4. – С. 25-28.**

Список сокращений

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

НРЦЖ – недифференцированный рак щитовидной железы

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

РЦЖ – рак щитовидной железы

ТПАБ – тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия

ФДТ – фотодинамическая терапия

ЩЖ – щитовидная железа