

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ГАВЩУК

Максим Владимирович

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

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук доцент
А.В. Гостимский**

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Общая характеристика больных НРЦЖ и применяемых методов комбинированной терапии (Обзор литературы).....	9
1.1. Эпидемиология НРЦЖ.....	9
1.2. Морфологическая характеристика НРЦЖ.....	12
1.3. Факторы риска развития НРЦЖ.....	14
1.4. Клиническое течение НРЦЖ.....	16
1.5. Особенности диагностики НРЦЖ.....	18
1.6. Особенности лечения больных НРЦЖ.....	20
1.7. Фотодинамическая терапия и предпосылки для ее применения в комбинированном лечении больных НРЦЖ.....	22
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	28
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	28
2.2. Методы исследования.....	30
2.3. Общие принципы операций при НРЦЖ.....	38
2.4. Принципы интраоперационной ФДТ у больных НРЦЖ.....	45
2.5. Лучевая терапия больных НРЦЖ.....	47
2.6. Методы статистической обработки.....	48
Глава 3. Клинические проявления НРЦЖ.....	50
3.1. Анамнез заболевания.....	50
3.2. Клиническая картина НРЦЖ.....	53
Глава 4. Лечение больных НРЦЖ.....	57
Глава 5. Интраоперационная ФДТ.....	60
Глава 6. Результаты лечения больных НРЦЖ.....	77
Заключение.....	90
Выводы.....	102
Практические рекомендации.....	103

Список принятых сокращений.....	104
Список литературы.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли щитовидной железы (ЩЖ) являются самым распространенным видом эндокринных опухолей и составляют 0,4-2,5% в структуре онкологической заболеваемости (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; 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 (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; 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 (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; 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 тимусэктомизированными 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; Гостимский А.В. и соавт., 2014).

Описано большое количество наблюдений НРЦЖ 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) (Гостимский А.В. и соавт., 2013).

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 T.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). При этом сообщений о применении интраоперационной ФДТ при НРЦЖ нет, что объясняет выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: 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.

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.

Глава 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НРЦЖ И ПРИМЕНЯЕМЫХ МЕТОДОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

(Обзор литературы)

1.1. Эпидемиология НРЦЖ

Анапластический РЦЖ редкая, но самая смертоносная и малоизученная карцинома человека. При выявлении НРЦЖ, вне зависимости от местной распространенности процесса и наличия отдаленных метастазов, всегда диагностируется 4 стадия заболевания (Международная классификация противоракового союза UICC).

Недифференцированная карцинома обуславливает от 14 до 50% ежегодной смертности от всех видов РЦЖ (Kebebew E. et al., 2005; Jemal A. et al., 2009; 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 НРЦЖ (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Гостимский А.В. и соавт., 2016).

По-видимому, именно редкость этой патологии обуславливает противоречивость имеющихся данных. Встречаются сообщения, основанные на данных отдельных учреждений или ретроспективном анализе случаев РЦЖ отдельными группами авторов за различные периоды времени в одном или нескольких учреждениях, или анализ региональных и национальных раковых реестров. При этом нет единого стандарта ведения больных и статистической обработки данных.

Самая высокая частота анапластического РЦЖ описана в литературе до начала 80-х годов. Так, по данным M.D. Staunton (1976) частота НРЦЖ составила 42% злокачественных опухолей ЦЖ. P. Heitz et al. (1976) выявили эту опухоль у

каждого четвертого больного карциномой ЩЖ. Позднее, D.C. Bartolo et al. (1983) диагностировали анапластический рак в 28% случаев РЩЖ.

В последние годы отмечается снижение частоты недифференцированной карциномы ЩЖ, которая составляет менее 5% среди всех РЩЖ (Пинский С.Б. и соавт. 2008; Shmid K.W., 2010; Smallridge R.C., 2010; Smallridge R.C. et al, 2012; Shaha A.R. et al., 2013; Aslan Z.A. et al., 2014; Lowe N.M. et al., 2014; He X., et al., 2014; Ursino S. et al., 2014; Keutgen X.M., 2015).

L. Davies et al. (2006) на основании исследования базы данных SEER в США в период с 1973 по 2002 годы, установили заболеваемость НРЩЖ 1-2 случая на 1 млн населения в год. При этом среди 24000 случаев вновь выявленного РЩЖ в 2002 году анапластическая карцинома составила 2%.

Имеются отдельные сообщения о более высокой частоте этой карциномы. Так А.Ф. Романчишен и соавт. (2009) сообщили об имеющемся опыте лечения 209 случаев НРЩЖ за период с 1973 по 2006 годы, что составило 8% всех опухолей ЩЖ. При этом большее количество случаев этой редкой карциномы обусловлено специализацией учреждения (Санкт-Петербургский городской центр эндокринной хирургии и онкологии) и, соответственно, большим потоком сложных и запущенных пациентов с опухолями ЩЖ, а также – более широкими возможностями диагностики и верификации диагноза.

Весомый вклад в снижение частоты НРЩЖ, по мнению ряда авторов, вносит применение профилактики недостаточности йода в эндемичных по зобу регионах (Besic N. et al., 2010; Narach H.R. et al., 2013). Кроме того, вероятно, свой вклад вносит улучшение методов диагностики и морфологической верификации диагноза, активная хирургическая тактика в отношении других онкологических заболеваний ЩЖ.

Большинство больных погибают в течение года, а средняя продолжительность жизни больных после установки диагноза составляет 3-5 месяцев (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Гостимский А.В. и соавт., 2014; Гостимский А.В. и соавт., 2016; Kebebew E. et al., 2005; Smallridge R.C. et al., 2010;

Nagaiah G. et al., 2011; Aslan Z.A. et al., 2014; He X. et al., 2014). Сообщения о годичной и 10-летней выживаемости единичны (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Kebebew E. et al., 2005; Are C. et al., 2006; Pichardo-Lowden A. et al., 2009; Smallridge R.C. et al., 2010; Sosa J.A. et al., 2012; Lowe N.M. et al., 2014). В случаях длительной выживаемости возникают вопросы по морфологической верификации диагноза НРЦЖ и статистической обработке (Lowe N.M. et al., 2014). Так, на улучшение отдаленных результатов может влиять включение в выборку пациентов со случайно выявленными мелкими очагами анапластической карциномы при гистологическом исследовании после удаления ЩЖ по поводу другой патологии. К примеру, J. Y. Choi et al. (2013) при анализе случаев удаления ЩЖ выявили мелкие фокусы НРЦЖ при папиллярном раке в 13 из 3606 случаев. При этом клинических проявлений НРЦЖ у этих пациентов не было, а 5-летняя выживаемость составила 64%.

НРЦЖ встречается преимущественно у людей пожилого и старческого возраста. В литературных источниках существуют значительные колебания среднего возраста этой группы больных. При этом, чем больше материал исследования, тем меньше средний возраст пациентов, по-видимому, за счет отдельных случаев анапластического РЦЖ у более молодых пациентов. Большинство авторов указывают, что пик заболевания приходится на 6-7 декады жизни (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Гостимский А.В. и соавт., 2016; Roche B. et al., 2010; Derbel O. et al., 2011; Lim S.M. et al., 2012; Choi J.Y. et al., 2013; Haymart M.R. et al., 2013; Lowe N.M. et al., 2014; Aslan Z.A. et al., 2014; Zivaljevic V. et al., 2014; Keutgen X.M. et al., 2015).

Имеются единичные наблюдения НРЦЖ и у детей (Дурнов Л.А. и соавт., 1996; Kodama T. et al., 1986; Angerpointer T.A. et al., 1991; Jocham A. et al., 1994; Cherenko S. et al., 2006; Zivaljevic V. et al., 2014).

Данные относительно соотношения полов среди больных недифференцированной карциномой ЩЖ у исследователей отличаются, но в целом преобладают пациенты женского пола. При этом приводятся сообщения о

соотношении мужчин и женщин с колебаниями от 1:1,1 – 1,2 (Tan R.K. et al., 1995; Lowe N.M. et al., 2014) до 1:3 (Демидчик Ю.Е. и соавт., 2007; Aslan Z.A. et al., 2014).

Интересно сообщение M. R. Naumart et al. (2013), в котором на основании анализа национальной раковой базы данных (NCDB) США за 1998-2008 года приводятся данные о соотношении больных НРЦЖ по расовому признаку. При этом 86% больных представители европеоидной расы, 8,4% – афроамериканцы и 4% – представители других рас.

Существенные различия эпидемиологических показателей в сообщениях исследователей обусловлены рядом причин. Большинство исследований проводятся при ретроспективном анализе материала отдельных центров с различным количеством наблюдений за различные периоды времени с помощью различных статистических приемов. При этом в специализированных онкологических центрах больше вероятность госпитализации больных НРЦЖ. Кроме того, в неспециализированных учреждениях меньше частота выявления фокусов НРЦЖ у больных дифференцированными формами рака, что связано с недооценкой морфологических данных (Хмельницкий О.К., 2002).

1.2. Морфологическая характеристика НРЦЖ

НРЦЖ включает несколько морфологических типов, отличается крайне агрессивным клиническим течением и отсутствием структурной дифференцировки, при этом течение заболевания и прогноз не зависит от гистологических типов карциномы (Smallridge R.C. et al., 2012; Keutgen X.M. et al., 2015).

Несмотря на отсутствие дифференцировки, НРЦЖ имеет эпителиальное происхождение, что нередко подтверждают результаты иммуногистохимических исследований операционного материала, выявляющих цитокератины, экспрессия которых обнаружена в 80% случаев (Казанцева И.А., 2007). В отличие от

дифференцированных опухолей, специфические иммуногистохимические маркеры тиреоидного эпителия (тиреоглобулин и фактор-1 тиреоидной транскрипции – ТТФ-1) экспрессируются слабо, очагово или не экспрессируются вовсе, что нередко затрудняет исследование. Отличительным признаком анапластического рака считается гиперэкспрессия протеина TP53, который является одним из важнейших регуляторов клеточного цикла (апоптоза) (Казанцева И.А., 2007).

В настоящее время доказаны 2 варианта возникновения НРЦЖ: «de novo», в неизменной ткани ЩЖ или на фоне предшествовавшей опухоли, как правило – дифференцированной папиллярной или фолликулярной карциномы (Воробьев С.Л., 2014; Nikiforov Y.E., 2012).

Выделяют несколько морфологических вариантов НРЦЖ, при этом у части пациентов опухоль имеет смешанное строение. Так, на основании ретроспективного анализа 70 случаев анапластического РЦЖ, M.L. Carcangiu et al. (1985) выделили 3 морфологических варианта: веретенноклеточный, гигантоклеточный и плоскоклеточный.

Такие же данные получили О.К. Хмельницкий (2002), О.С. Ларин и соавт. (2004), которые выделили аналогичные морфологические формы, между которыми часто встречались переходные или промежуточные формы.

Позднее, в 2007 году Ю.Е. Демидчик и соавт. описали уже 4 вида строения клеток НРЦЖ: крупноклеточный или псевдогистиоцитарный (40,6%), веретенноклеточный или саркомоподобный (34,4%), полиморфноклеточный или гигантоклеточный (15,6%), и сквамозный (9,4%).

В соответствии с классификацией ВОЗ (2004) в настоящее время выделены следующие морфологические гистотипы: саркомоподобный, сквамоидный, преморфноклеточный (остеокластоподобный), рабдоидный, малоклеточный.

Кроме того, описаны единичные наблюдения других редких вариантов анапластического РЦЖ: карциносаркоматозный, остеокластический, лимфоэпителиомоподобный, рабдоидный и др. (Казанцева И.А., 2007; Воробьев

С.Л., 2014; Canos J. et al., 2001; Dominguez-Malagon H. et al., 2001; Ordonez N. et al., 2004; Nikiforov Y.E., 2012).

НРЦЖ отличается очень высокой скоростью пролиферации клеток опухоли, что было подтверждено в эксперименте с тимусэктомированными мышами A. Yoshida et al. (1989). Согласно полученным данным, потенциальное время удвоения объема опухоли всего 117,5 часов, время клеточного цикла составляет 23,5 часа, фракция пролиферирующих клеток – 54%, фактор клеточных потерь – 68%.

Таким образом, анапластический РЦЖ представляет собой высоко злокачественную опухоль из фолликулярных клеток, отличающихся отсутствием клеточной дифференцировки и крайне агрессивным клиническим течением. Течение заболевания и прогноз не зависят от морфологического вида этой опухоли, но могут иметь зависимость от размеров опухоли при первичной диагностике.

1.3. Факторы риска развития НРЦЖ

Большинство исследований, посвященных анапластической карциноме ЩЖ, проводятся в формате ретроспективного анализа различных по объему выборок. При этом сообщается о частом выявлении в анамнезе других заболеваний ЩЖ, предшествующих развитию этой карциномы. Это позволяет предполагать наличие взаимосвязи и расценивать предсуществующую патологию ЩЖ как фактор риска развития НРЦЖ.

Наличие зоба в анамнезе у больных анапластическим РЦЖ выявляли в 25%-50% случаев (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Hundahl S.A. et al., 1998; Taccaliti A. et al., 2012; Zivaljevic V. et al., 2014).

Частота предсуществующего и сопутствующего дифференцированного РЦЖ достигает 50%, а анапластический рак расценивают как результат процесса дедифференцировки опухолевых клеток и связывают с утратой супрессора p53

онкогена (Moretti F. et al., 1997; Hunt J.L. et al., 2003; Quiros R.M. et al., 2005; O'Neill J. P. et al., 2010; Ursino S. et al., 2014; Keutgen X.M. et al., 2015). Это косвенно подтверждается случайным выявлением мелких очагов анапластического рака на фоне дифференцированной карциномы в удаленной ЩЖ при отсутствии клинических проявлений НРЩЖ и более благоприятном прогнозе (Choi J.Y. et al., 2013). А по данным R.H. Nishiyama (2000) при тщательном изучении в удаленной по поводу анапластического рака ткани ЩЖ в опухоли можно выявить фокусы дифференцированной или низкодифференцированной карциномы в 80% случаев.

Еще одним фактором риска развития анапластического РЩЖ можно считать воздействие радиации, которое, как известно, стимулирует мутации в клетках. Так, имеются сообщения о возникновении этой опухоли после лучевой терапии по поводу дифференцированных форм карциномы ЩЖ (Goldman J.M. et al., 1980; Kapp D.S. et al., 1982), облучения головы и шеи в связи с другой патологией (Komorowski R.A. et al., 1978; Williams E.D., 1978; Getaz E.P. et al., 1979; Shimaoka K. et al., 1979). K. Shingu et al. (2000) описали трансформацию папиллярного в анапластический РЩЖ после терапии радиоактивным йодом.

Таким образом, в последнее время появились данные о возможности поэтапного развития анапластической карциномы ЩЖ из дифференцированных форм рака в процессе утраты дифференцировки. В этом несомненна роль канцерогенных факторов, одним из которых, очевидно, является воздействие радиации. Доброкачественные заболевания, в частности зоб, тоже часто встречаются в анамнезе больных НРЩЖ, и наряду с дефицитом йода, могут расцениваться как факторы риска. Более того, возможно активная хирургическая тактика в отношении заболеваний ЩЖ и привела к снижению частоты НРЩЖ в последние годы. Однако необходимо отметить, что далеко не у всех больных анапластической карциномой в анамнезе выявлена патология ЩЖ, поэтому делать окончательные выводы рано.

1.4. Клиническое течение НРЦЖ

Описание клинической картины недифференцированной карциномы ЩЖ совпадает у большинства авторов и не изменяется в течение последних лет.

Жалобы и клинические проявления у больных этой карциномой обычно обусловлены местным распространением опухоли, ее прорастанием и давлением на окружающие ткани и органы. В результате превалирует компрессионный синдром, выраженность которого зависит от размеров опухоли и степени шейно-загрудинного распространения (Рубин Д.Г., 1997; Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Гостимский А.В. и соавт., 2016; Rosen I.V. et al., 1997).

Чаще всего больные приходят к врачу с жалобами на быстро увеличивающееся образование на шее. Этот симптом выявляется в 65-88% случаев (Пачес А.И. и соавт., 1995; Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Hölting T. et al., 1990; Venkatesh Y.S. et al., 1990; Demeter J.G. et al., 1991; Aslan Z.A. et al., 2014; Keutgen X.M. et al., 2015). Клинически определяется опухоль больших размеров, деформирующая шею. Зачастую карцинома занимает всю переднюю поверхность шеи от подбородка и нижней челюсти до ключиц, распространяясь на большую часть надключичной области. Пальпаторно определяется бугристое образование без четких границ, каменной плотности, чаще всего фиксированное к окружающим тканям и коже. Иногда опухоль прорастает кожу и вызывает образование язв (Rosen I.V. et al. 1997; Wenig B.M. et al., 1997).

Hölting T. et al. (1990) отмечают особое значение продолжительности быстрого роста НРЦЖ, указывая, что в 80% случаев этот период длится менее 3 месяцев. Кроме того, они выделяют патогномичный признак - отсутствие глотательных движений из-за фиксации трахеи и гортани прорастающей опухолью.

Следующими характерными жалобами являются одышка и чувство удушья, что имеет место в 30-50% случаев по данным одних исследователей (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Shvero J., 1988; Venkatesh Y.S. et al., 1990; Tennvall J. et al.,

1994; Lo C.Y. et al., 1999) и до 80 % по данным других (Hölting T. et al., 1990). В ряде случаев (23-46%) пациенты госпитализируются по экстренным показаниям из-за нарастания дыхательной недостаточности вследствие обструкции опухолью верхних дыхательных путей, иногда требующей интубации или экстренной операции (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Lo C.Y. et al., 1999).

Осиплость и изменение голоса пациенты отмечают в 16-35% случаев, дисфагию в 9-42% случаев (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Shvero J., 1988; Hölting T. et al., 1990; Demeter J.G. et al., 1991; Burman K.D. et al., 1996; Sugitani I. et al., 2001).

При прорастании нервных стволов опухолью появляются боли, иррадиирующие в ухо, затылок, одну из половин лица или лба. Этот симптом встречается в 15-34% случаев, а в 6% выявляется брадикардия из-за прорастания блуждающего нерва (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Demeter J.G. et al., 1991; Tennvall J. et al., 1994).

Имеются сообщения о выявлении синдрома верхней полой вены у 12% больных НРЩЖ (Demeter J.G. et al., 1991), острой сердечной недостаточности вследствие метастазов в сердце (Kitamura Y. et al., 1999; Giuffrida D. et al., 2001).

Иногда распад опухоли вызывает покраснение кожи над ЩЖ, боли в области шеи, повышение СОЭ и лейкоцитоз со сдвигом нейтрофильной формулы крови влево, т. е. имеют место признаки воспалительного процесса. В таких случаях говорят о псевдовоспалительном варианте течения (Демидчик Е.П., 1987), отмечая его схожесть с острым тиреоидитом (Бомаш Н.Ю., 1981; Муравьев Г.Н., 1989; Soh E.Y. et al., 1996).

У больных анапластическим РЩЖ могут наблюдаться явления тиреотоксикоза, обусловленные поступлением в кровь большого количества гормонов ЩЖ из разрушенных опухолью тиреоцитов (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Alagol F. et al., 1999). В дальнейшем тиреотоксикоз регрессирует и переходит в гипотиреоз.

В случае поражения обеих долей местные изменения при недифференцированной карциноме могут быть схожими с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. При этом так же отмечается диффузное увеличение, плотная консистенция и бугристость поверхности, ограничение подвижности ЩЖ (Демидчик Е.П., 1987).

Кроме того, в литературе встречаются единичные сообщения о нетипичных проявлениях. Эта карцинома может проявляться как: лихорадка «неизвестного генеза», вследствие развития анапластического рака в загрудинном зобе (Glikson M. et al., 1990); опухоль глотки с клапанным механизмом обструкции гортани (Lee W.C. et al., 1996); острый инфаркт миокарда вследствие профузного кровотечения в просвет пищевода из расположенной загрудинно опухоли с выраженным болевым синдромом (Bauer S. et al., 1994); ДВС-синдром (Castanet J. et al., 1991); эозинофильная лейкомоидная реакция (Gutierrez-Marcos F. et al., 1990).

Таким образом, наиболее частым и постоянным симптомом у больных НРЩЖ является опухоль на шее. Клиническая картина в большинстве случаев обусловлена большими размерами опухоли и компрессионным синдромом. Возможны случаи атипичного клинического течения анапластического РЩЖ.

1.5. Особенности диагностики НРЩЖ

Для окончательного дооперационного установления распространенности процесса рекомендуется выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с применением ¹⁸F-флюордезоксиглюкозы, которая накапливается в повышенном количестве в клетках НРЩЖ (Khan N. Et al., 2005; Bogsrud T.V. et al., 2008; Smallridge R.C. et al., 2012; Keutgen X.M. et al., 2015). Кроме того, возможно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и спиральной компьютерной томографии (СКТ)

шеи и грудной клетки. Однако диагностические процедуры не должны быть причиной задержки начала лечения (Smallridge R.C. et al., 2012).

Всем пациентам до начала лечения показано обследование голосовых связок, при этом наиболее полную информацию дает оптоволоконный ларингоскоп (Романчишен А.Ф. и соавт., 2009; Smallridge R.C. et al., 2012; Keutgen X.M. et al., 2015).

Для верификации НРЦЖ и исключения других заболеваний, отличающихся более благоприятным прогнозом, кроме гистологического, обязательным является применение иммуногистохимических методов диагностики. При этом делается акцент на необходимости морфологической верификации диагноза до начала специализированного лечения и, в то же время, на максимальное сокращение времени от обращения пациента до начала лечения (Smallridge R.C. et al., 2012).

Молекулярные исследования, основанные на анализе ДНК/РНК опухолевых клеток, признаны нецелесообразными для диагностики и лечения НРЦЖ, как дорогостоящие и не играющие важной роли (Smallridge R.C. et al., 2012).

Итак, период диагностики должен быть максимально сокращен. Кроме общеклинического обследования и коррекции сопутствующей патологии больному НРЦЖ до начала специализированного лечения необходима морфологическая верификация диагноза с помощью гистологического и иммуногистохимических методов, определение распространенности процесса с помощью УЗИ шеи и органов брюшной полости, рентгенологического исследования пищевода и грудной клетки или СКТ (МРТ) шеи и грудной клетки. Обязательна оценка состояния верхних дыхательных путей и голосовых связок с помощью ларингоскопии. Так же целесообразна ПЭТ с применением ^{18}F -флюородезоксиглюкозы, которая накапливается в повышенном количестве в клетках НРЦЖ.

1.6. Особенности лечения больных НРЦЖ

Исследователи сходятся во мнении, что только комбинация хирургического лечения, лучевой и химиотерапии способна решить проблему НРЦЖ. Однако конкретной схемы комбинированной терапии с доказанной эффективностью до сих пор не разработано (Гостимский А.В. и соавт., 2016; Smallridge R.C. et al., 2012; Keutgen X.M. et al., 2015).

Хирургический метод лечения наиболее часто применяется у больных анапластической карциномой ЩЖ. С одной стороны, это обусловлено желанием полностью удалить опухоль, с другой - необходимостью облегчить состояние больного при местных осложнениях неоперабельной опухоли, например, асфиксии (Гостимский А.В. и соавт., 2016).

Хирургическое лечение выполняется в нескольких вариантах. При этом, с учетом имеющихся сообщений о местном прогрессировании после полного удаления ЩЖ с расположенным в ее толще очагом НРЦЖ (Пачес А.И., 2000), говорить о радикальности операции не приходится.

А.Ф. Романчишен и соавт. (2002) предложили выполняемые оперативные вмешательства разделять на субрадикальные, паллиативные субтотальные декомпрессивные, паллиативные декомпрессивные и симптоматические резекции опухоли с наложением трахеостомы. Субрадикальной резекцией названо удаление опухоли в пределах визуально неизмененных тканей. При паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции оставались небольшие участки опухоли не более 1-2 см³, прорастающие в стенку жизненно важных структур (сонные артерии, пищевод, трахея). При паллиативной декомпрессионной резекции производилось удаление большей части опухоли на шее с остаточным объемом опухоли более 2 см³, а при симптоматической - резекция части опухоли, необходимая для наложения трахеостомы (Залмовер Е.А., 2002; Романчишен А.Ф. и соавт., 2013).

Кроме того, для оценки операции используется классификация по объему остаточной опухоли (Residual Tumor Classification). Согласно классификации, выделяют R0 – нет остаточной опухолевой ткани, R1 – микроскопические участки остаточной опухоли, R2 – макроскопическая остаточная опухоль и Rx – наличие остаточной опухоли не может быть определено (AJCC Cancer Staging Manual (7th edition)).

Отношение к хирургическому лечению больных НРЦЖ неоднозначно. По данным ряда исследователей, только около 10% больных анапластической карциномой имеют интратиреоидное расположение опухоли, у 40% больных на момент диагностики уже имеется инвазия опухоли в окружающие ткани и/или метастазы в региональные лимфоузлы (McIver B. et al., 2001; Chen J. et al., 2008; Smallridge R.C. et al., 2012).

Проведенные исследования показали, что тиреоидэктомия или субтотальная резекция с удалением региональных лимфоузлов и интратиреоидной опухоли на уровне R0-R1 приводит к повышению продолжительности жизни как при комбинированной терапии, так и при применении только хирургического лечения (Tan R.K. et al., 1995; McIver B. et al., 2001; Hunt J.L. et al., 2003; Smallridge R.C. et al., 2012; Ito K.I. et al., 2012).

Американская ассоциация специалистов по ЩЖ рекомендовала выполнять оперативное лечение при возможности удаления опухоли на уровне R1. При невозможности макроскопически полного удаления опухоли, паллиативное хирургическое вмешательство рекомендовано лишь для устранения жизнеугрожающих состояний, в частности обструкции дыхательных путей и пищевода (Smallridge R.C. et al., 2012).

Лучевая и химиотерапия, а также их сочетание применяются в комбинированном лечении больных НРЦЖ.

Разработаны и опробованы различные методики лучевой терапии, химиопрепараты, их схемы введения и комбинации. Однако, протокола химио-

лучевой терапии с достоверно доказанной эффективностью нет (Smallridge R.C. et al., 2012; Keutgen X.M. et al., 2015).

Оценка проведенных исследований показала, что применение лучевой и/или химиотерапии после хирургического удаления опухоли на уровне R0-R1 достоверно улучшали результаты лечения (Kebebew E. et al., 2005; Chen J. et al., 2008; Swaak-Kragten A.T. et al., 2009). В случае нерезектабельности опухоли – химио- и/или лучевая терапия увеличивала продолжительность жизни больных (Swaak-Kragten A.T. et al., 2009; Bhatia A. et al., 2010; Sosa J.A. et al., 2012). Все это позволило американской ассоциации специалистов по ШЖ рекомендовать применение химио- и/или лучевой терапии как после хирургического удаления опухоли, так и без хирургического лечения (Smallridge R.C. et al., 2012).

Однако необходимо учитывать, что возможность применения этих видов терапии имеется в основном у больных более молодого возраста и при отсутствии тяжелой соматической патологии, что, несомненно, само по себе влияет на продолжительность жизни. В частности, имеются исследования, которые подтверждают значение возраста больного, как самостоятельного прогностического фактора (Zivaljevic V. et al., 2014).

Таким образом, проблема борьбы с НРЦЖ далека от решения. Редкость этой патологии вынуждает ориентироваться на данные отдельных исследователей и их групп, которые отличаются относительно малыми выборками, отсутствием единых стандартов диагностики и лечения, а также противоречивыми данными.

В настоящее время продолжается работа по эмпирической подборке новых схем комбинированной терапии с применением уже известных и разрабатываемых препаратов, ретроспективный анализ полученных данных.

1.7. Фотодинамическая терапия и предпосылки для ее применения в комбинированном лечении больных НРЦЖ

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).

Идея фотодинамического эффекта впервые появилась в 1900 году, когда О. Raab, студент-медик Мюнхенского университета в опыте наблюдал, что в присутствии акридинового и некоторых других красителей парамеции погибали под воздействием солнечного света, а при освещении в отсутствие красителя либо с красителем в темноте этого не происходило. Это явление заинтересовало профессора Н. von Tarpeiner, который занялся дальнейшим изучением.

В 1903 году Н. von Tarpeiner совместно с А. Jesionek из Мюнхенской дерматологической клиники сообщили результаты применения эозина и света для лечения герпеса, псориаза и рака кожи. В 1904 году он же ввел для описания открытого феномена термин «*photodynamische Wirkung*», что было переведено на английский как фотодинамическое действие (*photodynamic action*) (Гейниц А.В. и соавт., 2007).

А. Polikard в 1924 году опытным путем продемонстрировал, что опухоли животных могут накапливать эндогенные порфирины, обладающие способностью флюоресцировать при облучении светом видимой части спектра.

В 1942 году Н. Auler и G. Banzer из Берлина сообщили о красной флюоресценции в первичной опухоли и метастазах у крыс после подкожного и внутримышечного введения гематопорфирина. При этом наблюдались участки некроза и отторжения опухоли.

S. Schwartz в 1960 году разработал новый фотосенсибилизатор – производное гематопорфирина с улучшенными свойствами – «HpD», R. Lipson et al. в 1961г. сообщили о появлении флюоресценции опухоли при облучении

ультрафиолетом за счет избирательного накопления препарата после внутривенной инъекции HpD.

В 1972 году I. Diamond et al. описали применение гематопорфирина с лечебной целью и использовали термин «фотодинамическая терапия».

Первое сообщение о широком применении ФДТ появилось в 1978 году, когда T.J. Dougherty et al. доложили о результатах ФДТ у 25 больных с первичными, рецидивными и метастатическими опухолями кожи. При этом в большом количестве наблюдений развился частичный или полный некроз опухоли.

В последующем ФДТ активно внедрялась в различные области онкологии, исследовались механизмы действия, разрабатывались новые фотосенсибилизаторы и источники света.

В России активное применение и развитие ФДТ началось с 1992 года, когда отечественными учеными под руководством профессора А.Ф. Миронова был разработан отечественный фотосенсибилизатор фотогем, являющийся производным гематопорфирина.

К настоящему времени как в России, так и за рубежом накоплен большой опыт успешного применения ФДТ при опухолях различных локализаций (Гельфонд М.Л. и соавт., 2012; Гостимский А.В. и соавт., 2013).

Несмотря на многочисленные исследования, механизм ФДТ окончательно не известен (Гейниц А.В. и соавт., 2007; Цыб А.Ф. и соавт., 2009; Чиссов В.И. и соавт., 2012).

Обсуждая механизм действия ФДТ в целом, целесообразно выделить и рассмотреть отдельно несколько составляющих компонентов. Так, можно выделить феномен избирательного накопления фотосенсибилизатора в опухолевых клетках, механизм внутриклеточного разрушения под воздействием облучения, внеклеточные эффекты и последствия ФДТ.

Важнейшим элементом ФДТ является повышенная тропность фотосенсибилизатора к опухолевым клеткам, обуславливающая значительную

разницу концентрации препарата в опухоли и здоровых клетках (Roop A.M., 1999). Окончательно механизм этого феномена не изучен.

Имеются данные о связи туморотропности с большим количеством рецепторов клеток опухоли, чувствительных к низкомолекулярным белкам (Jori G. et al., 1993).

Кроме того, на повышенное накопление препарата влияет более низкая внеклеточная рН в опухоли, обширное интерстициальное пространство, более высокая проницаемость сосудов, нарушение лимфатического оттока, повышенный синтез коллагена, который связывает порфирины (Musser D.A. et al., 1980), повышенный синтез липидов, имеющих сильное сродство с липофильными препаратами (Freitas I., 1990). При этом туморотропность возрастает по мере увеличения гидрофобности молекулы препарата (Kessel D. et al., 1997).

Проникая в опухолевую клетку, фотосенсибилизатор фиксируется на плазматической мембране, мембранах митохондрий, лизосом, пластинчатого аппарата Гольджи, гранулярной эндоплазматической сети и ядра (Maziere J.C. et al., 1990; Soncin M., et al. 1995). При облучении фотосенсибилизатора светом определенной длины волны возникают фотохимические реакции двух типов.

Реакция первого типа представляет собой непосредственное взаимодействие возбужденного облучением фотосенсибилизатора и субстрата с образованием переходных радикалов, которые реагируют с кислородом. Под воздействием квантов света молекула препарата переходит в иное, возбужденное состояние. В дальнейшем возможен возврат в основное состояние с выделением кванта света (флюоресценцией), либо возбужденная форма фотосенсибилизатора вступает в реакцию с биологическими молекулами, что приводит к образованию свободных радикалов, которые вызывают окисление. По существу, первый тип реакции является фотоиницированной аутооксидацией (Dougherty T.J. et al., 1998; Bonnett R., 1999).

Фотохимической реакция второго типа заключается в переносе энергии от возбужденного триплетного состояния сенсбилизатора на молекулярный

кислород, что приводит к образованию синглетной формы кислорода. Последняя отличается коротким периодом существования (менее 0,04 мксек.), но бурно взаимодействует с биомолекулами, входящими в состав мембран клеток (Moan J. et al., 1991). Поэтому считается, что клеточные мембраны – это основные мишени ФДТ, повреждение которых вызывает разрушение клетки (Bonnett R., 1999).

Кроме непосредственного разрушения мембран клетки, в последние годы появились данные, что сублетальные повреждения клеток при ФДТ могут включать пути сигнальной трансдукции, запускающие апоптоз клетки (Zaidi S.I. et al., 1993; Agarwal R. et al., 1996; Oleinick N.L. et al., 2002).

Помимо прямого воздействия на клетки опухоли, ФДТ вызывает нарушение кровоснабжения опухолевой ткани. Это обусловлено повреждением эндотелия, активацией тромбоцитов с выделением тромбксана, агрегацией тромбоцитов (Henderson B. et al., 1989) и формированием пристеночных и окклюзирующих тромбов, сдавление капилляров из-за интерстициального отека (Fingar V.H., 1990).

Кроме повреждающего действия, ФДТ влияет на состояние иммунной системы у больных. Механизм этого эффекта окончательно не изучен, но имеются данные, что ФДТ стимулирует нейтрофильное звено и некоторые другие факторы иммунитета (Филоненко Е.В., 1997; Якубовская Р.И. и соавт., 1997; Canti G. et al., 2002).

У методики ФДТ имеются особенности, которые, в зависимости от ситуации, могут быть и преимуществами, и недостатками.

В частности, облучение тканей происходит по поверхности. Свет в диапазоне 630-800 нм, используемый при ФДТ, проникает на глубину от 3 до 8 мм в зависимости от особенностей ткани. Имеются данные об эффективности воздействия на глубине до 1 см за счет местного иммунного ответа (Цыб А.Ф. и соавт., 2009; Moan J. et al., 2003).

Таким образом, ФДТ наиболее эффективна при поверхностном распространении процесса. С учетом строения шеи, наличием важных

анатомических структур вблизи ЩЖ, интраоперационное избирательное поверхностное воздействие является положительным качеством ФДТ и наряду с антибластичностью отличается безопасностью и атравматичностью.

Важными достоинствами является отсутствие системной токсичности и лучевой нагрузки, малая инвазивность, отсутствие местных осложнений и нарушений репаративных процессов в ране (Цыб А.Ф. и соавт., 2009). Это особенно актуально, так как большинство больных НРЩЖ пожилого возраста и имеют сопутствующую патологию (Гостимский А.В. и соавт., 2012).

Сообщений о применении ФДТ при операциях у больных НРЩЖ не выявлено. Вызывают интерес сообщения, подтверждающие селективное накопление фотосенсибилизатора клетками НРЩЖ, эффективности ФДТ и синергизме 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).

Имеющийся опыт успешного применения ФДТ при различных опухолях, особенности методики позволяют предположить эффективность применения интраоперационной ФДТ и улучшение результатов хирургического лечения больных НРЩЖ, в частности за счет антибластичности.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В работе анализировано 279 наблюдений НРЦЖ. Все больные лечились с 1973 по 2015 год 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».

Большинство больных НРЦЖ (251 (90,0%) наблюдение) были старше 60 лет, 25 (9,0%) человек в возрасте от 50 до 60 лет и лишь 3 (1,1%) моложе 50 лет. Средний возраст на момент установки диагноза составил $69,9 \pm 8,34$ года (рисунок 2.1).

Среди больных НРЦЖ было 239 (85,7%) женщин и 40 (14,3%) мужчин. Соотношение пациентов мужского и женского пола оставило 1:6.

Все больные в зависимости от вида проведенного лечения разделены на 5 групп (рисунок 2.2).

1 группу составили 19 (6,8%) пациентов, которым проводилась консервативная симптоматическая терапия. Отказ от активной тактики лечения был обусловлен крайне тяжелым общим состоянием и/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.

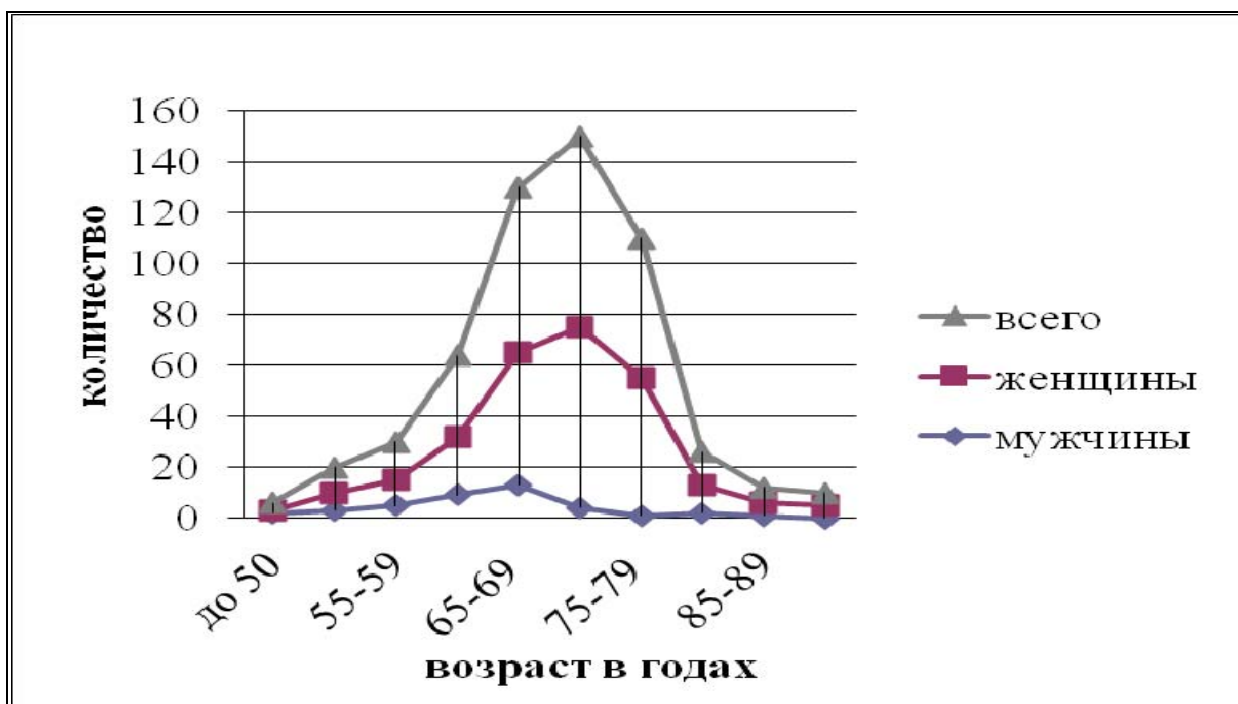


Рисунок 2.1. Распределение больных НРЦЖ по возрасту.

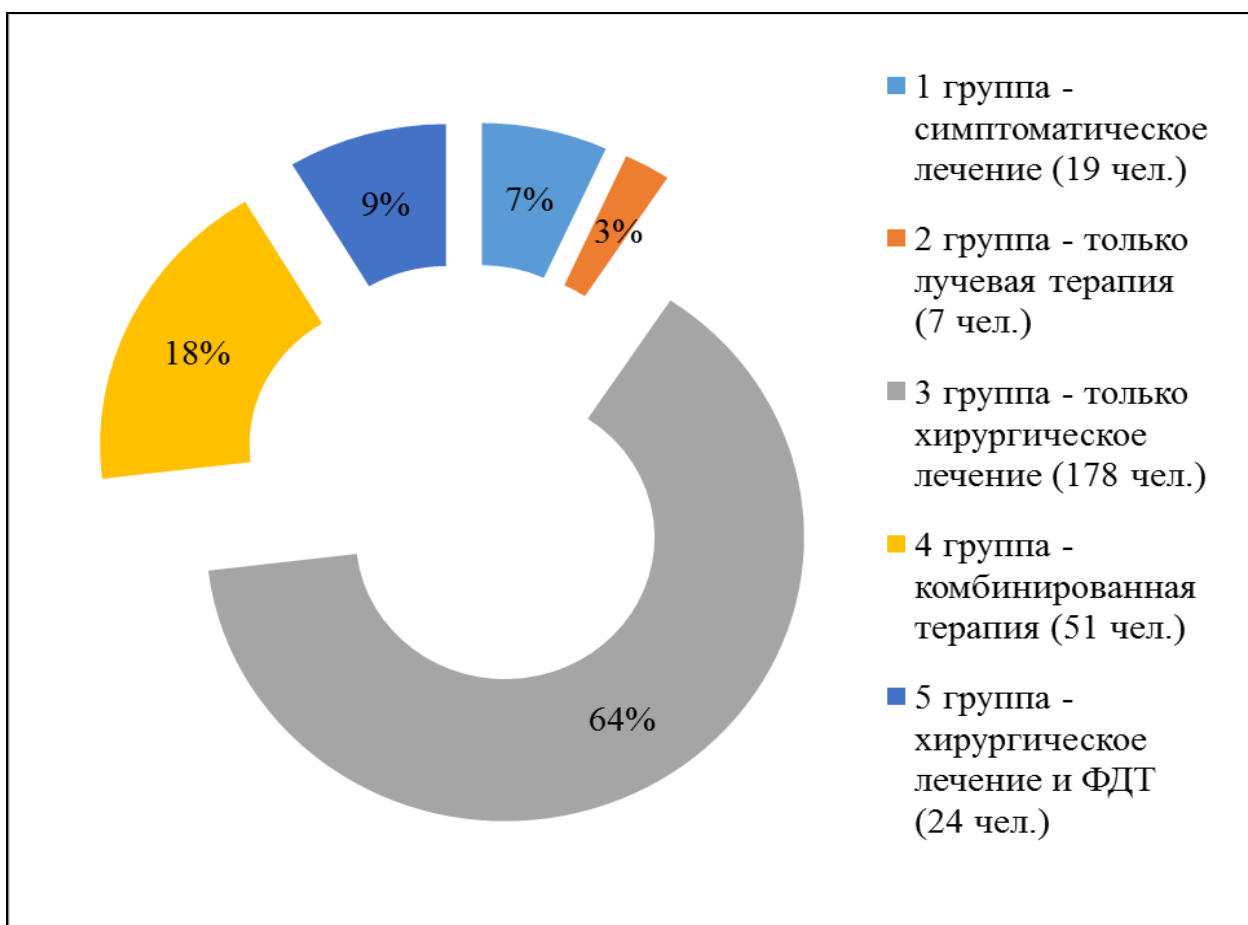


Рисунок 2.2. Распределение больных НРЦЖ по группам.

5 группу составили 24 (8,6%) пациента, которые получили хирургическое лечение, дополненное интраоперационной ФДТ.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

Всем пациентам проводились исследования, направленные на оценку общего соматического статуса. В стандартную программу обследования входили: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, трансаминаз, билирубина, креатинина, мочевины, электролитов, глюкозы. Обязательно определялись показатели свертывающей системы: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс, МНО. Выполнялась электрокардиография с осмотром терапевта, который оценивал наличие и компенсированность сопутствующей патологии, определял необходимость дополнительных исследований и предоперационной подготовки.

2.2.2. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковой метод диагностики основывается на различной скорости распространения звука в разных по плотности средах и широко применяется в повседневной практике. УЗИ обладает рядом достоинств: неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, мобильность, возможность многократного повторения (в динамике), полипозиционность исследования.

В наших наблюдениях со времени внедрения в клиническую практику пациентам выполнялось УЗИ ЩЖ и шеи, что позволяло определить размеры железы и характер поражения, топографо-анатомические взаимоотношение органов шеи и состояние регионарных лимфоузлов (рисунок 2.3).

Всем пациентам проводилось УЗИ органов брюшной полости для оценки наличия сопутствующей патологии и исключения метастазов опухоли. По

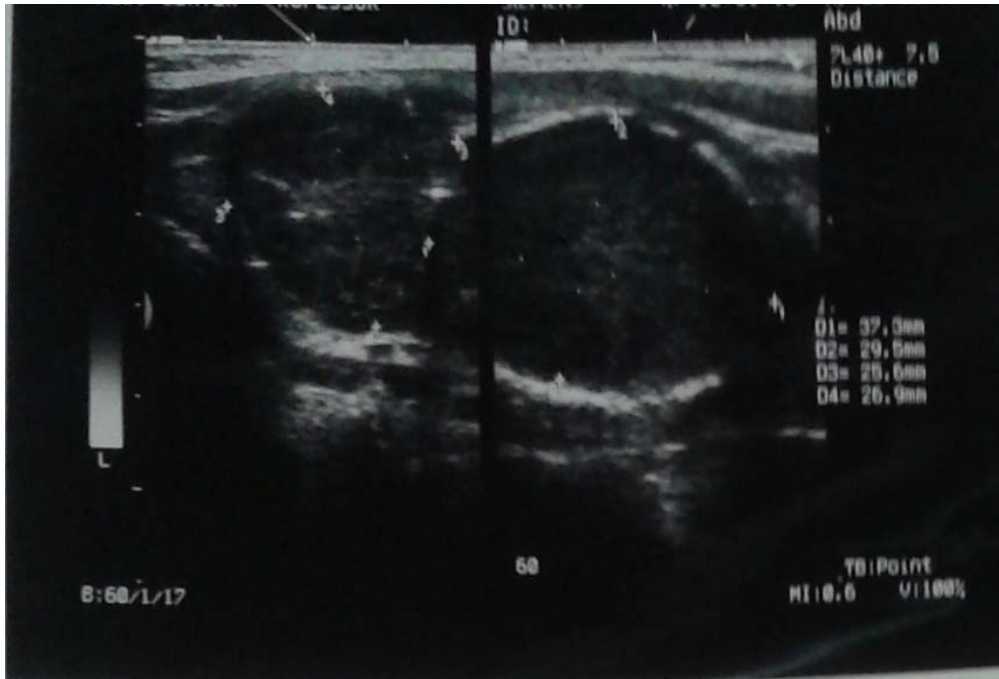


Рисунок 2.3. УЗИ ЩЖ с узлами в обеих долях.

показаниям выполнялась эхокардиоскопия, дуплексное и триплексное сканирование сосудов.

В последние десятилетия ультразвуковая диагностика получила широкое распространение, в связи с чем в большинстве случаев УЗИ выполнялось на догоспитальном этапе и при необходимости повторялось в стационаре.

2.2.3. Рентгенологические методы исследования

Во всех случаях выполнялось рентгенологическое исследование органов грудной клетки и шейно-загрудинного пространства с контрастированием пищевода бариевой взвесью (рисунок 2.4), рентгенотомография трахеи и гортани.

В последние десятилетия альтернативой рутинным рентгенографическим методикам стала СКТ области шеи и грудной клетки (рисунок 2.5). Полученные данные о распространенности опухоли и изменениях в анатомии использовались при планировании операции и выставлении показаний к наложению трахеостомы и гастростомы.

2.2.4. Морфологическая верификация диагноза

Первоначально диагноз НРЦЖ устанавливался на основании результатов цитологического исследования материала, полученного в результате ТПАБ новообразований ЩЖ (рисунок 2.6). Для повышения эффективности исследования ТПАБ производилась под УЗИ-контролем, что позволяло производить забор материала из необходимого участка железы, а также выбрать оптимальное направление и глубину пункции.

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.

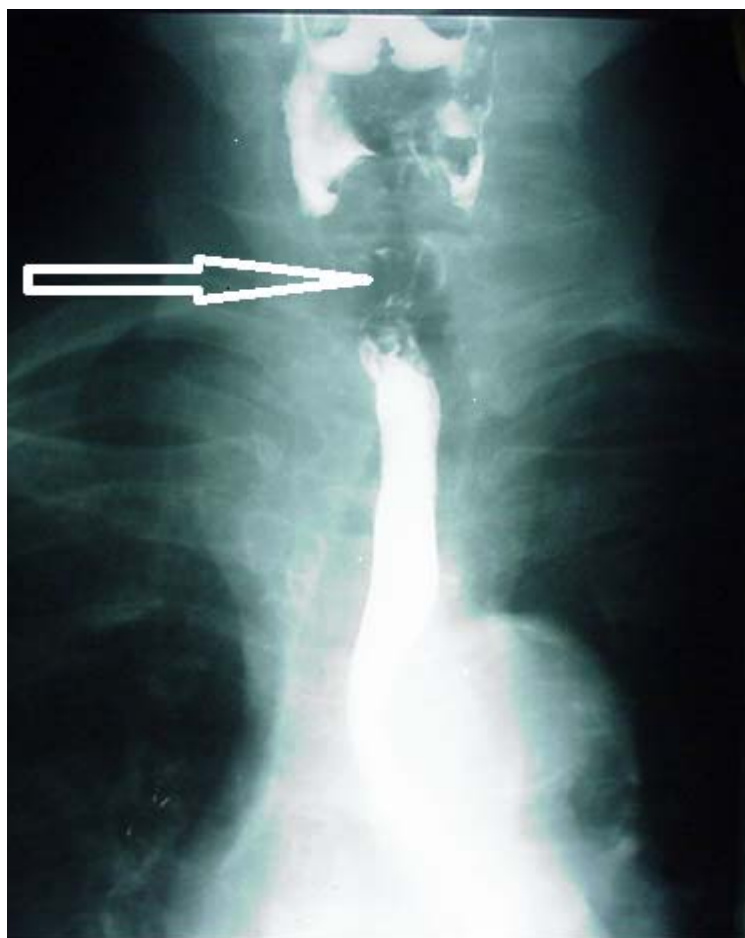


Рисунок 2.4. Рентгенография шеи и грудной клетки с контрастированием пищевода у больного НРЦЖ: сдавление пищевода опухолью.



Рисунок 2.5. СКТ области шеи больной НРЦЖ: сдавление трахеи опухолью, просвет трахеи – 3 мм.

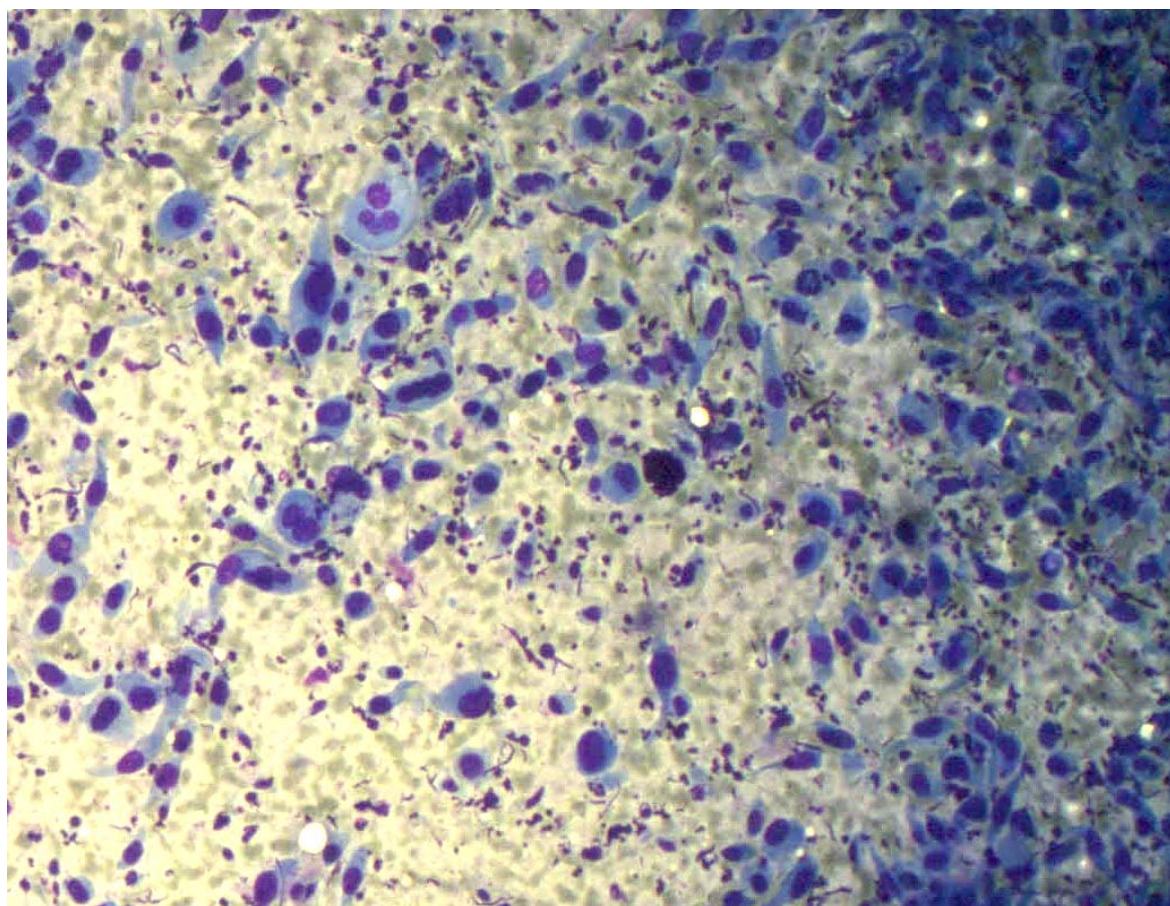


Рисунок 2.6. Микрофотография цитологической картины НРЦЖ, окраска по Май-Грюнвальду-Гимзе: преобладают веретеновидные саркомоподобные резко анаплазированные клетки, встречаются единичные крупные клетки с 2 и более ядер, высокая митотическая активность, наличие характерного лейкоцитарного компонента, свидетельствующего о распаде опухоли; ув. X400.

В целях сокращения дооперационного периода, наличие соответствующей клинической картины и признаки анапластического рака по результатам цитологического исследования являются достаточными основаниями для хирургического лечения. Окончательная морфологическая верификация диагноза проводилась с помощью гистологического (рисунок 2.7, 2.8) и в ряде случаев иммуногистохимического исследования удаленного материала.

У неоперированных пациентов для верификации диагноза использовалась трепанбиопсия специальной трепан-иглой, разработанной сотрудником кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета П.С. Палинкой (1969).

Выражаем свою искреннюю благодарность за сотрудничество и предоставленные фотографии Директору «Национального центра клинической морфологической диагностики», врачу высшей квалификационной категории, к.м.н. С.Л. Воробьеву.

Все пациенты, получавшие консервативное лечение, находились под наблюдением до момента смерти. Диагноз и причины смерти верифицированы на вскрытии.

2.2.5. Определение функции ЩЖ

Для оценки эндокринной функции ЩЖ в сыворотке крови с помощью иммуноферментного или радиоиммунологического анализа определяли уровни гормонов Т₃, Т₄, ТТГ, кальцитонин. Определение этих показателей проводилось в предоперационном периоде для дифференциальной диагностики сопутствующей и предсуществующей патологии, коррекции при необходимости. В послеоперационном периоде – для оценки адекватности заместительной терапии.

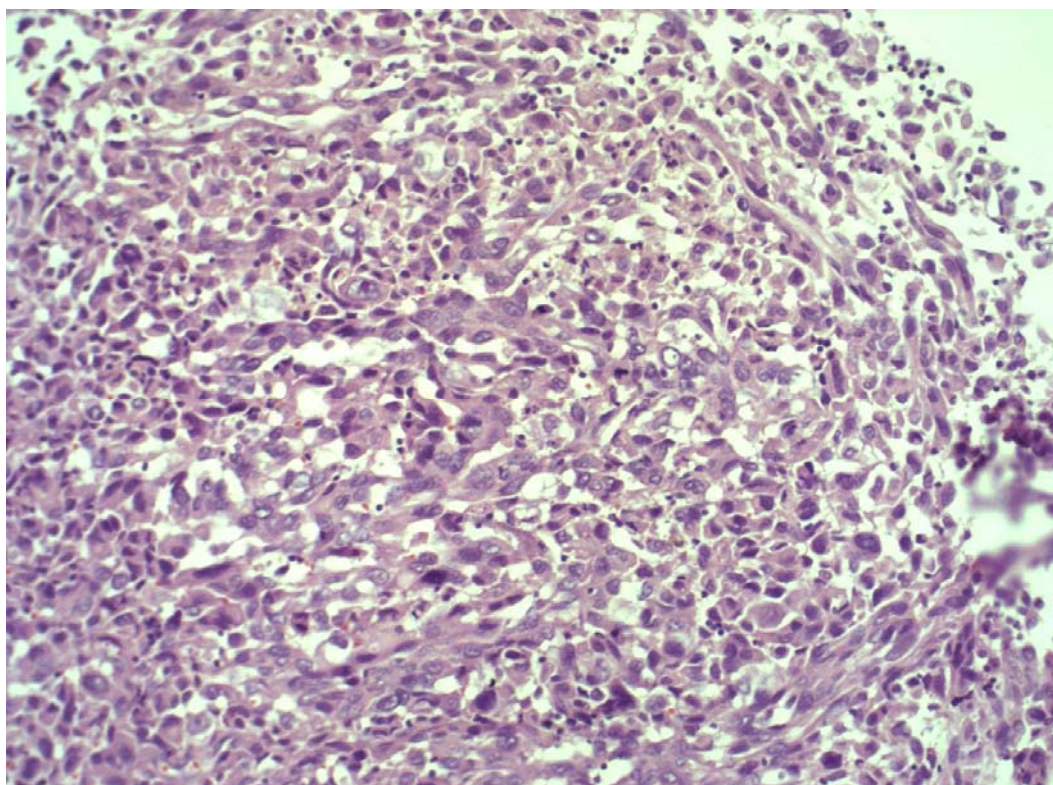


Рисунок 2.7. Микрофотография типичной гистологической картины НРЦЖ (саркомоподобный вариант), окраска гематоксилин-эозин: пласты веретенообразных резко атипичных клеток анапластической карциномы, высокая митотическая активность, участки некроза опухоли; ув. X400.

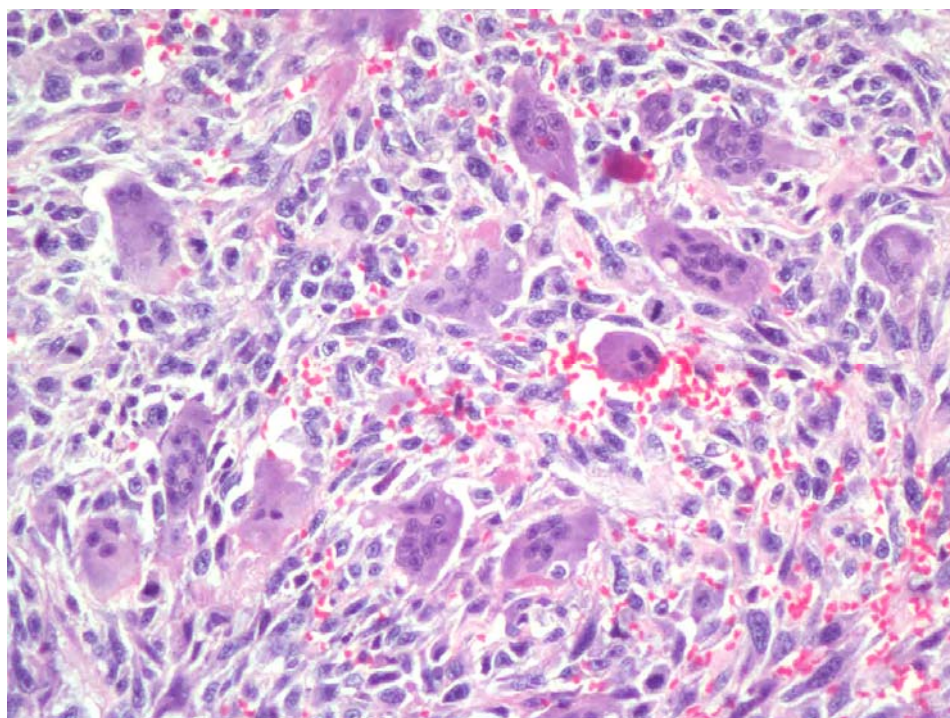


Рисунок 2.8. Микрофотография гистологической картины НРЦЖ (плеоморфноклеточный или остеокластический вариант), окраска гематоксилин-эозин: пласты веретенообразных и многочисленных резко атипичных многоядерных опухолевых клеток типа остеокластов, высокая митотическая активность, ув. X400.

2.2.6. Оценка состояния голосовых связок

Большинство больных, кроме общеклинических исследований, осматривались до и после операции отоларингологом с выполнением непрямой ларингоскопии. Полученные данные о состоянии голосовых связок характеризовали вовлеченность в патологический процесс возвратных нервов и учитывались при планировании объема операции. Исключение составили пациенты, оперированные по экстренным показаниям.

2.2.7 Определение функции внешнего дыхания

В последнее десятилетие всем пациентам выполнялась спирография для определения функционального состояния дыхательной системы.

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 выполняли неотложную операцию, в других случаях операция выполнялась через 1-3 дня после обследования и предоперационной подготовки.

2.3. Общие принципы операций при НРЩЖ

Агрессивность анапластического рака приводит к быстрому снижению шансов на полное удаление опухоли в пределах визуально неизмененных тканей. Это требует максимального сокращения периода от госпитализации до хирургического лечения.

Согласно существующей классификации экстренные (неотложные) операции выполняются в ближайшие часы после установления диагноза. Срочные

операции выполняются при компенсированном состоянии пациента после предоперационной подготовки через 1-7 суток после госпитализации или установки диагноза (Петров С.В., 1999).

В ряде случаев выраженная дыхательная недостаточность и явления асфиксии требовали экстренной операции в день поступления в клинику. При отсутствии асфиксии, больные проходили быстрое обследование и предоперационную подготовку в течение 1-3 суток с последующим хирургическим вмешательством в срочном порядке.

Для характеристики выполненных операций мы использовали классификацию, разработанную А.Ф. Романчишениным и Е.А. Залмовером (2002), согласно которой хирургические вмешательства разделены на субрадикальные, паллиативные субтотальные декомпрессивные, паллиативные декомпрессивные и симптоматические резекции опухоли с наложением трахеостомы. При субрадикальной резекции выполняли удаление опухоли в пределах визуально неизмененных тканей. При паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции – оставались небольшие участки опухоли не более 1-2 см³, прорастающие в стенку жизненно важных структур (сонные артерии, пищевод, трахея). О паллиативной декомпрессионной резекции говорили при удалении большей части опухоли на шее с остаточным объемом опухоли более 2 см³, а симптоматической называли резекцию части опухоли, необходимую для наложения трахеостомы.

Преимущественно пожилой возраст больных, сопутствующая патология и раковая болезнь усложняли проведение анестезиологического пособия. Интубация трахеи зачастую затруднялась из-за сдавления и отклонения трахеи опухолью. Поэтому в последние десятилетия на этапе вводного наркоза и интубации в операционной присутствовал эндоскопист, и при необходимости, интубация проводилась при помощи фибробронхоскопа (рисунок 2.9).



Рисунок 2.9. Интубация больного НРЦЖ при помощи фибробронхоскопа.

Для удобства доступа, верхняя часть грудной клетки с шеей и головой пациента укладывалась на специальную подставку, разработанную Е.С. Драчинской. При всех операциях на ЩЖ в желудок устанавливался зонд, который помогал дифференциации пищевода при операции.

В качестве доступа нами использовалась дугообразная поперечная цервикотомия на передней поверхности шеи. При операциях по поводу НРЩЖ и вероятности наложения трахеостомы, разрез кожи выполнялся на 4-5 см выше яремной вырезки. Верхний и нижний кожные лоскуты отсепаровывали между 2 и 3 фасциями шеи по В.Н. Шевкуненко, выделяли грудино-ключично-сосцевидные мышцы, пересекали грудино-подъязычные мышцы в поперечном направлении, грудино-щитовидные мышцы разводили в стороны. При прорастании мышц опухолью производилось их частичное иссечение.

После выполнения доступа выделялись гортань и трахея, с последующей мобилизацией и определением возможности и объема удаления опухоли. При возможности производилась визуализация возвратного гортанного нерва и парашитовидных желез. По ходу операции кровотечение из мелких сосудов останавливалось диатермокоагуляцией, а из более крупных – лигированием капроновыми нитками.

В случае паллиативных резекций опухоли, при необходимости гемостаз осуществлялся тампонированием остатка опухоли марлевым тампоном с гемостатической губкой, которые удалялись через 1-2 суток.

В конце операции устанавливался активный дренаж с внутренним диаметром 1,0 см. При неосложненном течении, дренаж удалялся на следующие сутки после вмешательства, а швы с послеоперационной раны снимались на 4-5 сутки после операции.

При необходимости трахеостомы, применялся способ модифицированной трахеостомии, разработанный А.Ф. Романчишным и Е.А. Залмовером (2002) и позволяющий снизить частоту послеоперационных осложнений со стороны раны.

Вначале накладывали две провизорные лигатуры, фиксирующие кожу нижнего лоскута к переднебоковым поверхностям трахеи с обеих сторон с подшиванием коротких и, по необходимости, грудино-ключично-сосцевидных мышц (рисунок 2.10). При наложении швов вкол и выкол иглы проводились на расстоянии 2-3 мм параллельно вертикальной оси, интервал между швами 3,0-3,5 см. При этом, прямая, соединяющая швы, параллельна горизонтальной оси и располагалась посередине расстояния между яремной вырезкой грудины и краем нижнего кожного лоскута. В трахее между лигатурами высекали отверстие, затем через прокол в нижнем лоскуте посередине между лигатурами, в трахею заводили трахеостомическую трубку (рисунок 2.11), одновременно извлекая интубационную эндотрахеальную трубку, искусственную вентиляцию легких продолжали через трахеостомическую трубку. Далее завязывали швы и фиксировали щиток трахеостомической трубки к коже. Ложе опухоли дренировали и послойно зашивали рану.

В результате применения данной методики, трахеостома находилась ниже операционной раны, а герметизирующие швы препятствовали инфицированию послеоперационной раны (рисунок 2.12).

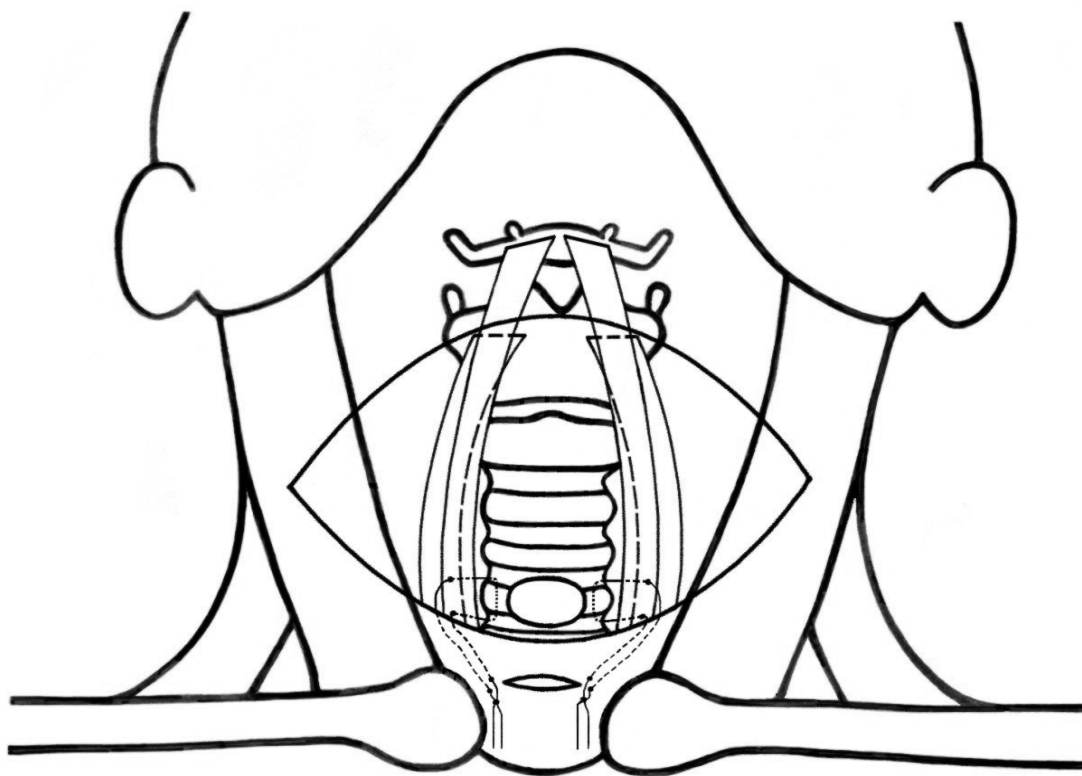


Рисунок 2.10. Модифицированная трахеостомия: схема наложения швов, герметизирующих трахеостомическую рану.



Рисунок 2.11. Модифицированная трахеостомия: проведение трахеостомической трубки через нижний лоскут в трахею.

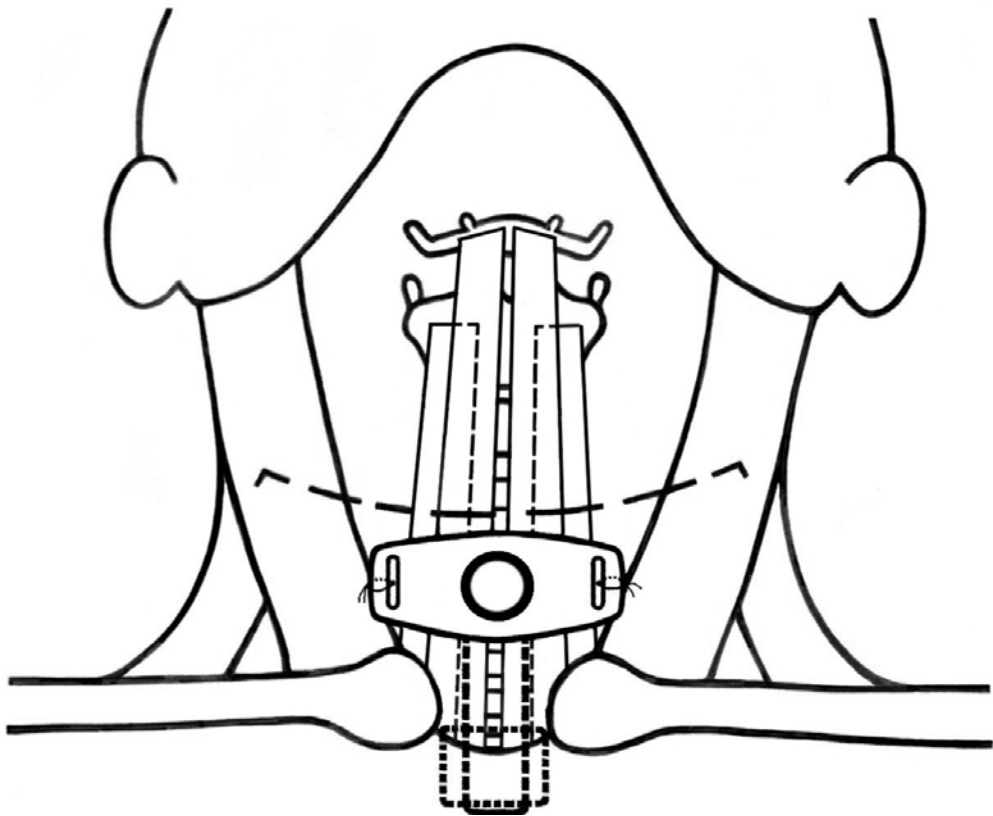


Рисунок 2.12. Модифицированная трахеостомия: схема расположения трахеостомы и основной послеоперационной раны.

2.4. Принципы интраоперационной ФДТ у больных НРЩЖ

В литературных источниках не удалось выявить конкретные показатели глубины проникновения и параметры эффективного воздействия излучения при ФДТ в различных тканях и анатомических областях.

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

Фотодитазин – это фотосенсибилизатор, синтезированный на основе хлорина Е6. Это отечественный препарат, который был разработан профессором Г.В. Пономаревым в 2004 году. Фотодитазин представляет собой N-метилглюкаминовую соль хлорина Е6, обладает мощной полосой поглощения в красной области спектра, максимально равной 662 нм, где биологические ткани характеризуются большим пропусканием и флюоресценцией в полосе 660-680 нм (рисунок 2.13 и 2.14).

Фотодитазин представляет собой кристаллический порошок темно-зеленого цвета, без запаха. Применялась лекарственная форма в виде флаконов по 10 мл с 0,5% раствором препарата в физиологическом растворе для внутривенного введения. Таким образом, 1 флакон содержал 50 мг фотодитазина. При внутривенном введении максимум накопления препарата в клетках опухоли происходило через 1,5-2,0 часа. Индекс контрастности к окружающим тканям более 10, а период почти полного выведения из организма составлял 28 часов.

Противопоказанием для применения фотодитазина были гиперчувствительность к препарату, выраженная почечная или печеночная недостаточность, сердечнососудистые заболевания в фазе декомпенсации, беременность, период лактации, детский возраст. Сообщений об осложнениях от введения фотодитазина нами не выявлено.

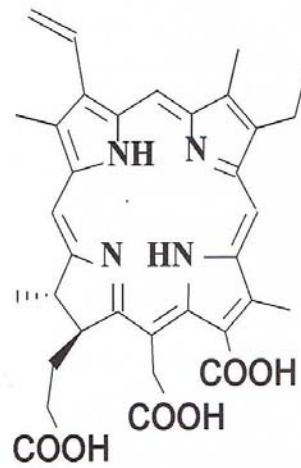


Рисунок 2.13. Химическая формула фотодитазина.

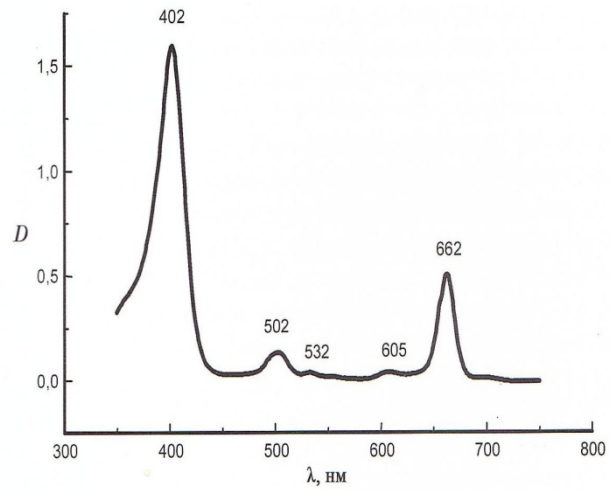


Рисунок 2.14. Спектр поглощения Фотодитазина.

Важнейшими показателями применяемого облучения является плотность мощности «Р», которая определяет мощность подводимого излучения к единице площади (Вт/см²). Опытным путем установлено, что плотность мощности при облучении в диапазоне 600-700 нм не должна превышать 0,5-1,0 Вт/см², при этом нагрев тканей не превышает 0,2-1°С. В среднем в онкологии основной рабочий диапазон при ФДТ 0,1-0,3 Вт/см² (Странадко Е.Ф., 2002).

Следующим показателем является плотность энергии (Е), представляющая собой световую дозу энергии, которая подводится к единице площади за время облучения, измеряется в Дж/см².

Плотность энергии определяется по следующей формуле:

$$E=P \times t$$

где Е – плотность энергии

Р – плотность мощности

t – время облучения

Таким образом, зная плотность мощности источника излучения и необходимую плотность энергии, мы можем определить необходимое время воздействия по формуле:

$$t=E/P$$

Для определения необходимых параметров излучения для эффективного воздействия необходимо определить плотность энергии.

Ранее интраоперационная ФДТ при хирургическом лечении НРЦЖ не применялось. Поэтому мы обратились к опыту применения ФДТ с фотодитазином при других опухолях и определили, что эффективная плотность энергии находилась в интервале 200-300 Дж/см².

2.5. Лучевая терапия больных НРЦЖ

Радиотерапия применялась как монотерапия и в составе комбинированной терапии. Минимальные сроки начала послеоперационного облучения составили

7-10 дней. Эти сроки обусловлены с одной стороны длительностью местных репаративных процессов в ране и адаптации больного к трахеостоме в случае ее наложения. С другой стороны, примерно это же время занимает окончательная морфологическая верификация диагноза. Послеоперационную лучевую терапию получил 51 (19%) больной НРЦЖ.

Лучевая терапия проводилась в режиме обычного фракционирования по 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 46-60 Гр. Облучению подвергались область шеи от подбородка до ключиц с захватом надключичных областей и области передне-верхнего средостения. Таким образом, в зону воздействия попадала зона операции и пути регионального метастазирования. При этом с помощью свинцовых блоков проводилась защита спинного мозга, верхушек легких и гортани.

Больные с отдаленными метастазами в легких получали сегментарное облучение верхней половины туловища с открытыми полями без блоков на жизненно важные органы. Эти пациенты получали крупнопольное облучение зоны, в которой находились все метастазы опухоли. Облучение проводилось в режиме обычного фракционирования по 1,8 Гр пять раз в неделю до суммарной дозы 18-24 Гр.

2.6. Методы статистической обработки

Эффективность лечения больных анапластической карциномой ЩЖ оценивалась по продолжительности жизни после установления диагноза. Для удобства статистической обработки в качестве единицы измерения выбран 1 месяц, равный 30 суткам. С учетом минимального промежутка от момента установления диагноза НРЦЖ и началом лечения, разница продолжительности жизни после установки диагноза и после начала лечения не имеет существенного значения для статистической обработки.

Для описания имеющихся данных использовались следующие показатели: среднее, медиана, мода, максимальное и минимальное значение, 75% перцентиль, 25% перцентиль. Это обусловлено большими различиями в сравниваемых группах по количеству случаев и отсутствием данных о нормальном распределении показателей.

В случае нормального распределения для описания массива данных использовалось среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (среднее квадратичное отклонение), которое указывает диапазон, в котором находится около 70% значений.

При сравнении групп данных для оценки статистической значимости различий преимущественно использовались непараметрические U-критерий Манна-Уитни, критерий Колмогорова-Смирнова и лог-ранк тест для оценки различия между кривыми выживаемости Каплана-Мейера, которые применимы вне зависимости от вида распределения показателей. Полученные показатели сравнивались с критическими значениями соответствующих таблиц, при этом использовался уровень статистической значимости $p=0,05$.

Набор текста, обработка данных и оформление наглядного материала выполнены с помощью текстового редактора «Microsoft Word», табличного редактора «Microsoft Excel», графического редактора «Microsoft Office Picture Manager» и программной системы «Statistica» V. 10. Кроме того, использовался онлайн-калькулятор сайта медицинская статистика <http://medstatistic.ru/calculators.html>.

Глава 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НРЦЖ

3.1. Анамнез заболевания

Изучен анамнез заболевания у всех 279 больных НРЦЖ. В 156 (55,9%) случаях в анамнезе имелась предшествующая патология ЩЖ (таблица 3.1).

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 больные ранее оперированы. Им выполнялись различные по объему резекции ЩЖ.

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

По поводу диффузного токсического зоба ранее 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 НРЦЖ, аутоиммунный тиреоидит – в 11 (3,9%) случаях.

Таким образом, более половины пациентов (156 случаев (55,9%)) имели в анамнезе патологию ЩЖ. Наиболее часто НРЦЖ предшествовали доброкачественные узловые новообразования и дифференцированные карциномы ЩЖ, которые выявлены в 134 (48,0%) случаях.

В ряде случаев НРЦЖ был результатом дедифференцировки папиллярного и фолликулярного РЦЖ, что демонстрирует клинический пример 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 рак	49	17,6%
Всего фоновые заболевания ЩЖ	156	55,9%
Без фоновой патологии ЩЖ	123	44,1%
Итого	279	100%

Клинический пример 1. Пациентка Н., 81 год, госпитализирована в клинику 02.09.1987 года с жалобами на наличие опухоли на шее, ощущение сдавления и затрудненное дыхание.

В анамнезе выполнена резекция ЩЖ по поводу многоузлового зоба в 1971 году. При гистологическом исследовании удаленной ткани злокачественного роста не выявлено.

В декабре 1982 года появилось увеличение лимфоузлов на левой половине шеи, по данным УЗИ выявлен узел в остатке левой доли ЩЖ. Выполнено удаление остатка ЩЖ и шейная фасциально-футлярная диссекция слева. При гистологическом исследовании удаленного материала верифицирован папиллярный рак с метастазами в лимфатические узлы шеи. По-видимому, операция была не радикальна. В конце августа 1987 года пациентка обратила внимание на рецидив опухоли на шее, появились указанные выше жалобы. Для дальнейшего лечения больная направлена в Мариинскую больницу. До этого оперировалась и наблюдалась по месту жительства в другом регионе.

Сопутствующая патология. Ожирение I степени. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II стадии. Сердечная недостаточность 2 функционального класса. Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия 1-2 степени. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Хронический бронхит.

Состояние больной при поступлении в клинику удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые обычного цвета, язык влажный. Пульс 80 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 145/90 мм рт. ст. В легких жесткое дыхание, проводные хрипы. Частота дыхания 18 в минуту. Живот участвовал в дыхании, не вздут, мягкий, безболезненный. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон. Дизурии не было, стул ежедневно, оформленный, коричневого цвета.

Местно: на передней поверхности шеи в нижней 1/3 в области послеоперационного рубца визуально и пальпаторно определялось плотное,

бугристое, безболезненное образование 10x5x4 см, спаянное с окружающими тканями. Гиперемии кожи, флюктуации не было.

05.09.1987 – операция – паллиативная декомпрессивная резекция опухоли.

В ходе вмешательства выявлено образование, образующее единый конгломерат с измененными лимфоузлами, распространяющееся на обе половины шеи. Радикальное удаление было невозможно, выполнена паллиативная резекция опухоли. В связи с отсутствием компрессии дыхательных путей, трахеостома не накладывалась. При гистологическом исследовании выявлены комплексы анапластической карциномы и, в отдельных участках, папиллярный РЩЖ.

В дальнейшем больная была направлена на лучевую терапию. После курса лучевой терапии наблюдалась по месту жительства. По данным, полученным от родственников, пациентка погибла через 3,5 месяца после операции. Непосредственной причиной смерти был острый инфаркт миокарда.

Необходимо отметить, что случаев развития НРЩЖ после полного удаления ЩЖ в анамнезе нами не выявлено. Этот факт обусловлен отсутствием субстрата для развития опухоли и свидетельствует в пользу более агрессивной хирургической тактики и удаления всей ЩЖ при выборе объема операции у больных узловыми новообразованиями.

3.2. Клиническая картина НРЩЖ

При обращении к врачу визуально определялась опухоль на шее у 215 (77,0%) больных НРЩЖ. При этом чувство сдавления отмечали 184 (65,9%) пациентов (таблица 3.2).

Ощущение затруднения дыхания и одышка имелись у 156 (55,9%) пациентов. В 47 (16,8%) наблюдениях больные поступали в стационар в состоянии преасфиксии и асфиксии. Таким образом, к моменту госпитализации те или иные симптомы сдавления дыхательных путей имелись в 203 (72,7%) случаев.

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%
Синдром тиреотоксикоза	32	11,5%
Острый струмит	24	8,6%
Боль в области шеи	83	29,8%

Жалобы на боли в области шеи предъявляли 83 (29,8%) пациента. Сухой кашель беспокоил 37 (13,3%) больных, изменение голоса – 99 (35,5%) пациентов.

Дисфагия наблюдалась у 78 (28,0%) больных. Снижение веса отмечено в 80 (28,7%) наблюдениях.

В 32 (11,5%) случаях у больных были явления тиреотоксикоза с умеренным повышением уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови и некоторым снижением ТТГ, что объяснялось разрушением клеток ЩЖ. При этом случаев гипотиреоза в наших наблюдениях не было, так как он не успевал развиваться из-за гибели пациента.

У 24 (8,6%) больных имел место псевдовоспалительный вариант НРЩЖ, сопровождавшийся покраснением кожи и болями в области ЩЖ, общей воспалительной реакцией организма (лихорадка, воспалительные изменения в анализе крови и т.д.) (клинический пример 2).

Клинический пример 2. Пациентка М., 52 лет, госпитализирована в терапевтическое отделение 10.08.1996 с жалобами на увеличение ЩЖ, боль в области шеи и лихорадку до 38,8°C.

За 4 недели до госпитализации больная перенесла ОРВИ. Ранее увеличения ЩЖ и других признаков патологии в области шеи не было. Ухудшение состояния отмечала в течении 2 суток в виде нарастания общей слабости, появления болей в области шеи, усиливающихся при глотании, лихорадки до 39°C, тахикардии и потливости.

При поступлении в стационар состояние пациентки средней тяжести. Кожные покровы розовые, теплые. Частота сердечных сокращений и пульс достигали 100 ударов в минуту. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Дыхание жесткое, проводилось с двух сторон. Живот участвовал в дыхании, не вздут, мягкий, безболезненный. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон. Дизурии не было, стул регулярный, оформленный, коричневого цвета.

Местно: ЩЖ увеличена, диффузно уплотнена, болезненна при пальпации.

В клиническом анализе крови умеренный лейкоцитоз ($10,2 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига в лейкоцитарной формуле, СОЭ – 48 мм/ч.

С учетом анамнеза и клинических данных, диагностирован подострый гранулематозный тиреоидит де Кервена. От биопсии ЩЖ пациентка отказалась. Проведена консервативная терапия глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами и β -адреноблокаторами. На фоне лечения боль и лихорадка регрессировали, ЩЖ уменьшилась в размерах. После выписки из стационара пациентка не наблюдалась, так как жила в другом регионе.

Спустя 2 месяца после выписки (15.10.1996) больная повторно обратилась в клинику. В ходе осмотра выявлена большая опухоль каменистой плотности в проекции ЩЖ на шее. По словам больной, быстрый рост опухоли начался за 2 недели до повторного обращения. Выполнена ТПАБ. В ходе цитологического исследования препаратов – подозрение на низкодифференцированный РЩЖ.

Больная оперирована 17.10.1996. В ходе операции обнаружена плотная бугристая малоподвижная опухоль, инфильтрирующая обе доли щитовидной железы, грудино-щитовидную и грудино-подъязычную мышцу с фокусами распада в центре. Выполнено удаление тиреоидной ткани с опухолью в пределах визуально неизмененных тканей. Наложена трахеостома. Гистологическое исследование удаленных препаратов: анапластическая карцинома.

В послеоперационном периоде больной проведен курс наружного облучения. Зафиксирован летальный исход через 3,5 месяца вследствие прогрессирования опухолевого процесса.

Таким образом, наиболее частыми симптомами НРЩЖ являлись опухоль на шее – 215 (77,0%) случаев и симптомы сдавления дыхательных путей, вызванные имевшейся опухолью – 203 (72,7%) наблюдения. Необходимо отметить, что наличие этих клинических проявлений на момент госпитализации свидетельствует о малой вероятности полного хирургического удаления опухоли.

Глава 4

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НРЦЖ

Больные, госпитализированные с подозрением на НРЦЖ оперированы в неотложном или срочном порядке. Экстренные операции выполнялись в течении 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 (таблица 4.1). В этой группе выполнены лишь декомпрессионная резекция с трахеостомией в 28 (59,6% экстренных операций) случаях и у 19 (40,4%) больных симптоматическая резекция опухоли с наложением трахеостомы. Выполнить большие по объему операции (субрадикальное удаление опухоли и паллиативную субтотальную декомпрессионную 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 5 суток после госпитализации после предоперационной подготовки и стабилизации состояния. Субрадикальное удаление опухоли выполнено в 36 (17,5% срочных операций) случаях, паллиативная субтотальная декомпрессионная резекция опухоли – у 78 (37,9%) больных. В 53 (25,7%) случае объем операции был ограничен паллиативной декомпрессионной резекцией опухоли, а в 39 (18,9%) случаях выполнена только симптоматическая резекция опухоли с наложением трахеостомы. При этом 17 (8,3%) больных оперированных в срочном порядке погибли в течение 1 месяца после операции.

В 41(16,2%) случае прогрессирование местного процесса и сдавление трахеи и пищевода потребовали повторных операций (таблица 4.2).

Таблица 4.1

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	28	53
Симптоматическая резекция с трахеостомией	19	39
Итого	47	206

Таблица 4.2

Виды и количество оперативных вмешательств.

Характер операций Объем операций	Первые операции	Повторные операции	Операции в 3 раз	Операция и ФДТ
Субрадикальное удаление опухоли	36	0	0	8
Паллиативная субтотальная декомпрессивная резекция	78	0	0	7
Паллиативная декомпрессивная резекция	81	6	0	2
Симптоматическая резекция с трахеостомией	58	8	0	7
Трахеостомия	0	19	2	0
Гастростомия	0	8	3	0
Итого	253	41	5	24

Трахеостомия выполнена у 19 (46,3% повторных операций) больных, гастростомия у 8 (19,5%), симптоматическая резекция опухоли с наложением трахеостомы у 8 (19,5%), паллиативная декомпрессивная резекция опухоли с трахеостомией у 6 (14,6%) пациентов. В 5 (1,8%) наблюдениях пациенты были оперированы в третий раз, при этом в 2 (40%) случаях наложена трахеостома, в 3 (60%) случаях – гастростома.

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 неотложная операция, в других случаях пациенты оперировались через 1-3 дня после обследования и предоперационной подготовки.

С учетом особенностей экстренных и срочных операций, разработанный способ определения сроков проведения операции является прогностическим критерием, характеризующим возможность большого объема удаления опухоли, что влияет на продолжительность жизни больных НРЦЖ.

Глава 5

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФДТ

Ранее интраоперационная ФДТ при хирургическом лечении НРЩЖ не применялась. Поэтому, во-первых, отсутствовали рекомендации по методике проведения ФДТ во время операций на шее, не определена эффективная доза световой энергии, подводимой к тканям. Во-вторых, опасения вызывала возможность повреждение при ФДТ возвратного нерва.

В ходе разработки методики проведения интраоперационной ФДТ выявлено, что облучалось операционное поле, имеющее неровный рельеф, что само по себе не позволяло подвести ко всем точкам одинаковую световую дозу. С учетом данных литературы при ФДТ во время операции решено подводить к тканям световую дозу энергии в диапазоне 200-300 Дж/см².

Первоначально для проведения интраоперационной ФДТ использован лазерный аппарат «Латус» с выходной мощностью 2 Вт, производилась засветка площадью 4 см², таким образом, плотность мощности составляла 0,5 Вт/см². С учетом принятой световой дозой, время засветки площади 4 см² составляло 10 минут. Первоначально была интересна сама возможность интраоперационной ФДТ и ее безопасность. Разграничение операционного поля на квадранты проводилось визуально, при этом облучалось ложе ЩЖ площадью 20-24 см², то есть 5-6 квадрантов, что требовало 50-60 минут. Указанная методика занимала много времени, а разделение облучаемого поля на квадранты субъективно.

В последующем использовался источник света на основе сверхъярких светодиодов «Фара» (рисунок 5.1). Площадь одномоментной засветки составляла 40 см², что полностью покрывало все операционное поле. Плотность мощности составляла 0,1-0,15 Вт/см², а необходимое время засветки – 50 минут. При этом, несмотря на рельефную неровность раны и неравномерность засветки, подведенная плотность энергии находилась в диапазоне 200-300 Дж/см².



Рисунок 5.1. Светодиодный источник света для ФДТ «Фара».

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, не пропускающего свет (рисунок 5.2).

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 (рисунок 5.3). При этом состояние операционного поля контролировалось ассистентом в специальных защитных очках. 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 введением фотодитазина, в том числе ухудшения заживления раны, в наших наблюдениях не было.

Ранее интраоперационная ФДТ после удаления ЩЖ с опухолью не применялась, поэтому опасения вызывала возможность специфического повреждения возвратных нервов при ФДТ.

Для решения вопроса о риске 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”. В основе примененной методики лежит регистрации потенциала действия с области голосовых мышц, вызванного электростимуляцией возвратного нерва.



Рисунок 5.2. Введение фотодитазина перед операцией. Емкость с раствором и инфузионная система изолированы от света с помощью простыни.

Для проведения исследования состояния возвратных гортанных нервов использовался электромиографический монитор NIM-2TM, специальная эндотрахеальная трубка, коннекторный (соединительный) блок, стимуляционный электрод и аккумуляторные батареи питания (рисунок 5.4).

Особенностью эндотрахеальной трубки (рисунок 5.5) являются 4 тонких металлических электрода, которые впаяны в стенку трубки по ее длиннику. Дистальнее манжеты электроды оголены на протяжении 30 мм, где контактируют с голосовыми связками и регистрируют сокращения щиточерпаловидных мышц в ходе операции. Коннекторный блок необходим для связи между пациентом и всеми элементами системы.

Перед операцией пациент интубировался специальной интубационной трубкой, при этом на экране монитора регистрировалась кривая миографии голосовых связок в покое – потенциал покоя. После удаления опухоли проводилась стимуляция нерва электродом (рисунок 5.6), при этом на экране монитора появлялась характерная кривая, отражающая колебания потенциала действия. Далее проводилась ФДТ, после которой повторно проводилась стимуляция возвратных гортанных нервов с регистрацией колебаний потенциала действия.

Описанная методика применена в 3 случаях интраоперационной ФДТ и подтвердила отсутствие специфического повреждения возвратных гортанных нервов.

Клинический пример 3. Больная Я., 83 лет, поступила в клинику 28.03.2013 года в экстренном порядке с жалобами на удушье.

В анамнезе увеличение ЩЖ в течение нескольких лет, к врачу не обращалась и не обследовалась. В течение 3 недель до госпитализации отмечала быстрый рост образования на шее, появилась одышка, ощущение нехватки воздуха.

Сопутствующая патология: ИБС. Общий атеросклероз. Гипертоническая болезнь II стадии. Сердечная недостаточность 2 функционального класса.



Рисунок 5.3. Интраоперационная ФДТ.



Рисунок 5.4. Аппаратура, использованная для проверки состояния возвратных гортанных нервов во время операции.

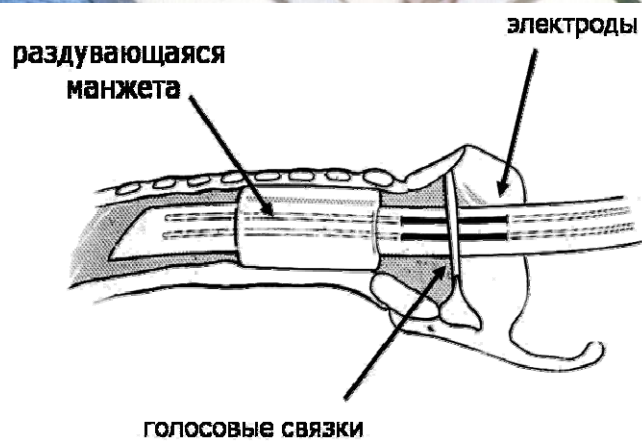
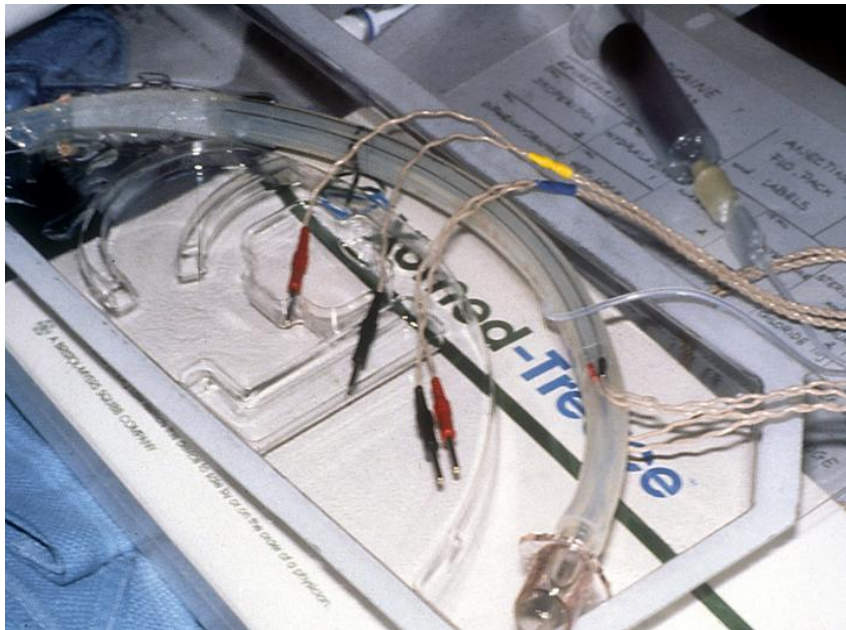


Рисунок 5.5. Специальная интубационная трубка с электродами, фиксируемыми на голосовых связках.

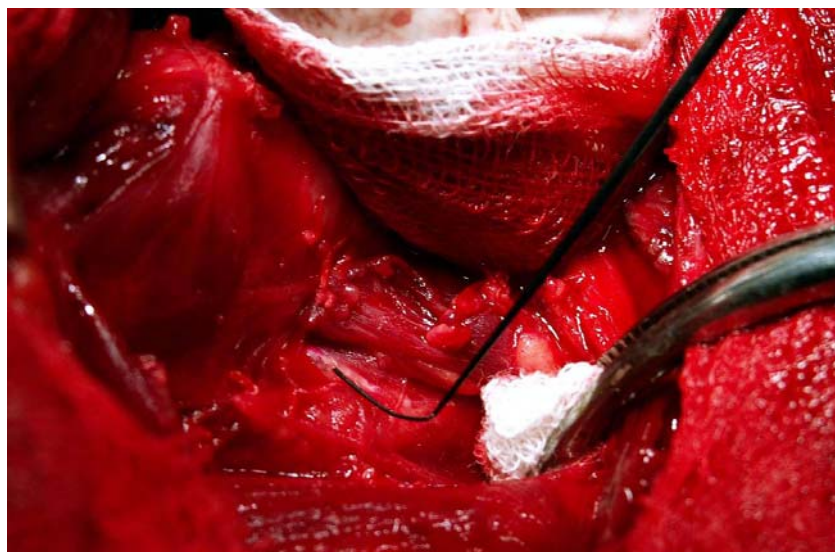


Рисунок 5.6. Стимуляция возвратного гортанного нерва электродом во время операции.

Мерцательная аритмия, постоянная форма. Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 степени. Хронический атрофический гастрит. Хроническая анемия средней степени тяжести.

При поступлении в клинику состояние больной тяжелое. Кожные покровы и слизистые умеренно бледные, акроцианоз, язык влажный. Пульс 92 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Дыхание стридорозное, аускультативно жесткое, свистящие хрипы. Одышка в покое, частота дыхания 24 в минуту. Живот участвовал в дыхании, не вздут, мягкий, безболезненный. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон. Дизурии не было, стул регулярный, оформленный, коричневого цвета.

При обзорной рентгенографии грудной клетки выявлено расширение тени верхнего средостения влево за счет мягко-тканного образования, смещение вправо и сдавление трахеи. В ходе СКТ грудной клетки обнаружено образование верхнего средостения 8x10 см (рисунок 5.7), просвет трахеи сужен до 3 мм. При бронхоскопии выявлено сдавление трахеи извне на уровне 4-5 колец трахеи. Спирометрия выявила снижение ОФВ1 до 25% ЖЕЛ.

В связи с выраженной дыхательной недостаточностью и угрозой асфиксии, пациентка помещена в отделение реанимации, где интубирована и в течение 20 часов подготовлена к срочной операции по жизненным показаниям.

В ходе вмешательства выявлено, что правая доля ЩЖ размерами 6x5x4 см, неоднородная за счет коллоидных узлов 2-3 см в диаметре, находилась на шее. Левая доля ЩЖ представлена опухолевым узлом, расположенным в передне-верхнем средостении, размером 8x8x10 см, неоднородным. Объемное образование, исходящее из левой доли ЩЖ, смещало трахею вправо и сдавливало ее на уровне верхней апертуры грудной клетки. Признаков врастания опухоли в органы шеи и средостения не было. Выполнена субрадикальная струмэктомия из шейного доступа (рисунок 5.8). После удаления опухоли проведена интраоперационная ФДТ. В послеоперационном периоде больная находилась на



Рисунок 5.7. СКТ грудной клетки: образование верхнего средостения 8x10 см.

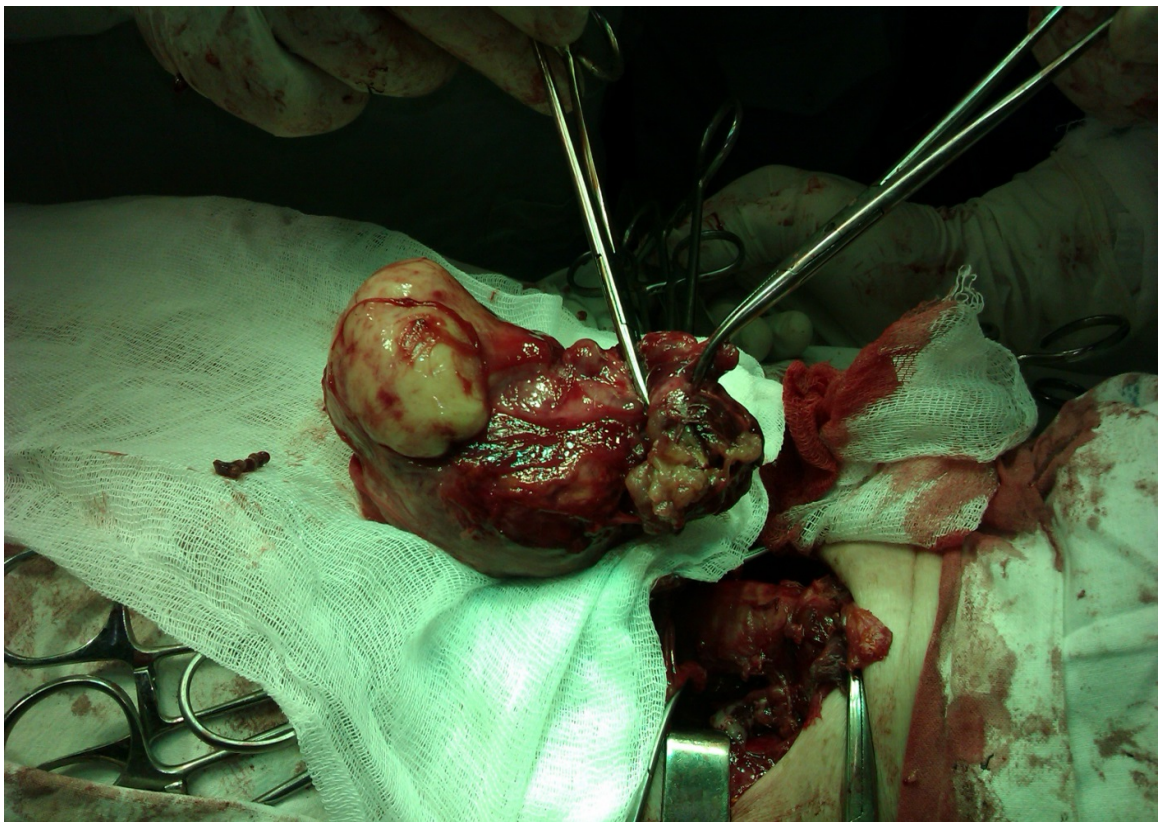


Рисунок 5.8. Субрадикальное удаление опухоли ЩЖ шейно-загрудинной локализации из доступа на шее.

ИВЛ в течение 3 суток после операции в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания. На 4-е сутки больная экстубирована и переведена в общую палату. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Течение послеоперационного периода осложнилось развитием левосторонней внутрибольничной пневмонии. На 19 сутки после операции пациентка выписана.

При гистологическом исследовании: в центре опухоли имелся низкодифференцированный папиллярный рак, а по периферии – анапластическая карцинома (рисунок 5.9, 5.10). Пациентка находилась под регулярным наблюдением до 2 месяцев после операции – признаков прогрессирования опухоли не отмечалось. В дальнейшем пациентка уехала за пределы Ленинградской области в другой регион по месту постоянного жительства. При попытке пригласить пациентку для контрольного осмотра родственники сообщили, что она умерла через 6,3 месяца после операции. Причиной смерти послужило острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.

В приведенном клиническом примере описан возможный вариант тактики при госпитализации больных НРЦЖ с выраженной дыхательной недостаточностью и ОФВ1 менее 35% ЖЕЛ. Интубация трахеи и проведение ИВЛ компенсировали дыхательную недостаточность и позволили провести предоперационную подготовку с последующей операцией в срочном порядке. При этом было выполнено субрадикальное удаление опухоли с применением интраоперационной ФДТ.

Однако сама по себе ИВЛ привела к развитию нозокомиальной вентилятор-ассоциированной пневмонии, которая осложнила послеоперационный период и могла привести к гибели пациента. Согласно данным литературы вентилятор-ассоциированная пневмония развивается у 27% больных с ИВЛ и является независимым прогностическим признаком неблагоприятного исхода у тяжелых пациентов (Егорова И.Н. и соавт., 2010). Поэтому эта тактика не может быть рекомендована к широкому применению.

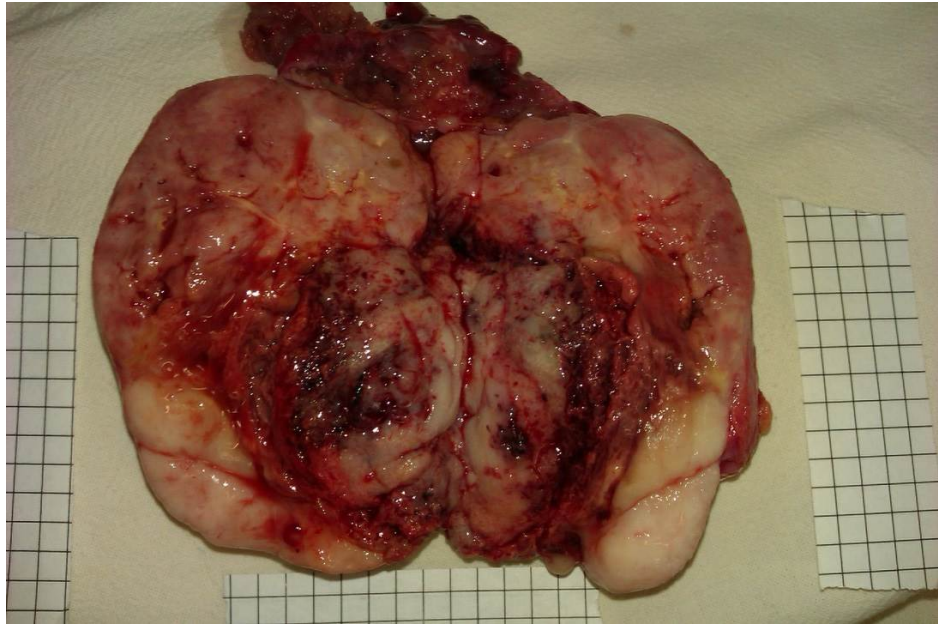


Рисунок 5.9. Удаленная опухоль ЩЖ на разрезе: сочетание различных типов опухолевой ткани: в центральной части – с кистозным компонентом и признаками зернистости, по периферии – опухолевая ткань типа рыбьего мяса, с множественными некрозами.

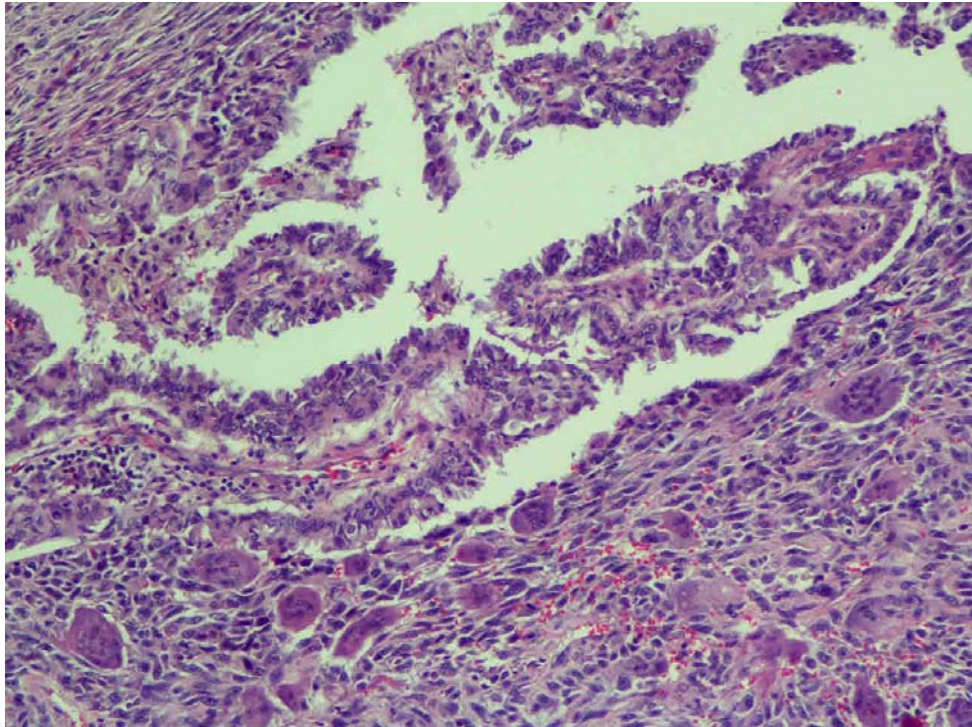


Рисунок 5.10 Микропрепарат удаленной опухоли. При гистологическом исследовании определяются 2 гистологических типа опухоли: очаги высокодифференцированной папиллярной карциномы (верхняя часть рисунка) и преобладание анапластической плеоморфноклеточной карциномы (нижняя часть рисунка); окраска гематоксилин-эозин; ув. X200

Клинический пример 4. Больная Н., 65 л., поступила в клинику 08.12.2013г.

В анамнезе многоузловой эутиреоидный зоб, который выявлен 8 лет назад. У эндокринолога не наблюдалась. В течение последнего года заметила увеличение ЩЖ в размерах. Обратилась к эндокринологу поликлиники по месту жительства, обследована. По данным УЗИ ЩЖ от 06.12.2013: левая доля 44x15x17 мм, объем 6,1 см³, содержит изоэхогенные узлы с четкими ровными контурами до 10 мм в диаметре, аваскулярные. Перешеек 6,5 мм, однородной структуры, нормальной эхогенности. Правая доля 56x32x33 мм, объем 31 см³, содержит 3 гипозоногенных узла 25x29, 39x31 и 27x10 мм, интранодулярно определяется кровотоки, у первых двух узлов ровные четкие контуры, у третьего узла контуры нечеткие (рисунок 5.11). Шейные лимфатические узлы не увеличены.

Амбулаторно выполнена ТПАБ узла 27x10 мм правой доли щитовидной железы – цитологическая картина анапластической карциномы. Направлена для лечения в Центр эндокринной хирургии.

Сопутствующая патология: ИБС: атеросклеротический и постинфарктный (острый инфаркт миокарда от 2006 г.) кардиосклероз, ГБ III ст, НК 2а. Хронический пиелонефрит, латентная фаза. Ожирение 2 ст.

При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Кожные покровы умеренно бледные, без акроцианоза. Пульс 84 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительных характеристик. Дыхание свободное, аускультативно жесткое, без хрипов. Частота дыхания 17 в минуту. Голос не изменен. Живот мягкий, безболезненный. Умеренные симметричные отеки ног.

Местно: контуры шеи деформированы за счет увеличенной правой доли ЩЖ (рисунок 5.12). Пальпаторно в правой доле определяются 3 плотно-эластичных, узла 30 мм, 40 мм и 27 мм в диаметре, безболезненные при пальпации. Шейные лимфатические узлы не пальпируются.

Выполнена рентгенография грудной клетки: диффузный пневмосклероз, без очаговых и инфильтративных изменений. Рентгеноскопия шеи и загрудинного пространства с контрастированием пищевода: признаков компрессии, девиации пищевода и трахеи не выявлено. Больная осмотрена ЛОР-врачом: нарушения подвижности голосовых складок нет.

Больная оперирована в срочном порядке 10.12.2013. Выполнена субрадикальная струмэктомия, центральная лимфаденэктомия с двух сторон. Признаков инвазии опухоли в трахею, пищевод, окружающие мягкие ткани не выявлено. Трахеостома не накладывалась. Операция дополнена ФДТ по разработанной методике (рисунок 5.13).

Препарат. На разрезе правая доля выполнена двумя узлами 2,5 и 4 см в диаметре, в капсуле неоднородной консистенции. В области верхнего полюса очаг 2 см в диаметре, белесого цвета без капсулы с участками распада (рисунок 5.14).

Гистологическое заключение: анапластический рак правой доли ЩЖ без инвазии капсулы доли на фоне многоузлового коллоидного зоба.

Послеоперационный период без осложнений. Больная выписана под амбулаторное наблюдение онколога, эндокринолога. Заместительная терапия эутироксом 150 мкг/сутки. Лучевая терапия не проводилась в связи с отказом больной.

17.04.14 больная вновь поступила в Мариинскую больницу в крайне тяжелом состоянии с клиникой острого повторного инфаркта миокарда. Госпитализирована в кардиореанимационное отделение, где скончалась спустя 3 часа с момента госпитализации.



Рисунок 5.13. Интраоперационная ФДТ после субрадикального удаления опухоли и центральной лимфаденэктомии.

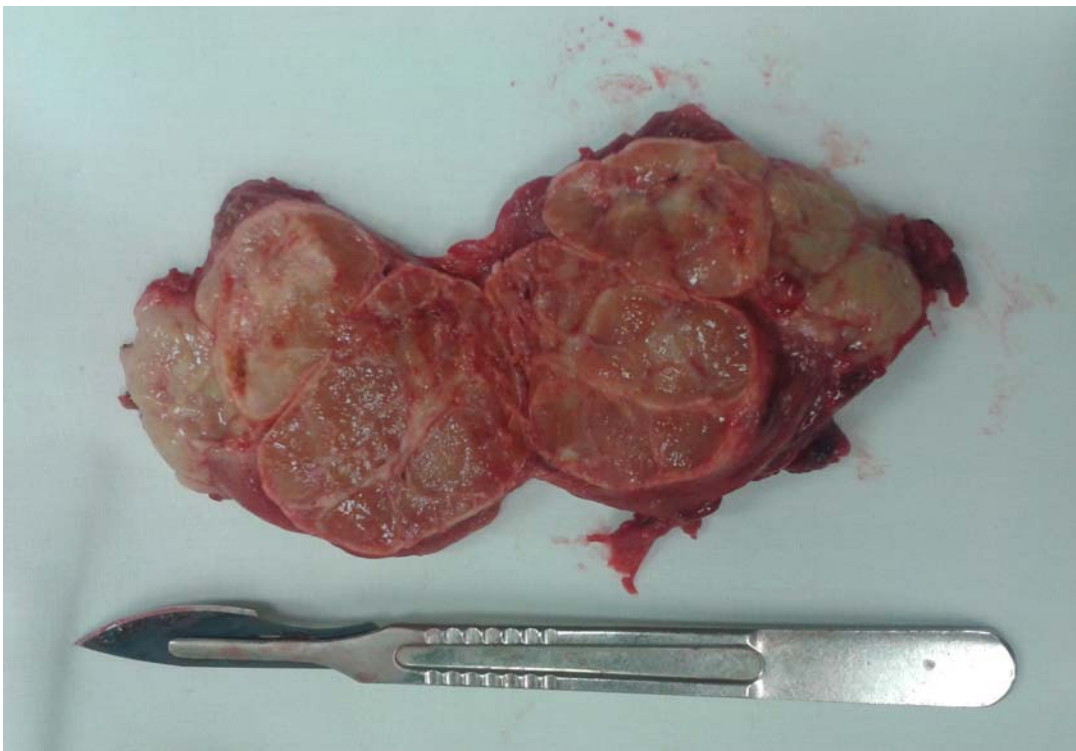


Рисунок 5.14. Макропрепарат на разрезе: правая доля выполнена двумя узлами 2,5 и 4 см в диаметре, в капсуле неоднородной консистенции. В области верхнего полюса очаг 2 см в диаметре, белесого цвета без капсулы с участками распада.

В ходе патологоанатомического исследования на шее признаков продолженного роста, метастазов анапластического рака не выявлено. Причина смерти: острый трансмуральный инфаркт миокарда передней и боковой стенок левого желудочка.

Этот клинический пример наглядно показывает эффективность интраоперационной ФДТ, но гибель от сердечной патологии не позволила оценить результаты терапии НРЦЖ в более отдаленном периоде.

Глава 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НРЦЖ

В группе больных, получавших консервативную симптоматическую терапию ($n = 19$) продолжительность жизни после установления диагноза находилась в интервале от 0,1 до 2,5 месяцев, в среднем – 1,0 месяц, медиана – 1,2 месяца, мода – 1,5 месяца, 25% перцентиль – 0,3 месяца, 75% перцентиль – 1,5 месяцев (таблица 6.1).

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 6.1).

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 ($p > 0,05$).

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% перцентиль – 1,1 месяцев, 75% перцентиль – 4,1 месяцев. Эта группа больных различалась по виду оперативного лечения (таблица 6.2).

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

Таблица 6.1.

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

Показатели Вид лечения	Среднее	Медиана	75% персен- тиль	25% персен- тиль	Мода	Мини- мум	Макси- мум
Симптомати- ческое (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

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

Таблица 6.2.

Продолжительности жизни в месяцах в зависимости от вида операции.

Вид операции Показатели	Субрадикаль- ное удаление опухоли (n -31)	Паллиативная субтотальная резекция опухоли (n-62)	Паллиативная декомпрессив- ная 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% персентиль	6,1	4,2	2,5	1,8
25% персентиль	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

Примечание: самая длительная продолжительность жизни выявлена после субрадикального удаления опухоли ($p < 0,05$); продолжительность жизни после паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции опухоли меньше чем после субрадикального удаления опухоли ($p < 0,05$), но больше чем после паллиативной декомпрессивной резекции опухоли ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы продолжительности жизни после паллиативной декомпрессивной резекции и после симптоматической резекции опухоли с трахеостомией нет ($p > 0,05$).

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% перцентиль – 4,2 месяца, 25% перцентиль – 2,2 месяца.

Для сравнения продолжительности жизни больных после субрадикального удаления и паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции опухоли использовано сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера (рисунок 6.1) с помощью лог-ранк теста – разница статистически значима, то есть продолжительность жизни пациентов после субрадикального удаления опухоли дольше, чем у пациентов после паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции опухоли ($p < 0,05$).

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 субтотального удаления опухоли и после паллиативной декомпрессивной резекции так же использовано сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера (рисунок 6.2) с помощью лог-ранк теста – разница статистически значима, то есть продолжительность жизни в группе пациентов после субтотального 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.

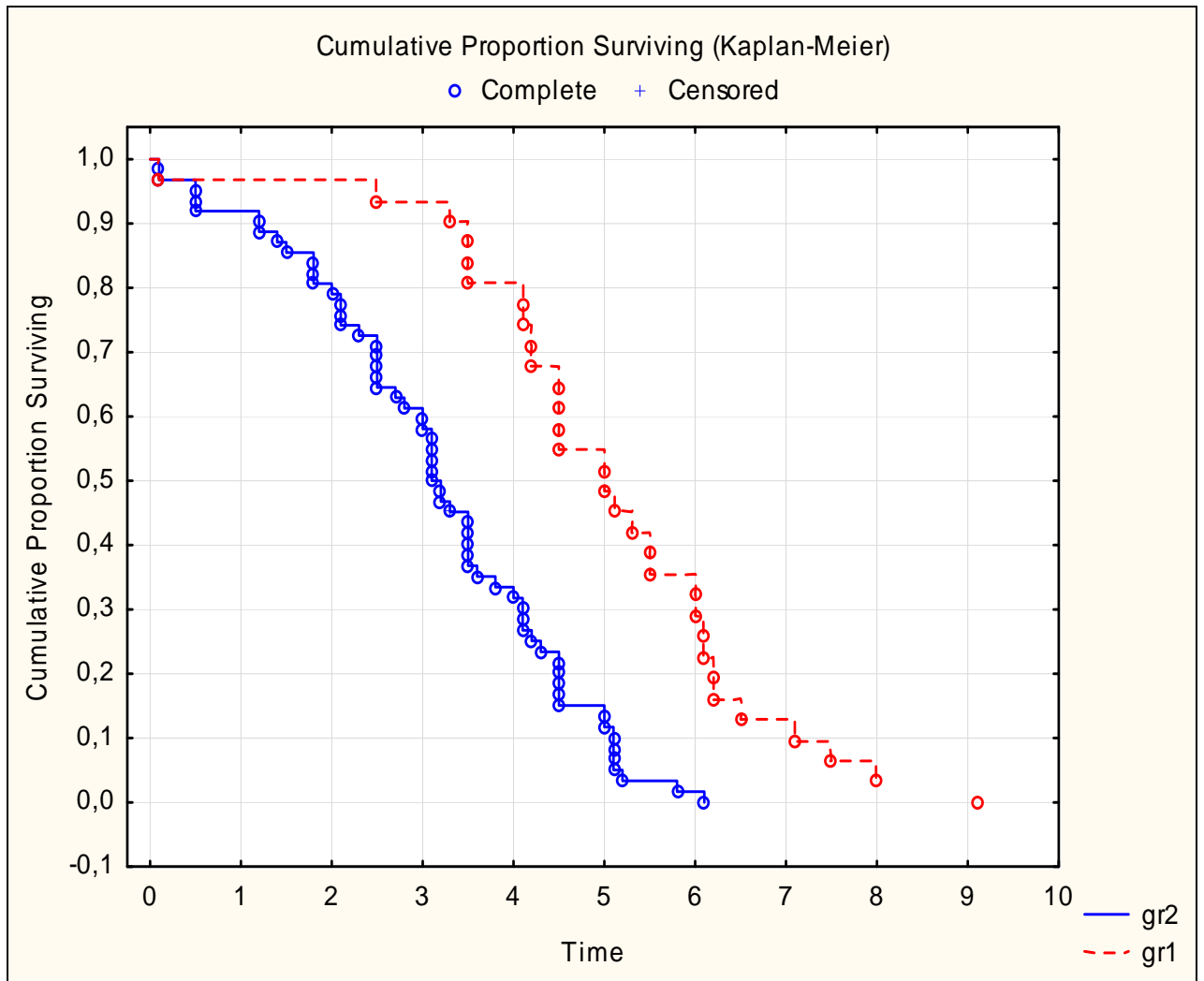


Рисунок 6.1. Графики продолжительности жизни больных НРЦЖ в месяцах после субрадикального удаления опухоли (gr1) и паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции опухоли (gr2), построенные по методу Каплана-Мейера. При проверке с помощью лог-ранк теста разница статистически значима ($p < 0,05$).

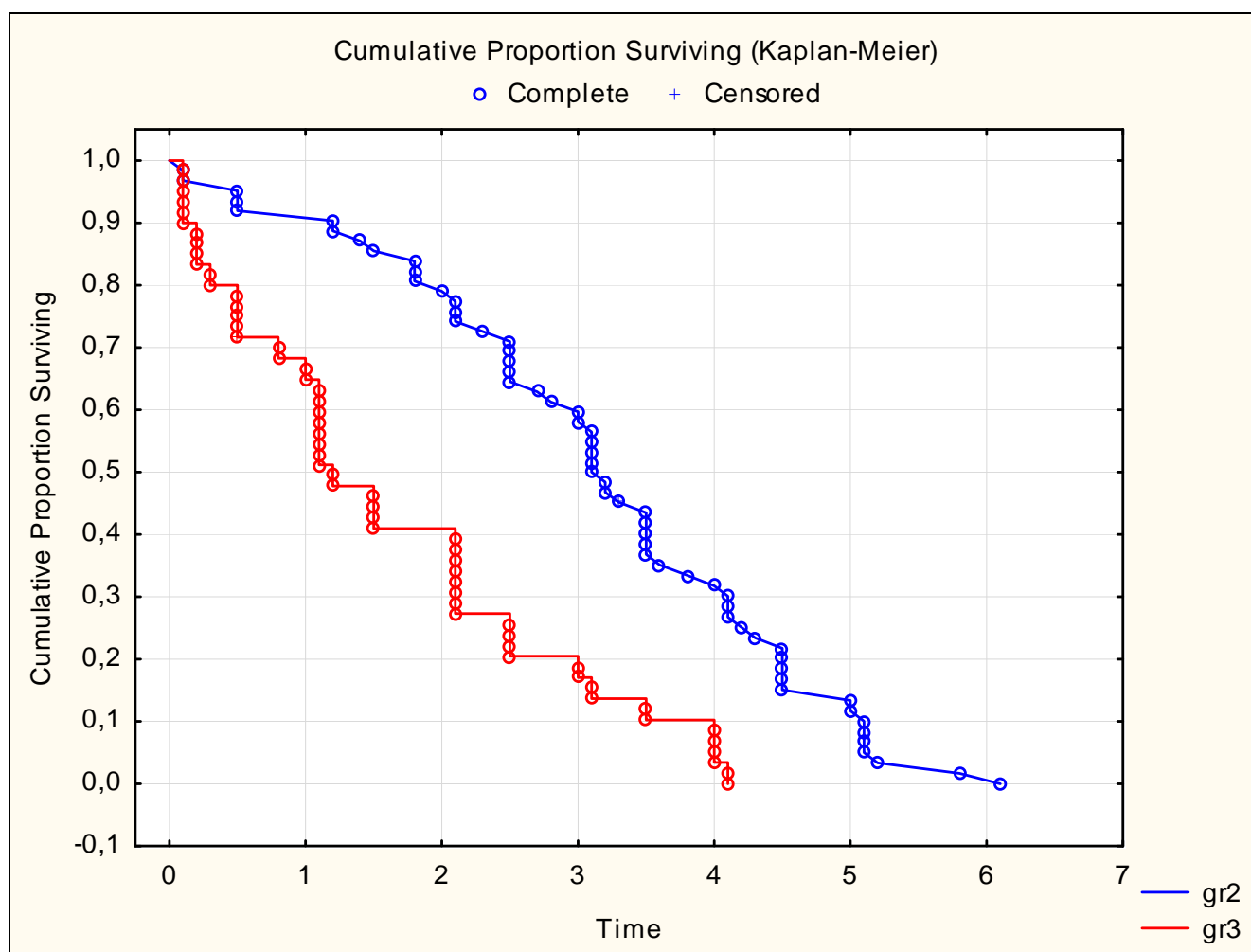


Рисунок 6.2. Графики продолжительности жизни больных НРЦЖ в месяцах после паллиативной субтотальной декомпрессивной резекции опухоли (gr2) и после паллиативной декомпрессивной резекции опухоли (gr3), построенные по методу Каплана-Мейера. При проверке с помощью лог-ранк теста разница статистически значима ($p < 0,05$).

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. В то же время статистически значимой разности в продолжительности жизни у пациентов после паллиативной декомпрессивной и симптоматической резекции опухоли с наложением трахеостомы нет.

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 (таблица 6.3). 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, получавших только 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.

При сравнении продолжительности жизни групп больных, получивших консервативную симптоматическую терапию и хирургическое субрадикальное удаление опухоли (таблица 6.4) 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 ($p < 0,05$). В тоже время, статистического различия продолжительности жизни в группах консервативного симптоматического и симптоматического хирургического лечения не выявлено ($p > 0,05$).

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 6.5).

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 ($p < 0,05$).

Таблица 6.3.

Продолжительность жизни в месяцах после установки диагноза НРЦЖ в случаях проведения симптоматической терапии и случаях выполнения симптоматической резекции опухоли с трахеостомией.

Показатели Вид лечения	Среднее	Медиана	75% персен- тиль	25% персен- тиль	Мода	Мини- мум	Макси- мум
Симптомати- ческое (n-19)	1,0	1,2	1,5	0,3	1,5	0,1	2,5
Симпт. резекция и трахеостома (n-25)	1,2	1,1	1,8	0,5	2,1	0,1	3,5

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

Таблица 6.4.

Продолжительность жизни в месяцах после установки диагноза НРЦЖ в случаях проведения симптоматической терапии и случаях субрадикального удаления опухоли.

Показатели Вид лечения	Среднее	Медиана	75% персен- тиль	25% персен- тиль	Мода	Мини- мум	Макси- мум
Симптомати- ческое (n-19)	1,0	1,2	1,5	0,3	1,5	0,1	2,5
Субрадикальное удаление опухоли (n-31)	5,1	5,0	6,1	4,2	4,5	0,1	9,1

Примечание: продолжительность жизни пациентов в случаях субрадикального удаления опухоли достоверно дольше ($p < 0,05$).

Таблица 6.5.

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% персентиль	1,5	3,1	4,1	6,3	7,3
25% персентиль	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

Примечание: показатели продолжительности жизни пациентов при различных видах лечения расположены в порядке возрастания, при этом статистически значимой разницы между результатами симптоматической терапии и только лучевой терапии нет ($p > 0,05$).

Можно сделать вывод о статистически значимом увеличении продолжительности жизни у группы пациентов, получавших комбинированную терапию в виде хирургического лечения и лучевой терапии.

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 месяцев, медиана – 2,0 месяца, мода – 2,0 месяца, 75% перцентиль – 6,3 месяцев, 25% перцентиль – 1,5 месяцев (таблица 6.5).

Для оценки эффективности ФДТ проведено сравнение показателей продолжительности жизни этой группы и группы больных, которым проведено только хирургическое вмешательство. С учетом крайней редкости патологии и ограниченного количества наблюдений, проведено сравнение 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 применения 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 6.3). Суммарная доля субрадикального и паллиативного субтотального декомпрессивного удаления опухоли в группе оперированных без ФДТ больных составила 52,5%, а в группе получивших хирургические вмешательства, дополненные ФДТ – 62,5%.

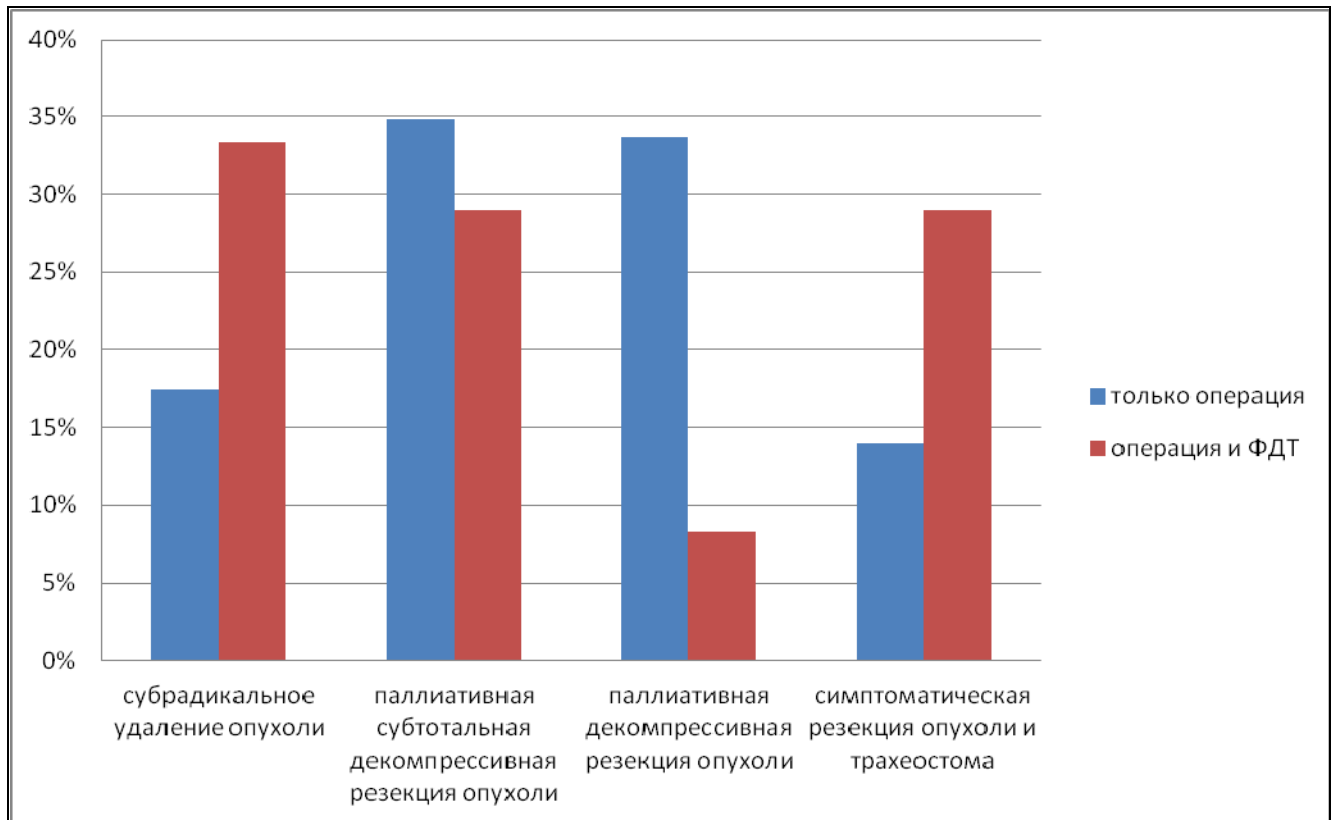


Рисунок 6.3. Соотношение долей различных по объему вмешательств в группах только оперированных пациентов и пациентов, получивших интраоперационную ФДТ.

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анапластическая карцинома ЩЖ крайне редкая и смертоносная злокачественная опухоль человека. По-видимому, именно редкость этой патологии обуславливает противоречивость имеющихся данных. В литературе встречаются сообщения, основанные на исследованиях отдельных учреждений или ретроспективном анализе случаев РЩЖ отдельными группами авторов за различные периоды времени в одном или нескольких учреждениях, или анализ региональных и национальных раковых реестров. При этом нет единого стандарта ведения больных и статистической обработки данных. В настоящее время продолжается работа по эмпирической подборке новых схем комбинированной терапии с применением уже известных и разрабатываемых препаратов, ретроспективный анализ полученных данных.

В работе анализированы 279 наблюдений больных НРЩЖ, 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 НРЩЖ (251 (90,0%) наблюдение) старше 60 лет, 25 (9,0%) человек – в возрасте от 50 до 60 лет и лишь 3 (1,1%) – моложе 50 лет. Средний возраст на момент установки диагноза составил $69,9 \pm 8,34$ лет.

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

Изучен анамнез заболевания у всех 279 больных НРЩЖ. В 156 (55,9%) случаях в анамнезе имелась предшествующая патология ЩЖ.

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 НРЩЖ. 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.

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 доброкачественные узловые новообразования и дифференцированные карциномы ЩЖ, которые выявлены в 134 (48,0%) случаев.

Необходимо отметить, что случаев развития НРЩЖ после полного удаления ЩЖ в анамнезе 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 симптомами были опухоль на шее – 215 (77,0%) случаев и чувство сдавления – 184 (65,9%) больных.

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.

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

В предоперационном периоде диагноз НРЦЖ устанавливался на основании результатов цитологического исследования материала, полученного в результате 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 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 неотложном 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 декомпрессионная резекция с трахеостомией в 28 (59,6% экстренных операций) случаях и у 19 (40,4%) больных симптоматическая резекция опухоли с наложением трахеостомы. 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.

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 неотложная операция, в других случаях пациенты оперировались через 1-3 дней после обследования и предоперационной подготовки.

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 НРЩЖ, 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” “Хомед-Треасе”. 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. 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.

Эффективность лечения оценивалась по продолжительности жизни после установления диагноза. Особый интерес представляет эффективность интраоперационной ФДТ и ее влияние на продолжительность жизни. У 24 (8,6%) пациентов, оперированных с 2012 по 2015 года, вмешательство было дополнено ФДТ.

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.

В группе больных, получивших 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.

Для проверки статистической значимости различия показателей продолжительности жизни групп больных НРЦЖ, получивших 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 ($p > 0,05$).

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

Показатели продолжительности жизни больных, получивших 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% перцентиль –

1,1 месяцев, 75% перцентиль – 4,1 месяцев. Эта группа больных различалась по виду оперативного лечения.

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% перцентиль – 4,2 месяца, 25% перцентиль – 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 ($p < 0,05$).

В случаях проведения паллиативных декомпрессивных резекций опухоли (n – 60) средняя продолжительность жизни составляла 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 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 ($p < 0,05$).

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 неотложными, при которых выполнялись только 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. 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. 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.

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 ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

T₃ – трийодтиронин

T₄ – тироксин

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

МРТ – магнитно-резонансная томография

НРЦЖ – недифференцированный рак щитовидной железы

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РЦЖ – рак щитовидной железы

СКТ – спиральная компьютерная томография

ТГ – тиреоглобулин

ТПАБ – тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия

ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза

ТТФ1 – фактор 1 тиреоидной транскрипции

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДТ – фотодинамическая терапия

ЩЖ – щитовидная железа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бомаш, Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н.Ю. Бомаш. – М.: Медицина, 1981. – С. 143-164.
2. Воробьев, С.Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (цитология для патологов, патология для цитологов) / С.Л. Воробьев. – СПб: ООО «ИПК «КОСТА»», 2014. – 104 с.
3. Гейниц, А.В. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / А.В. Гейниц, А.Е. Сорокатый, Д.М. Ягудаев, Р.С. Трухманов // Лазер. мед. – 2007. – Т. 11., Вып. 3. – С. 42-46.
4. Гельфонд, М.Л. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований: настоящее и будущее / М.Л. Гельфонд, А.И. Арсеньев, Е.В. Левченко и др. // Лазер. мед. – 2012. – Т. 16, Вып. 2. – С. 25-30.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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).

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. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Демидчик Е.П. Рак щитовидной железы (эпидемиология, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ Евгений Павлович Демчик. – М., 1987. – 23 с.

14. Демидчик, Ю.Е. Анапластический рак щитовидной железы: диагностика, лечение и прогноз / Ю.Е. Демидчик, М.В. Фридман, А.М. Писаренко // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 1. – С.37 - 45.

15. Дурнов, Л.А. Детская онкология: Учебное издание / Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко, В.И. Курмашов. – Курск: КГМУ, Москва: “Литера”, 1997 г. – С. 156-172.

16. Залмовер, Е.А. Особенности клинического течения и тактики лечения недифференцированного рака щитовидной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Евгений Анатольевич Залмовер. – СПб., 2002. – 123 с.
17. Егорова, И.Н. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса) / И.Н. Егорова, А.В. Власенко, В.В. Мороз и др. // Общая реаниматология. –2010. – Т. IV, № 1. – С. 79-88.
18. Казанцева, И.А. Современная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы и вопросы их дифференциальной диагностики / И.А. Казанцева // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С. 95-98.
19. Муравьев, Г.Н. Недифференцированный рак щитовидной железы / Г.Н. Муравьев // Проблемы эндокринологии. – 1989. – Т. 35, №4. – С. 80-86.
20. Пачес, А.И. Рак щитовидной железы: 2-е изд., перераб. и доп. / А.И. Пачес, Р.М. Пропп. – М.: Центр внедрения достижений науки и техники «Москва», 1995. – 369 с.
21. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи: 4-е изд. / А.И. Пачес. – М.: Медицина, 2000. – 480 с.
22. Петров, С.В. Общая хирургия / С.В. Петров. – СПб.: Издательство «Лань», 1999. – 672 с.
23. Пинский, С.Б. Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, О.Р. Репета // Сибирский медицин. журн. – 2008. – № 8. – С. 14-18.
24. Романчишен, А.Ф. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода / А.Ф. Романчишен, Ф.А. Романчишен, И.В. Карпатский, К.В. Вабалайте // Педиатр. – 2013. – Т. 4, Вып. 4. – С. 101-115.
25. Романчишен, А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез / А.Ф. Романчишен. – СПб: ИПК Вести, 2009. – 877 с.

26. Рубин, Д.Г. Особенности клинического течения, диагностики и лечения узлового зоба шейно-загрудинной локализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.27 / Дмитрий Григорьевич Рубин. – СПб., 1997. – 20 с.
27. Странадко, Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии / Е.Ф. Странадко // Лазер. мед. – 2002. – Т. 6, Вып. 1. – С. 4-8.
28. Филоненко, Е.В. Фотодинамическая терапия начального рака бронхов, пищевода и желудка с использованием фотосенсибилизатора фотогем: Дис. канд. мед. наук: 14.00.14 / Елена Вячеславовна Филоненко. – М., 1997. – 137 с.
29. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии / под ред. В.И. Чиссова, Е.В. Филоненко. – М.: Изд-во Триумф, 2012. – 272 с.
30. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: руководство / О.К. Хмельницкий. – СПб.: СОТИС, 2002. – 286 с.
31. Цыб, А.Ф. Клинические аспекты фотодинамической терапии / А.Ф. Цыб, М.А. Каплан, Ю.С. Романко и др. – Калуга: Изд. научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.
32. Якубовская, Р. И. Влияние фотодинамической терапии на состояние иммунной системы и антиоксидантного статуса у онкологических больных / Р.И. Якубовская, В.В. Соколов, Е.Р. Немцова и др. // Рос. онкол. журн. – 1997. – № 2. – С. 27-32.
33. Ларин, О.С. Діагностика, хірургичне та комбіноване лікування, моніторинг пацієнтів хворих на рак щитоподібної залози: методичні рекомендації / О.С. Ларин, С.М. Черенько, М.Б. Горобейко і др. – Київ, 2004. – 44 с.
34. Agarwal, R. Apoptosis is an early event during phthalocyanine photodynamic therapy-induced ablation of chemically induced squamous papillomas in mouse skin / R. Agarwal, N.J. Korman, R.R. Mohan // Photochem. Photobiol. – 1996. – Vol. 63, № 4. – P. 547-552.

35. Ahn, J.-C. Combination with genistein enhances the efficacy of photodynamic therapy against human anaplastic thyroid cancer cells / J.-C. Ahn, R. Biswas, P.-S. Chung // *Lasers surg. med.* – 2012. – Vol. 44, №10. – P. 840-849.
36. Alagol, F. Anaplastic thyroid cancer with transient thyrotoxicosis: case report and literature review / F. Alagol, R. Tanakol, H. Boztepe et al. // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9, №10. – P. 1029-1032.
37. Al-Watban, F.A. Photodynamic therapy of human undifferentiated thyroid carcinoma-bearing nude mice using topical 5-aminolevulinic acid / F.A. Al-Watban, X.Y. Zhang // *Photomed. Laser Surg.* – 2005. – Vol. 23, № 2. – P. 206-211.
38. AJCC Cancer staging manual: 7-th ed. / American Joint Committee on Cancer; ed. by S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton et al. – New York: Springer 2010. – 648 p.
39. Angerpointer, T.A. Surgery for benign and malignant diseases of the thyroid gland in childhood / T.A. Angerpointer, E. Britsh, D. Knorr et al. // *Prog. Pediatr. Surg.* – 1991. – Vol. 26. – P. 21-27.
40. Are, C. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors and treatment approaches / C. Are, A.R. Shaha // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 453-464.
41. Aslan, Z.A. Anaplastic thyroid cancer: multimodal treatment results [Electronic resource] / Z.A. Aslan, M. Granados-García, K. Luna-Ortiz et al. // *ecancer.* – 2014. – Vol. 8. – 12 p. URL: <http://ecancer.org/journal/8/full/449-anaplastic-thyroid-cancer-multimodal-treatment-results.php> (accessed: 06.04.2015).
42. Auler, H. Untersuchungen ueber die Rolle der Porphyrine bei geschwulskranken Menschen und Tieren / H. Auler, G. Banzer // *Zeitschrift für Krebsforschung.* – 1942. – V. 53, № 2. – P. 65-68.
43. Bartolo, D.C. Treatment of thyroid carcinoma in 107 cases / D.C. Bartolo, C.H. Talbot, P.H. Kay // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* - 1983. - Vol. 65, №5. – P. 301-303.
44. Bauer, S. Thoracic pain, shock-inducing gastrointestinal bleeding (clinical conference) / S. Bauer, C. Meyenberger, U. Landolt et al. // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* – 1994. – Vol. 83, №5. – P. 133-137.

45. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs: WHO Classification of tumors / ed. by R.A. DeLellis et al. – Lyon: IARC Press, 2004. – 320 p.
46. Besic, N. Lower incidence of anaplastic carcinoma after higher iodination of salt in Slovenia / N. Besic, M. Hocevar, J. Zgajnar // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 623-626.
47. Bhatia, A. Anaplastic thyroid cancer: clinical outcomes with conformal radiotherapy / A. Bhatia, A. Rao, K.K. Ang et al. // *Head Neck*. – 2010. – Vol. 32, № 7. – P. 829-836.
48. Biswas, R. Carboplatin synergistically triggers the efficacy of photodynamic therapy via caspase 3-, 8-, and 12-dependent pathways in human anaplastic thyroid cancer cells / R. Biswas, P.-S. Chung, J.H. Moon et al. // *Lasers in Medical Science*. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 995-1007.
49. Biswas, R. Chlorin e6 derivative radachlorin mainly accumulates in mitochondria, lysosome and endoplasmic reticulum and shows high affinity toward tumors in nude mice in photodynamic therapy / R. Biswas, J.H. Moon, J.-C. Ahn // *Photochem. Photobiol.* – 2014. – Vol. 90, №5. – P. 1108-1118.
50. Bogsrud, T.V. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma / T.V. Bogsrud, D. Karantanis, M.A. Nathan et al. // *Thyroid*. – 2008. – Vol.18, № 7. – P. 713-719.
51. Bonnett, R. Photodynamic therapy in historical perspective/ R. Bonnett // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1999. – Vol. 10, № 1. – P. 1-17.
52. Burman, K.D. Unusual types of thyroid neoplasms / K. D. Burman, L. Wartofsky, M.D. Ringel // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol. 25, №1. – P. 49-68.
53. Canos, J. Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma: report of two cases / J. Canos, A. Serrano, X. Matios-Guiu // *Endocr. Pathol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 157-161.
54. Canti, G. Photodynamic therapy and the immune system in experimental oncology / G. Canti, A. De Simone, M. Korbelik // *J. Photochem. Photobiol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 79-80.

55. Carcangiu, M.L. Anaplastic thyroid carcinoma: a study of 70 cases / M.L. Carcangiu, T. Steeper, G. Zampi, J. Rosai // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1985. – Vol. 83, № 2. – P. 135-158.
56. Castanet, J. Disseminated intravascular coagulation syndrome revealing thyroid anaplastic carcinoma. 2 cases (letter) / J. Castanet, P. Dujardin, J. G. Fuzibet et al. // *Ann. Med. Interne. (Paris).* – 1991. – Vol. 142, №5. – P. 381.
57. Chen, J. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002 / J. Chen, J.D. Tward, D.C. Shrieve, Y.J. Hitchcock // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 460-464.
58. Cherenko, S. Thyroid cancer in Ukrainian children affected from Chernobyl catastrophe and children bone after 1986 / S. Cherenko, O. Larin, M. Gorobeyko // *Proceedings of 10th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons.* – Hong Kong, 2006. – P. 103.
59. Choi, J. Y. Clinical significance of microscopic anaplastic focus in papillary thyroid carcinoma / J.Y. Choi, B.H. Hwang, K.C. Jung et al. // *Surg.* – 2013. – Vol. 154, № 1. – P. 106-110.
60. Davies, L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 / L. Davies, H.G. Welch // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 2164-2167.
61. Demeter, J.G. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome / J.G. Demeter, S.A. De Jong, A.M. Lawrence, E. Paloyan // *Surg.* – 1991. – Vol. 110, № 6. – P. 956-963.
62. Derbel, O. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC) [Electronic resource] / O. Derbel, S. Limem, C. Ségura-Ferlay et al. // *BMC Cancer.* – 2011. – Vol. 11 (469). – 8 p. URL: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-469> (accessed: 06.04.2015)
63. Diamond, I. Photodynamic therapy of malignant tumors / I. Diamond, S. Granelli, A.F. McDonagh et al. // *Lancet.* – 1972. – Vol. 2, № 7788. – P. 1175-1178.

64. Dominguez-Malagon, H. Lymphoepithelioma - like anaplastic thyroid carcinoma: report of a case not related to Epstein-Barr virus / H. Dominguez-Malagon, G. Flores-Flores, J.C. Vilchis // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 21-24.
65. Dougherty, T. J. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors / T.J. Dougherty, J.E. Kaufman, A. Goldfarb et al. // *Cancer Res.* – 1978. – Vol. 38. – P. 2628-2635.
66. Dougherty, T.J. Photodynamic therapy / T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B.W. Henderson // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889-905.
67. Dougherty, T.J. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors / T.J. Dougherty, J.E. Kaufman, A. Goldfarb et al. // *Cancer Res.* – 1978. – Vol. 38. – P. 2628-2635.
68. Eckhardt, S. Individualized multimodal treatment strategy for anaplastic thyroid carcinoma - Case report of long-term remission and review of literature / S. Eckhardt, S. Hoffmann, A.I. Damanakis et al. // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2016. – Vol. 25. – P.174-178.
69. Fingar, V. H. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy induced tumor destruction / V.H. Fingar, T.J. Wieman, K.W. Doak // *Cancer Res.* – 1990. — Vol. 50. – P. 2599-2603.
70. Freitas, I. Lipid accumulation, the common feature to photosensitizer – retaining normal and malignant tissues / I. Freitas // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1990. – Vol. 7. – P. 359-361.
71. Getaz, E.P. Anaplastic carcinoma of the thyroid in a population irradiated for Hodgkin Disease, 1910-1960 / E.P. Getaz, K. Shimaoka // *J. Surg. Oncol.* – 1979. – Vol. 12, №2. – P. 181-189.
72. Giuffrida, D. Cardiac metastasis from primary anaplastic thyroid carcinoma: report of three cases and a review of the literature / D. Giuffrida, H. Gharib // *Endocrine-related Cancer.* – 2001. – Vol. 8, №1. – P. 71-73.

73. Glikson, M. Anaplastic thyroid carcinoma in a retrosternal goiter presenting as fever of unknown origin / M. Glikson, A. Rubinow, E. Libson, R.D. Feigin // *Am. J. Med.* – 1990. – Vol. 88, №1. – P. 81-82.
74. Goldman, J.M. Anaplastic thyroid carcinoma: long-term survival after radical surgery / J.M. Goldman, J. Robbins, M.F. Brennan et al. // *J. Surg. Oncol.* – 1980. – Vol. 14, №4. – P. 389-394.
75. Gutierrez-Marcos, F. An eosinophilic leukemoid reaction associated with anaplastic carcinoma of the thyroid (letter) / F. Gutierrez-Marcos, V. Estrada, C. Loscos, M. J. Brieva // *Med. Clin. (Barc.)*. – 1990. – Vol. 95, №12. – P. 478.
76. Harach, H.R. Undifferentiated (Anaplastic) Thyroid Carcinoma and Iodine Intake in Salta, Argentina / H.R. Harach, M. Galíndez, M. Campero et al. // *Endocr. Pathol.* – 2013. – Vol. 24, №3. – P.125-131.
77. Haymart, M.R. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer / M.R. Haymart, M. Banerjee, H. Yin et al. // *Cancer*. – 2013. – Vol.119, № 17. – P.3133-3139.
78. He, X. Outcome after intensity modulated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma [Electronic resource] / X. He, D. Li, C. Hu et al. // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14 (235). – 5 p. URL: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-235> (accessed: 06.04.2015).
79. Heitz, P., Thyroid cancer: a study of 573 thyroid tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty-year period / P. Heitz, J.J. Staub, H. Moser // *Cancer*. – 1976. – Vol. 37, №5. – P. 2329-2337.
80. Henderson, B. Photosensitizing compounds: their chemistry, biology, clinical use / B. Henderson, D. Bellnier. – Chichester, UK: Wiley, 1989. – P. 121-125.
81. Hölting, T. Status of tracheotomy in treatment of the respiratory emergency in anaplastic thyroid cancer / T. Hölting, H. Meybier, H. Buhr // *Wien Klin Wochenschr.* – 1990. – Vol.102, №9. – P. 264-266.
82. Hundahl, S.A. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985 - 1995 / S.A. Hundahl, J.D. Fleming, A.M. Fremgen, H.R. Menok // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83, № 12– P.2638-2648.

83. Hunt, J.L. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid / J.L. Hunt, M. Tometsko, V.A. LiVolsi et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27, № 12. – P. 1559-1564.
84. Ito, K. Multimodality therapeutic outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: improved survival in subgroups of patients with localized primary tumors / K. Ito, T. Hanamura, K. Murayama et al. // *Head Neck.* – 2012. – Vol. 34, № 2. – P. 230–237.
85. Jemal, A. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2009. – Vol. 59, № 4. – P. 225-249.
86. Jocham, A. Thyroid carcinoma in childhood: management and follow up of 11 cases / A. Jocham, I. Joppich, W. Hecker, et al. // *European Journal of Pediatrics.* – 1994. – Vol. 153, № 1. – P. 17-22.
87. Jori, G. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers / G. Jori, E. Reddi // *Int. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 25, № 10. – P.1369-1375.
88. Kapp, D.S. Anaplastic carcinoma following well-differentiated thyroid cancer: etiological considerations / D.S. Kapp, M.M. Sanders, V.A. LiVolsi // *Yale J. Biol. Med.* – 1982. – Vol. 55, №5-6. – P. 521-528.
89. Kebebew, E. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors / E. Kebebew, F.S. Greenspan, O.H. Clark, K.A. Woeber, A. McMillan // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103, № 7. – P. 1330-1335.
90. Kessel, D. The role of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy / D. Kessel, Y. Luo, Y. Deng, C.K. Chang // *Photochem. Photobiol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 422-426.
91. Keutgen, X.M. Management of anaplastic thyroid cancer / X.M. Keutgen, S.M. Sadowski, E. Kebebew // *Gland Surg.* – 2015. – Vol.4, № 1. – P. 44-51.
92. Khan, N. Review of fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the follow-up of medullary and anaplastic thyroid carcinomas / N. Khan, N. Oriuchi, T. Higuchi, K. Endo // *Cancer Control.* – 2005. – Vol.12, № 4. – P. 254-260.

93. Kitamura, Y. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases / Y. Kitamura, K. Shimizu, M. Nagahama et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, №11. – P. 4043-4049.
94. Kodama, T. Justification of conservative surgical treatment of childhood thyroid cancer: report of eleven cases and analysis of Japanese literature / T. Kodama, K. Hidai, T. Obara, Y. Fujimoto // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1986. – Vol. 77, №8. – P. 799-807.
95. Komorowski, R.A. Anaplastic thyroid carcinoma following low-dose irradiation / R.A. Komorowski, J.C. Garancis, G.A. Hanson // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1978. – Vol. 70, №2. – P. 303-307.
96. Lee, W.C. Anaplastic thyroid carcinoma presenting as a pharyngeal mass with ball-valve type obstruction of the larynx / W.C. Lee, R.M. Walsh // *J. Laryngol. Otol.* – 1996. – Vol. 110, №11. – P. 1078-1080.
97. Lim, S.M. Treatment outcome of patients with anaplastic thyroid cancer: a single center experience / S.M. Lim, S.J. Shin, W.Y. Chung et al. // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53. – P. 352-357.
98. Lipson, R. L. The use of a derivative hematoporphirin in tumor detection / R.L. Lipson, E.J. Baldes, A.V. Olsen // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1961. – Vol. 26. – P. 1-8.
99. Lo, C.Y. Anaplastic carcinoma of the thyroid / C.Y. Lo, K.Y. Lam, K.Y. Wan // *Am. J. Surg.* – 1999. – Vol. 177, №4. – P. 337-339.
100. Lowe, N.M. Anaplastic Thyroid Cancer: The Addition of Systemic Chemotherapy to Radiotherapy Led to an Observed Improvement in Survival: A Single Centre Experience and Review of the Literature [Electronic resource] / N.M. Lowe, S. Loughran, N.J. Slevin, B.K. Yap // *The Scientific World J.* – 2014. - Vol. 2014. – 8 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/674583> (accessed: 06.04.2015).
101. Maziere, J.C. Cellular uptake and photosensitizing properties of anticancer porphyrins in cell membranes and low and high density lipoproteins / J.C. Maziere, R. Santus, P.P. Morliere et al. // *J. Photochem. and Photobiol.* – 1990. – Vol. 6, № 1 – 2. – P. 61-68.

102. McIver, B. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution / B. McIver, I.D. Hay, D.F. Giuffrida et al. // *Surgery*. – 2001. – Vol. 130, № 6. – P. 1028-1034.
103. Moan, J. An outline of the hundred – year history of PDT / J. Moan, Q. Peng // *Anticancer Res*. – 2003. – Vol. 23. – P. 3591-3600.
104. Moan, J. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen/ J. Moan, K. Berg // *Photochem. Photobiol*. – 1991. – Vol. 53, № 4. – P. 549-553.
105. Moretti, F. p53 re-expression inhibits proliferation and restores differentiation of human thyroid anaplastic carcinoma cells / F. Moretti, A. Farsetti, S. Soddu et al. // *Oncogene*. – 1997. – Vol.14, №6. – P. 729-740.
106. Musser, D.A. The binding of tumor localizing porphyrins to a fibrin matrix and their effects following photoirradiation / D.A. Musser, J.M. Wagner, F.J. Weber, N. Datta – Gupta // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. – 1980. – Vol. 28. – P. 505-525.
107. Nagaiah, G. Anaplastic Thyroid Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment [Electronic resource] / G. Nagaiah, A. Hossain, C. J. Mooney et al. // *Journal of Oncology*. – 2011. – Vol. 2011. – 13 p. URL: <http://www.hindawi.com/journals/jo/2011/542358/> (accessed: 06.04.2015).
108. Nikiforov, Y.E. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology; 2-nd ed. / Y.E. Nikiforov, P.W. Biddinger, L.D.R. Thompson. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 448 p.
109. Nishiyama, R.H. Overview of surgical pathology of the thyroid gland / R.H. Nishiyama // *World J. Surg*. – 2000. – Vol. 24, №8. – P. 898-906.
110. Oleinick, N.L. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why and how / N.L. Oleinick, R.L. Morris, I. Belichenko // *Photochemical and Photobiological Sciences*. – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 1-21.

111. O'Neill, J.P. Anaplastic thyroid cancer, tumorigenesis and therapy/ J. P. O'Neill, D. Power, C. Condron et al. // Irish Journal of Medical Science. – 2010. – Vol. 179, № 1. – P. 9-15.
112. Ordonez, N. Undifferentiated (anaplastic) carcinoma / N. Ordonez, Z. Balch, X. Matias-Guiu et al. // Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. – Lion: IARC Press. – 2004. – P.77-80.
113. Pichardo-Lowden, A. Anaplastic thyroid carcinoma in a young woman: a rare case of survival / A. Pichardo-Lowden, S. Durvesh, S. Douglas et al. // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 775-779.
114. Polikard, A. Studies of experimental tumours under Wood's light / A. Polikard // Comp. Rend. Soc. BW. – 1924. – Vol. 91. – P. 1423-1428.
115. Quiros, R.M. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations / R.M. Quiros, H.G. Ding, P. Gattuso et al. // Cancer. – 2005. – Vol. 103, № 11. – P. 2261-2268.
116. Raab, O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien / O. Raab // Biol. – 1900. – Vol. 39. – P. 524-529.
117. Roche, B. Epidemiology, clinical presentation, treatment and prognosis of a regional series of 26 anaplastic thyroid carcinomas (ATC). Comparison with the literature / B. Roche, G. Larroumets, C. Dejax et al. // Annales d'Endocrinologie. – 2010. – Vol. 71, № 1. – P. 38-45.
118. Roon, A.M. Pharmacokinetics in photodynamic therapy / A.M. Roon // Rev. Contemp. Pharmacother. – 1999. – Vol.10, № 1. – P. 39-46.
119. Rosen, I.B. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland / I.B. Rosen, S.L. Asa, J.D. Brierley // Textbook of endocrine surgery / ed. by O.H Clark., Q.Y. Duh. – London: W.B. Saunders Co, 1997. – P. 127-132.
120. Schmid, K.W. Pathogenese, klassifikation und histology von schilddrüsenkarzinomen / K.W. Schmid // Onkologe. – 2010. – Vol. 16. – P. 644-656.

121. Shaha, A.R. Airway issues in anaplastic thyroid carcinoma / A.R. Shaha, A. Ferlito, R.P. Owen et al. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2013. – Vol. 270, №10. – P. 2579-2583.
122. Shimaoka, K. Anaplastic carcinoma of thyroid: radiation-associated / K. Shimaoka, U. Rao, E.P. Getaz // *N. Y. State J. Med.* – 1979. – Vol. 79, №6. – P. 874-877.
123. Shingu, K. Likely transformation of papillary thyroid carcinoma into anaplastic carcinoma during postoperative radioactive iodine- 131 therapy: report of a case / K. Shingu, S. Kobayashi, S. Yokoyama et al. // *Surg. Today.* – 2000. – Vol. 30, № 10. – P. 910-913.
124. Shvero, J. Anaplastic thyroid carcinoma. A clinical, histologic, and immunohistochemical study / J. Shvero, R. Gal, I. Avidor et al. // *Cancer.* – 1988. – Vol. 62, № 2. – P. 319-325.
125. Smallridge, R.C. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer / R.C. Smallridge, K.B. Ain, S.L. Asa et al. // *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22, № 11. – P. 1104-1139.
126. Smallridge, R.C. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies / R.C. Smallridge, J.A. Copland // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* – 2010. – Vol. 22, № 6. – P. 486-497.
127. Soh, E.Y. Surgical consideration and approach to thyroid cancer / E.Y. Soh, O.H. Clark // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol. 25, №1. – P. 115-139.
128. Soncin, M. Effect of axial ligation and delivery system on the tumor-localising and -photosensitising properties of Ge(IV)-octabutoxy-phthalocyanines / M. Soncin, L. Polo, E. Reddi et al. // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 71. – P. 727-732.
129. Sosa, J.A. Thyroidectomy followed by fosbretabulin (CA4P) combination regimen appears to suggest improvement in patient survival in anaplastic thyroid cancer / J.A. Sosa, J. Balkissoon, S.P. Lu et al. // *Surg.* - 2012. - Vol. 152, № 6. P. - 1078-1087.
130. Staunton, M.D. Treatment of thyroid cancer in 293 patients / M.D. Staunton, W.P. Greening // *Br. J. Surg.* – 1976. – Vol. 63, №4. – P. 253-258.

131. Sugitani, I. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid / I. Sugitani, N. Kasai, Y. Fujimoto, A. Yanagisawa // *World J. Surg.* – 2001. – Vol. 25, №5. – P. 617-622.
132. Swaak-Kragten, A.T. Multimodality treatment for Anaplastic thyroid carcinoma—treatment outcome in 75 patients / A.T. Swaak-Kragten, J.H. de Wilt, P.A. Schmitz et al.//*Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 92. – P. 100-104.
133. Taccaliti, A. M. Anaplastic thyroid carcinoma [Electronic resource] / A. M. Taccaliti, F. Silveti, G. Palmonella, M. Boscaro // *Front. Endocrinol.* – 2012. – Vol.3. – Article 84. URL: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2012.00084/full> (accessed: 15.07.2015)
134. Tan, R.K. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience / R.K. Tan, R.K. Finley, D. Driscoll et al. // *Head and Neck.* – 1995. – Vol. 17, №1. – P. 41-47.
135. Tappeiner, H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierender Stoffen / H. Tappeiner, A. Jesionek // *Munch. Med. Wochenschr.* – 1903. – Vol. 50. – P. 2042.
136. Tennvall, J. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group / J. Tennvall, S. Tibblin, G. Wallin et al. // *Cancer.* – 1994. – Vol. 74, №4. – P. 1348-1354.
137. TNM Classification of Malignant Tumours: 7-th ed. / International Union Against Cancer; ed. by Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. E. – New York: Wiley-Blackwell 2010. – 310 p.
138. Ursino, S. Anaplastic Thyroid Cancer: a case report of a long term survival patient and review of literature data / S. Ursino, F. Fiorica, A. Stefanelli et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2014. - Vol.18, №9. - P.1368-1372.
139. Venkatesh, Y.S. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases / Y.S. Venkatesh, N.G. Ordonez, P.N. Schultz et al. // *Cancer.* – 1990. – Vol. 66, № 2. – P. 321-330.
140. Wenig, B.M. Atlas of endocrine pathology / B.M. Wenig, C.S. Heffess, C. F. Adair – Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1997. – 374 p.

141. Williams, E.D. Pathologic and natural history / E.D. Williams // *Thyroid cancer* / ed. by W. Duncan – Berlin: Springer-Verlag, 1978. – P. 46-55.
142. Yoshida, A. Study of cell kinetics in anaplastic thyroid carcinoma transplanted to nude mice / A. Yoshida, K. Ito, S. Soeda et al. // *J. Surg. Oncol.* - 1989. - Vol. 41, №1. – P. 1-4.
143. Zaidi, S.I. Apoptosis during photodynamic therapy-induced ablation of RIF-1 tumors in C3H mice: electron microscopic, histopathologic and biochemical evidence / S.I. Zaidi, N.L. Oleinick, M.T. Zaim, H. Mukhtar // *Photochem. Photobiol.* – 1993. – Vol. 58. – P. 771-776.
144. Zivaljevic, V. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer [Electronic resource] / V. Zivaljevic, K. Tausanovic, I. Paunovic et al. // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 240513. – 5 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/240513> (accessed: 06.04.2015).