

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Александр Вадимович Гостимский¹, Анатолий Филиппович Романчишен¹,
Максим Владимирович Гавшук²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 26». 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2.

Контактная информация: Максим Владимирович Гавшук — врач-хирург СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».
E-mail: gavshuk@mail.ru.

РЕЗЮМЕ: Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) — крайне редкая и смертоносная злокачественная опухоль человека. Большинство больных погибает в течение 1 года после установки диагноза, средняя продолжительность жизни составляет 3–5 месяцев. Анализированы 279 случаев АРЩЖ, выявленных в клиниках Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии и онкологии. Возраст больных был в интервале от 47 до 93 лет, в среднем — $69,9 \pm 8,34$ года. Преобладали пациенты женского пола: 240 (86,0%) из 279 больных. Соотношение пациентов мужского и женского пола — 1:6. Для лечения больных АРЩЖ применялось хирургическое и консервативное симптоматическое лечение. Часть больных направлялась в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, где проводилась телегамматерапия. С целью повышения эффективности хирургического лечения разработана методика интраоперационной фотодинамической терапии (ИФДТ), которая использовалась в 24 случаях с 2012 по 2015 года. В 178 (63,8%) из 279 случаях проводилось только хирургическое лечение, в 51 (18,3%) наблюдении — комбинированная терапия, состоящая из хирургического вмешательства и последующей лучевой терапии, в 7 (2,5%) — проводилась только лучевая терапия. В время операции у 24 (8,6%) пациентов проведена ИФДТ. У 19 (6,8%) больных проводилась только консервативная симптоматическая терапия, что было обусловлено крайне тяжелым общим состоянием и/или категорическим отказом больных от проведения других видов лечения. Для оценки эффективности нового метода терапии выполнено сравнение продолжительности жизни больных, получивших ИФДТ и получивших только хирургическое вмешательство. С учетом крайней редкости патологии и ограниченного количества наблюдений, проведено сравнение указанных групп без учета объема хирургического вмешательства. На первый взгляд применение ИФДТ привело к улучшению показателей, в частности средней продолжительности жизни (4,2 мес. > 2,7 мес.), но при проверке разница статистически не значима ($p > 0,05$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы; комбинированное лечение; интраоперационная фотодинамическая терапия.

THE EFFECTIVENESS OF INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY IN ANAPLASTIC THYROID CANCER COMBINED TREATMENT

© Alexandr V. Gostimsky¹, Anatoliy F. Romanchishen¹, Maxim V. Gavschuk²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.

² St.-Petersburg Municipal Hospital № 26. Kostyushko str., 2, Saint-Petersburg, Russia, 196247.

Contact information: Maxim V. Gavschuk — surgeon of St.-Petersburg Municipal Hospital № 26. Email: gavshuk@mail.ru

ABSTRACT. Anaplastic thyroid cancer (ATC) is an extremely rare and deadly malignant tumor of human. Most of patients die within 1 year after diagnosis, the average life expectancy is 3–5 months. The authors analyzed 279 ATC cases, identified in the clinics of St-Petersburg center of endocrine surgery and oncology. The age of patients varied from 47 to 93 years old, the average age was $69,9 \pm 8,34$ years. Most of them were females: 239 (85,7%). The ratio of men to women was 1:6. Surgical and conservative symptomatic therapies were used for treatment of ATC. Part of patients underwent radiotherapy. With the purpose of surgical treatment efficiency increase the method of intraoperative photodynamic therapy (IPDT) was developed, and was used in 24 (8.6%) cases between 2012 and 2015. 178 (63,8%) patients underwent only surgery. Multimodal therapy, consisting of surgery and radiotherapy, received 51 (18.3%) patients. In 7 (2,5%) cases used only radiotherapy. In 19 (6,8%) cases used conservative symptomatic therapy, because patients refused from active treatment. The effectiveness of a new method of therapy was assessed by compared the survival in patients who received surgery with IPDT and received only surgery. The survival of first group patients was better than the survival of second group patients: the average survival 4.2 months and 2.7 months. However, there are no statistically significant difference ($p > 0,05$).

KEYWORDS: anaplastic (non-differentiated) thyroid cancer; combined treatment; intraoperative photodynamic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) — крайне редкая и смертоносная карцинома человека. Эффективных протоколов лечения больных АРЩЖ не существует. Большинство больных погибает в течение 1 года после установки диагноза, средняя продолжительность жизни 3–5 месяцев [1, 2, 3]. Редкость этой злокачественной опухоли обуславливает противоречивость имеющихся данных. Все сообщения, посвященные АРЩЖ, основаны на данных отдельных учреждений или ретроспективном анализе случаев рака щитовидной железы отдельными группами исследователей за различные периоды времени в одном или нескольких учреждениях, или анализе региональных и национальных раковых реестров. При этом нет единого протокола лечения больных АРЩЖ и статистической обработки данных. Продолжается поиск новых эффективных схем комбинированной терапии с применением уже известных и разрабатываемых препаратов, ретроспективный анализ полученных данных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализированы 279 случаев АРЩЖ, выявленных в клиниках Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии и онкологии.

Возраст больных был в интервале от 47 до 93 лет, в среднем — $69,9 \pm 8,34$ года. Преобладали пациенты женского пола: 240 (86,0%) из 279 больных. Соотношение пациентов мужского и женского пола — 1:6.

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

С целью повышения эффективности хирургического лечения разработана методика интраоперационной фотодинамической терапии (ИФДТ), которая использовалась в 24 случаях с 2012 по 2015 года. Успешное применение фотодинамической терапии при других опухолях позволяло рассчитывать на антибластичный эффект.

Для проведения ИФДТ использован отечественный фотосенсибилизатор фотодитазин и источники излучения: лазерный аппарат «Латус» и светодиодный источник «Фара».

Так как ИФДТ применялась впервые при хирургическом удалении АРЩЖ, рекомендаций по параметрам эффективной терапии для указанной ситуации не было. На основании анализа литературы решено подводить к тканям световую дозу энергии в диапазоне 200–300 Дж/см². Облучаемое операционное поле имело неровный рельеф, поэтому подвести ко всем точкам одинаковую световую дозу технически невозможно.

За 1 час до операции начиналась внутривенная инфузия 50 мг фотодитазина, разведенного в 200 мл физиологического раствора, со скоростью 50–60 капель в минуту. Доза препарата соответствовала рекомендованному интервалу 0,5–0,8 мг/кг веса. При этом на пациента надевались солнцезащитные очки, емкость с раствором и инфузионная система изо-

лировались от света с помощью простыни или специально сшитого рукава, непропускавшего свет [4].

После хирургического удаления опухоли и достижения гемостаза края раны фиксировались в разведенном состоянии отдельными швами. Над операционным полем на высоте 10 см устанавливался источник излучения «Фара» и проводилось облучение в течение 50 мин, в результате к тканям подводилась световая доза энергии в диапазоне 200–300 Дж/см². Состояние операционного поля контролировалось ассистентом в специальных защитных очках. Затем производились завершающие этапы операции. После начала введения фотодитазина пациент в течение 3 суток постоянно находился в солнцезащитных очках. Осложнений, связанных с ИФДТ в наших наблюдениях не было.

В 178 (63,8%) из 279 случаях проводилось только хирургическое лечение, в 51 (18,3%) наблюдениях — комбинированная терапия, состоящая из хирургического вмешательства и последующей лучевой терапии, в 7 (2,5%) — проводилась только лучевая терапия. Во время операции у 24 (8,6%) пациентов проведена ИФДТ. У 19 (6,8%) больных проводилась только консервативная симптоматическая терапия, что было обусловлено крайне тяжелым общим состоянием и/или категорическим отказом больных от проведения других видов лечения.

Для характеристики выполненных операций использована классификация, предложенная А.Ф. Романчишеним и соавторами [1, 5]. Операции разделялись на субрадикальные, паллиативные субтотальные, паллиативные декомпрессивные и симптоматические резекции опухоли для наложения трахеостомы. При субрадикальной резекции выполняется удаление опухоли в пределах визуально неизмененных тканей. При паллиативной субтотальной резекции — оставались небольшие участки опухоли не более 1–2 см³, прорастающие в стенку жизненно важных структур (сонные артерии, пищевод, трахея). При декомпрессивной резекции удалялась большая часть опухоли на шее с остаточным объемом опухоли более 1–2 см³, а симптоматической называли резекцию части опухоли, необходимую для наложения трахеостомы.

Эффективность лечения оценивалась по продолжительности жизни после установления диагноза. Для оценки статистической значимости использовались непараметрические методы статистической обработки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность жизни больных в группе консервативной симптоматической терапии (19 случаев) составила от 0,1 до 2,5 мес, среднее — 1,0 месяц, медиана — 1,2 мес, мода —

Таблица 1

Характеристика распределения показателей продолжительности жизни в месяцах в зависимости от вида операции.

Показатели длительности жизни в месяцах				
Вид операции Показатели	субрадикальное удаление опухоли (n=31)	субтотальное удаление опухоли (n=62)	паллиативная резекция опухоли (n=60)	симпт. резекция опухоли для трахеостомии (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. Среднее — среднее арифметическое значение показателя; медиана — значение показателя, делящее распределение значений показателя пополам; мода — наиболее часто встречаемое значение показателя; 75% и 25% персентили указывают значения показателя на границе 75% и 25% распределения, таким образом, центральная половина значений распределения находится в диапазоне этих показателей; минимум — минимальное значение показателя; максимум — максимальное значение показателя.

1,5 месяца, 25% перцентиль — 0,3 мес, 75% перцентиль — 1,5 мес.

Наибольшую группу составили пациенты, получившие только хирургическое вмешательство. Объем операций был разным (таблица 1).

Наилучшие результаты выявлены после субрадикального удаления опухоли в пределах визуально неизмененных тканей.

В целом продолжительность жизни у больных, получавших только хирургическое лечение, находилась в пределах от 0,1 до 9,1 месяцев, среднее — 2,7 месяцев, наиболее часто встречаемый показатель — 2,1 месяца, медиана — 2,5 месяца, 25% перцентиль — 1,1 месяцев, 75% перцентиль — 4,1 месяцев.

При сравнении продолжительность жизни пациентов, получивших симптоматическую терапию и получивших только хирургическое лечение в объеме симптоматической резекции опухоли с трахеостомией, статистически не значимы ($p > 0,05$).

Непосредственной причиной смерти у 14 (73,6%) из 19 больных, получавших только симптоматическую терапию была асфиксия. Это объясняет целесообразность активной хирургической тактики при заведомо неудаляемой опухоли и позволяет избежать мучительной гибели пациентов от удушья.

При сравнении показателей продолжительности жизни групп больных, получивших симптоматическую терапию и хирургическое субрадикальное удаление опухоли, разница продолжительности жизни в сравниваемых группах статистически значима ($p < 0,05$).

Таким образом, хирургическое лечение в объеме субрадикального удаления опухоли ассоциируется со статистически значимым увеличением продолжительности жизни больных АРЦЖ. В то же время, хирургическое лечение в объеме симптоматической резекции опухоли с трахеостомией не приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни по сравнению с группой больных АРЦЖ, получивших только консервативную симптоматическую терапию.

В группе больных, получавших только лучевую терапию, продолжительность жизни 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. При сравнении показателей продолжительности жизни этой группы по сравнению с группой больных, получавших консервативную симптоматическую терапию статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, в наших наблюдениях проведение лучевой терапии без дополнения другими методами воздействия не привело к статистически значимому улучшению показателей продолжительности жизни больных.

Самые лучшие показатели продолжительности жизни были в группе больных, получивших комбинированную терапию в виде хирургического вмешательства и лучевой терапии. Продолжительность жизни в этой группе составила от 2,1 до 70,0 месяцев, среднее — 9,0 месяцев, медиана — 5,5 месяцев, мода — 5,5 месяцев, 25% перцентиль — 4,2 месяца, 75% перцентиль — 7,3 месяца.

При сравнении показателей продолжительности жизни группы больных, получивших только хирургическое лечение, и больных, которые получили комбинированное лечение в объеме хирургического лечения и лучевой терапии, подтверждена статистически значимая разница ($p < 0,05$).

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

Вызывают интерес результаты проспективного наблюдения группы больных, у которых во время хирургического вмешательства проведена ИФДТ. Показатели продолжительности жизни больных этой группы находились в интервале от 0,5 до 14,0 месяцев, средняя продолжительность жизни — 4,2 месяца, медиана — 2,0 месяца, мода — 2,0 месяца, 25% перцентиль — 1,5 месяцев, 75% перцентиль — 6,3 месяцев.

Для оценки эффективности нового метода терапии выполнено сравнение продолжительности жизни больных, получивших ИФДТ и получивших только хирургическое вмешательство. С учетом крайней редкости патологии и ограниченного количества наблюдений, проведено сравнение указанных групп без учета объема хирургического вмешательства. На первый взгляд применение ИФДТ привело к улучшению показателей, в частности средней продолжительности жизни (4,2 мес. $>$ 2,7 мес.), но при проверке разница статистически не значима ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

Анализ данных 279 случаев АРЦЖ показал, что наиболее эффективно применения комбинированной терапии в виде хирургического удаления опухоли с последующей лучевой терапией.

Важным фактором, влияющим на продолжительность жизни пациентов, является объем хирургического удаления опухоли. При субтотальном удалении АРЩЖ в пределах визуально неизмененных тканей наблюдается статистически значимое увеличение продолжительности жизни. Различия показателей продолжительности жизни при симптоматических резекциях опухоли с наложением трахеостомы по сравнению с показателями группы симптоматической терапии статистически не значимы, но хирургическое вмешательство в этих случаях облегчает страдания больных.

Полученные результаты применения во время операции ИФДТ несколько лучше, чем в случаях только хирургического лечения, но относительно малое количество наблюдений не позволяет подтвердить статистическую достоверность. Редкость недифференцированного рака щитовидной железы, обнадеживающие первые результаты применения ИФДТ и ее доказанная эффективность при других карциномах, позволяют рекомендовать применение ИФДТ во время операций у больных АРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Гавщук М.В. Недифференцированный рак щитовидной железы. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2016; 175 (1): 113–117.
2. Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22 (11): 1104–1139.
3. He X., Li D., Hu C. et al. Outcome after intensity modulated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 2014; 14 (235): 1–5 Available at: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-235> (accessed: 06.04.2015).
4. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Гавщук М.В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных недифференцированным раком щитовидной железы. Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи (Москва, 27–29 мая 2013 г.). *Онкохирургия* 2013; 5 (1): 31–32.
5. Романчишен А.Ф. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода. *Педиатр* 2013; 4 (4): 101–115.

REFERENCES

1. Gostimski A.V., Romanchishen A.F., Gavschuk M.V. Non-differentiated thyroid cancer. [Undifferentiated cancer of a thyroid gland.]. *I.I. Grekov bulletin of surgery*. 2016; 75 (1): 113–117.
2. Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22 (11): 1104–1139.
3. He X., Li D., Hu C. et al. Outcome after intensity modulated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 2014; 14 (235): 1–5. Available at: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-235> (accessed: 06.04.2015).
4. Gostimski A.V., Romanchishen A.F., Gavschuk M.V. Photodynamic therapy in combined treatment of patients with non-differentiated thyroid cancer. [Photodynamic therapy in the combined treatment of patients with undifferentiated cancer of a thyroid gland]. *Materials of I Interdisciplinary congress on head and neck diseases. Head and Neck tumors. M., 27–29 May 2013. Oncosurgery*. 2013; 5 (1): 31–32.
5. Romanchishen A.F. Urgent surgery in thyroid diseases and early postoperative period complications. [Urgent surgical interventions at diseases of a thyroid gland and complications of the early postoperative period]. *Pediatrician*. 2013; 4 (4): 101–115.