

Оптимізація комплексного лікування хворих із місцево поширеними злоякісними пухлинами щитоподібної залози з інвазією або компресією верхніх дихальних шляхів



І. В. Дейнеко

КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» ДОР, Дніпро

Серед онкологічних захворювань людини на злоякісні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) припадає близько 3 % [1—3], але за темпом приросту захворюваності (5 % на рік) рак щитоподібної залози (РЩЗ) посідає перше місце серед неопластичних утворень [4, 5]. Серед форм РЩЗ переважають (90 %) високодиференційовані (папілярний та фолікулярний рак). У більшості випадків їх діагностують на ранніх стадіях захворювання, які не становлять великих складнощів для хірурга та мають добрий прогноз щодо повного одужання [6—8].

За даними багатьох авторів, основними чинниками, які погіршують прогноз лікування, є розмір пухлини, ступінь поширення її на навколишні органи, тканини шиї та середостіння, низькодиференційована гістологічна будова пухлини [9, 10]. Припускають, що чинниками, які впливають на прогноз лікування, є AMES (вік, метастази, поширення, розмір) або MACIS (метастази, вік, радикальність операції, інвазія, розмір) [10, 11].

На нашу думку, найважливішими прогностичними чинниками в разі поширених злоякісних пухлин ЩЗ є гістологічна диференціація та поширеність інвазії пухлини. За гістологічною класифікацією злоякісних пухлин ЩЗ залежно від прогностичного чинника описано понад 15 типів карцином, тобто епітеліаль-

них пухлин, і не менше рідкісних видів злоякісних пухлин з інших тканин та систем організму людини [11, 12]. Вважаємо, що найважливішим є ступінь морфологічної диференціації пухлини. Тому в наших дослідних групах пухлини розподілені на високодиференційовані, середньодиференційовані та низькодиференційовані, цього достатньо для прогнозу й вибору тактики лікування хворих.

Останнім часом дуже швидко збільшується кількість поширених злоякісних пухлин ЩЗ з інвазією в сусідні органи, структури шиї та верхнього середостіння, інвазією або компресією верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і зворотних нервів, найчастіше із середньою та низькою гістологічною диференціацією, що дуже погіршує прогноз щодо одужання й життя пацієнтів [12—14]. Такі хворі порівняно із загальною групою хворих на РЩЗ, мають старший вік, більшу кількість супутніх захворювань та в більшості випадків звертаються до лікаря із симптомами стенозу трахеї I—III ступеня, що погіршує прогноз щодо лікування таких пацієнтів [15, 16].

Суперечливим питанням хірургічного лікування місцево поширених злоякісних пухлин ЩЗ (МПЗПЩЗ) з інвазією у ВДШ є визначення доцільності проведення ургентної трахеотомії залежно від ступеня стенозу та гістологічної будови пухлини

[17—20]. Важливе значення має вибір оптимального обсягу операції та доступу, з порівнянням ефективності різних методів резекцій трахеї і гортані, таких як розширені передньо-бокові та циркулярні резекції [20—22], з можливістю одночасного або поетапного закриття дефектів верхніх дихальних шляхів [23, 24], резекції зворотних нервів, необхідністю латерофіксації або резекції голосової складки при прогнозованому двобічному парезі гортані [25, 26]. Досі не визначені показання до проведення неоад'ювантної протипухлинної поліхіміотерапії залежно від ступеня поширеності та гістологічної будови пухлини [27, 28].

Актуальність питання комплексного лікування хворих з МПЗПЩЗ зумовлена відсутністю єдиної тактики залежно від поширеності та гістологічної диференціації пухлини, не визначеністю з вибором обсягу хірургічних утручань (від паліативних та ургентних симптоматичних до «агресивних» (суперрадикальних) й резекцій ВДШ, етапністю закриття їхніх дефектів залежно від поширеності та гістологічного типу пухлини. Зрозуміло, що в таких випадках лише радикальна «агресивна» хірургічна тактика у складі комплексного лікування дає шанс на одужання хворого або суттєве збільшення тривалості його життя, але слід урахувати велику травматичність таких операцій у літніх пацієнтів з великою кількістю супутніх захворювань, які можуть значно погіршити якість і тривалість життя хворого [8, 14, 29]. Наведені в літературних джерелах дані стосуються невеликих груп пацієнтів, що не дає змоги зробити певні висновки про вибір обсягу та методів хірургічних втручань у складі комплексного лікування у хворих з МПЗПЩЗ.

Мета роботи — визначити лікувальну та хірургічну тактику для поліпшення комплексного лікування хворих із місцево поширеними злоякісними пухлинами щитоподібної залози з інвазією та компресією верхніх дихальних шляхів залежно від ступеня поширеності й гістологічної будови пухлини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2004 р. у центрі ендокринної хірургії Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І. І. Мечникова проліковано 2300 хворих зі злоякісними пухлинами ЩЗ. Середній вік хворих становив $(45,5 \pm 12,3)$ року. Співвідношення жінок і чоловіків — 5 : 1. За TNM класифікацією AJCC 8-ї редакції до категорії T_1 належали 55,5 % хворих, до категорії T_2 — 19,4 %, до категорії T_3 — 17,9 %, до категорії T_4 — 7,2 %.

Останнім часом збільшилась тенденція до виявлення папілярних раків маленького розміру в молодих пацієнтів. Це пов'язано з доступністю сонографічних методів дослідження та збільшенням кількості вперше виявлених поширених форм захворювання середньої та низької морфологічної будови, що ми зв'язуємо з погіршенням соціалізації населення в умовах епідемії COVID-19 та воєнним станом, особливо на території Донецької та Луганської областей.

Метастazi у регіонарні лімфатичні вузли шиї та верхнього середостіння діагностовано в 38,4 % хворих. Останнім часом спостерігається збільшення частоти виявлення метастазів у лімфатичні вузли $N_{1a'}$, зокрема при невеликих первинних пухлинах T_{1-2} . Віддалене метастазування мало місце у 1,4 % хворих, зазвичай у легені та кістки. Високодиференційовані форми пухлин (папілярний та фолікулярний рак) діагностовано у 84,3 % хворих, середньодиференційовані (медулярний, плоскоклітинний та онкоцитарний рак) — у 4,9 %, низькодиференційовані (низькодиференційований і анапластичний рак, первинні лімфоми та саркоми, рідкі агресивні форми злоякісних пухлин) — у 10,8 %.

У 165 (7,2 %) хворих вперше виявлено пухлини категорії $T_{4a-b'}$, тобто місцево поширені пухлини в органи та структури шиї та верхнього середостіння. Пацієнтів із початковою інвазією в претиреоїдні м'язи категорії T_{3b} у дослідну групу не залучали.

У 127 (77,0 %) хворих первинна пухлина була стадії $T_{4a'}$ у 38 (23,0 %) — стадії $T_{4b'}$. У 130 (78,8 %) пацієнтів виявлено регіональні метастази, переважно множинні категорії $N_{1b'}$ у 20 (12,1 %) — віддалені метастази M_1 , найчастіше — у легені та кістки.

Порівняно із загальною групою злоякісних пухлин ЩЗ у дослідній групі відзначено нижчу морфологічну диференціацію пухлин, статистично значущі показники більшої кількості регіонарних та віддалених метастазів, більший вік пацієнтів, переважання чоловіків (таблиця).

Усім хворим проводили стандартні дослідження: сонографічне дослідження ЩЗ, органів шиї та регіонарних лімфатичних вузлів з інтерпретацією за системою EU-THIRADS, тонкоіглову аспіраційну пункційну біопсію пухлин залози з інтерпретацією за системою Bethesda, гормональні дослідження з обов'язковим визначенням рівня тиреоглобуліну, антитіл до нього, кальцитоніну, загальний та біохімічний аналізи крові з електролітами, визначення рівня йонізованого кальцію для заперечення порушень прищитоподібних залоз, коагулограму, елек-

Таблиця

Клініко-морфологічні характеристики пацієнтів у групах

Показник	Загальна група (n = 2300)	Група T _{4a-b} (n = 165)
Середній вік хворих, роки	45,5	56,7
Жінки : Чоловіки	5,0 : 1	1 : 1,8
Ступінь диференціації пухлин		
Низький	248 (10,8 %)	50 (30,3 %)
Середній	113 (4,9 %)	26 (15,8 %)
Високий	1939 (84,3 %)	89 (53,9 %)
N _{1a-b}	883 (38,4 %)	130 (78,8 %)
M ₁	32 (1,4 %)	20 (12,1 %)

Примітка. Різниця між групами за усіма показниками статистично значуща ($p < 0,01$).

трокардіограму, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини. Оцінювали загальний стан хворих, анамнез, хронічні захворювання з дообстеженням за потреби. За наявності клінічних і сонографічних даних щодо інвазійного росту пухлини проводили спіральну комп'ютерну томографію з контрастуванням або магнітно-резонансну томографію ший та органів грудної порожнини, доплерографію магістральних судин ший, за потреби — ангіографію магістральних судин ший та середостіння, ендоскопічне дослідження гортані, трахеї та стравоходу.

За потреби проводили інцизійну біопсію пухлини або метастазу в регіонарний лімфатичний вузол, останнім часом — трепан-біопсію пухлини. Останнім часом у разі невизначених груп Bethesda III—IV виконували молекулярно-генетичні дослідження цитологічного матеріалу з визначенням мутацій (*BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, *HRAS*, *2RET/PTC*, *PAX8/PPARG*). Обов'язково проводили експрес-гістологічне, остаточно гістологічне, за потреби — імуногістохімічне дослідження видаленого під час операції матеріалу з визначенням наявності пухлини по краях резекції та метастазів у видалених лімфатичних вузлах.

РЕЗУЛЬТАТИ

У хворих дослідної групи з МРПЗПЩЗ категорії T4a-b найчастіше первинна пухлина поширювалася у ВДШ, а саме в трахею, що зумовлено анатомічним розташуванням ЩЗ, рідше пухлина проростала ще в перснеподібний хрящ гортані. У 2 випадках спостерігали масивне ураження гортані.

Поширення у ВДШ мало місце у 84 (50,1 %) хворих, інвазія в стравохід — у 22 (13,3 %), у внутрішню яремну вену — у 30 (18,2 %), у підшкірну клітковину та шкіру — у 20 (12,1 %), у зворотний нерв — у 18 (10,9 %), у передхребтову фасцію — у 20 (12,1 %), у сонну артерію — у 5 (3,0 %).

У 29 пацієнтів спостерігали по дві або три (у 3 випадках) одночасні локалізації інвазій, у 40 хворих пухлина поширювалася також у верхнє та середнє (кілька випадків) середостіння. У 55 пацієнтів були наявні ознаки стенозу ВДШ I—III ступеня, найчастіше — за рахунок інвазії та обтурації пухлиною просвіту трахеї (обтураційний стеноз, рис. 1) або компресії пухлиною дихальних шляхів ззовні (компресійний стеноз, рис. 2), у кількох хворих — комбінація обох видів стенозів, ще в кількох пацієнтів стан дихання погіршувався через ураження пухлиною зворотного нерва.

У 9 хворих з виразним стенозом ВДШ III ступеня проведено ургентну трахеотомію, яка виявилася дуже складною через неможливість інтубації та введення пацієнта в ендотрахеальний наркоз, вимушене положення хворого (напівсидячи з приво-

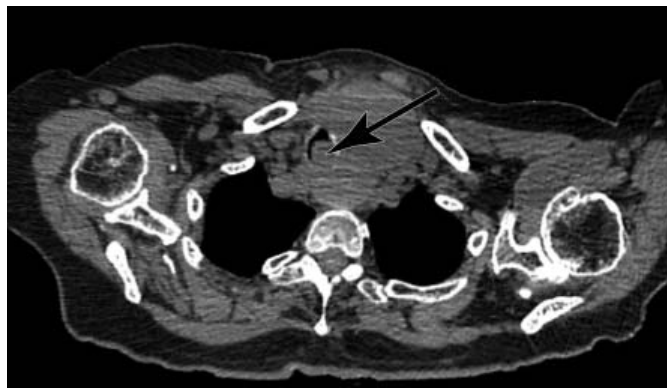


Рис. 1. Обтураційний стеноз інвазією пухлини у просвіт трахеї (показано стрілкою)

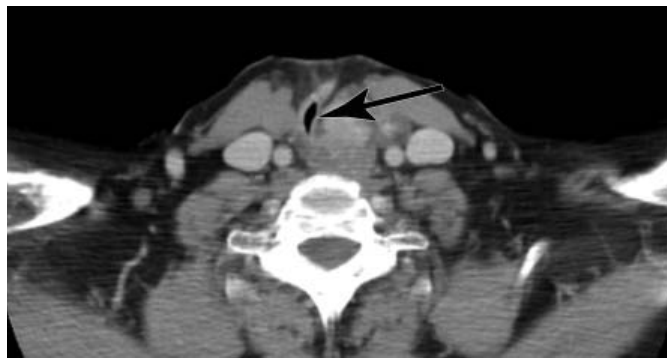


Рис. 2. Компресійний стеноз трахеї (показано стрілкою)

дом голови допереду і донизу), великий пухлинний масив у навколишніх тканинах, поширення пухлини у верхнє середостіння, складність пошуку просвіту трахеї у пухлинній тканині. Троє хворих померли від асфіксії, яка ускладнилася крововиливом під час операції або в ранній післяопераційний період.

За належної підготовки хворого та проведення відстрочених або інтраопераційних трахеотомій під час радикальної операції летальних наслідків не було. При стенозах III ступеня вдавалося провести інтубацію пацієнта тонкою армованою трубкою під контролем дитячого бронхоскопа зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ) кисневою сумішшю під високим тиском, після хірургічного доступу до трахеї та трахеостомії хворого переінтубували крізь розріз трахеї для стандартної ШВЛ. У деяких випадках довелося прикласти певних зусиль для проведення трубки нижче за зону стенозу. При компресійних стенозах ускладнень не спостерігали, тоді як при обтураційних стенозах у двох випадках мав місце помірний крововилив. Аспірації крові в легені запобігали роздуттям манжети інтубаційної трубки нижче за зону крововиливу.

Неоад'ювантна системна або селективна внутрішньоартеріальна протипухлинна поліхіміотерапія проведена 23 хворим із великими пухлинами категорії T_{4b}, проростанням передхребтової фасції, загальної сонної артерії, масивним поширенням у середостіння, яких умовно вважали первинно неоперабельними. Ступінь регресу пухлини становила від 5 до 50 %.

Залежно від віку пацієнта використовували різні протипухлинні препарати (від платини з фторурацилом, потім — таргетної терапії препаратами таксанового ряду до сучасних інгібіторів тирокиназ). Найчастіше спостерігали невеликий регрес пухлини у вигляді зменшення її розміру та щільності, що дало змогу умовно радикально прооперувати більшість хворих. У разі пухлин низької диференціації (низькодиференційований рак та лімфоми) спостерігали більший регрес при селективній внутрішньоартеріальній поліхіміотерапії препаратами таксанового ряду. З огляду на різноманітність використаних препаратів, методів введення та гістологічних типів пухлин за невеликої кількості пацієнтів у групі статистично значущі результати отримати неможливо. Для запобігання погіршенню дихання під час проведення хіміотерапії у 3 пацієнтів зі стенозами ВДШ II—III ступеня накладено превентивні трахеостоми.

Радикальні («агресивні») хірургічні втручання проведено 145 хворим дослідної групи, а саме

розширені тиреоїдектомії з макроскопічним видаленням усієї пухлинної тканини у межах здорових тканин із резекцією уражених пухлиною органів (стравоходу) з первинною пластикою дефекту пошаровими лінійними або кисетними швами, резекцію з ушиванням або шунтування сонної артерії, операцію Крайля або резекцію з пластикою при інвазії у внутрішню яремну вену, резекцію зворотного нерва (у 2 випадках — двобічно ураженого), латерофіксацію голосової складки (дві — у хворих зі стійким двобічним парезом гортані). Також проведено радикальне видалення структур і тканин шиї при ураженні м'язів, фасцій, підшкірної клітковини, шкіри та тканин середостіння, за потреби — з верхньою стернотомією.

При виборі методу резекції ураженої частини ВДШ у складі розширеної тиреоїдектомії (66 хворих) урахували глибину ураження стінки за класифікацією J. C. McCaffrey [33] (5 стадій інвазій) та проростання вздовж і по окружності трахеї з урахуванням кількості уражених кілець трахеї. При локалізованій початковій інвазії пухлини в перихондрій (охрястія) трахеї I—III ступеня за класифікацією J. C. McCaffrey деякі автори пропонують методику видалення пухлини з поверхневими шарами ВДШ без порушення герметичності (shaving, збривання) [34, 35]. Нами метод «збривання» верхнього шару трахеї застосовано у 24 хворих. Операція була мінімально травматичною, без специфічних ускладнень, що важливо при тяжких супутніх захворюваннях і похилому віці пацієнтів. Отримано добрі результати при високодиференційованих пухлинах: із 16 пацієнтів місцеві рецидиви захворювання зафіксовано лише у 2 (12,5 %). При середньодиференційованих пухлинах у 2 хворих та медулярному раку в 1 пацієнта зареєстровано місцевий рецидив і летальність упродовж 16 міс, тобто показник рецидивування становив 50 %. Із 5 хворих із низькодиференційованими пухлинами у 2 виник місцевий рецидив і хворі померли впродовж 9 міс (з низькодиференційованим раком) та 12 міс (із В-клітинною лімфомою), тобто показник рецидивування — 40 %. Ми пропонуємо використовувати методику «збривання» пухлини з трахеї лише при локальних поверхневих інвазіях ВДШ високодиференційованими пухлинами.

У 20 хворих з повними інвазіями стінки ВДШ та ураженням більше трьох кілець і більш ніж третини кола трахеї або з ураженням перснеподібного хряща проведено розширеніші передньо-бічні резекції трахеї з формуванням від мікротрахеосто-

ми до великих трахеостом або трахеоларингостом і заміщенням бічних дефектів дихальних шляхів шкірно-жировими клаптями.

Стоми первинно або етапно закривали в терміні до 2 міс із формуванням достатньої для дихання дихальної трубки. Локальний рецидив захворювання зафіксовано лише в 1 (7,1 %) пацієнта із 14 з високодиференційованими пухлинами. Із 2 випадків середньодиференційованих пухлин (обидва медулярний рак) в одному мав місце локальний рецидив, який призвів до тотальної ларингектомії з постійною трахеостомою (частота рецидивів — 50,0 %). У 4 хворих із низькодиференційованими пухлинами в 1 спостерігали локальний рецидив з летальним наслідком (частота рецидивів — 25,0 %).

Зазначена методика дала змогу контрольовано формувати за рахунок шкірних клаптів повноцінні дихальні шляхи, що потребувало однієї або кількох етапних операцій. Серйозних специфічних ускладнень не спостерігали.

У 18 пацієнтів з інвазіями трахеї до чотирьох кілець з ураженням більше ніж пів кола трахеї застосували методику неповної (клиноподібної) або повної циркулярної резекції трахеї. У 13 випадках виконано первинний анастомоз дихальних шляхів за типом «кінець у кінець», з них у 5 хворих спостерігали неспроможність швів з розвитком підшкірної емфіземи, у 2 — розвиток тяжкого медіастеніту, що потребувало повторних санаційних операцій з накладанням стійких трахеостомій. Неспроможності анастомозу мали місце зазвичай у разі великих резекцій трахеї упродовж більш ніж трьох кілець і натягу в зоні анастомозу. З огляду на це у разі великих резекцій трьох кілець та більше й очікуваного натягу пропонуємо залишати трахеостому для контролю зони анастомозу, яка самостійно закривається при знятті швів через тиждень у разі загоєння анастомозу або етапними операціями (виконано у 5 випадках). Показник місцевого рецидивування також закономірно залежав від ступеня диференціації пухлин. У 10 випадках високодиференційованих пухлин зафіксовано лише 1 (10,0 %) локальний рецидив, у 5 випадках середньодиференційованих пухлин — 2 (40,0 %) рецидиви, у 3 випадках низькодиференційованих пухлин — 2 (66,6 %) рецидиви. У 2 пацієнтів, окрім ураження трахеї, спостерігали субтотальне ураження гортані, у 1 — ураження гортаноглотки. Цим пацієнтам проведено тотальні ларингектомії з формуванням стійкої трахеостоми. Через низьку диференціацію пухлин вони померли через 2 та 11 міс.

У будь-якому випадку при виборі методу резекцій ВДШ слід дотримуватися принципу резекції уражених пухлиною тканин у межах здорових та індивідуального підходу.

Усім хворим у дослідній групі, окрім радикальних («агресивних») хірургічних втручань, застосовували ад'ювантну променеву або радіойодтерапію у великих дозах, супресивну гормональну терапію, протипухлинну хіміотерапію для максимально можливого запобігання персистенції та рецидивування захворювання, тривалий скринінг із контролем онкомаркерів, сонографічними рентгенологічними та ендоскопічними дослідженнями.

ОБГОВОРЕННЯ

Проведення максимально радикальних («агресивних») розширених операцій з одномоментними резекціями ВДШ поліпшує показники виживаності, якості й тривалості життя хворих. У дослідній групі радикально прооперованих хворих показник летальності становив 31,0 % (45 пацієнтів). Рецидиви (найчастіше — у регіонарні лімфатичні вузли) спостерігали у 57 (39,3 %) хворих. Серед 21 хворого, яким виконано паліативні, симптоматичні або циторедуктивні хірургічні втручання в складі комплексного лікування, показник летальності становив 85,7 % (18 пацієнтів). Понад 5 років живуть 2 пацієнти з високодиференційованими раками із залишками первинної пухлини та віддаленими метастазами в легені та кістки після множинних курсів радіойодтерапії та таргетної хіміотерапії.

Показники летальності й рецидивування погіршувались при зниженні морфологічної диференціації пухлини (рис. 3). Так, у групі радикально прооперованих хворих ($n = 145$) 84 мали високодиференційовані пухлини. Рецидив виник у 20 хворих (23,8 %), померло 9 пацієнтів. Із 22 хворих із середньодиференційованими пухлинами рецидив зафіксували у 13 (59,1 %). Усі вони померли (летальність — 59,1 %). Із 39 хворих із низькодиференційованими пухлинами рецидив виник у 25 (64,1 %), з них 24 пацієнти померли (летальність — 61,5 %).

У разі високодиференційованих пухлин прогноз щодо вилікування є відносно добрим, але за наявності середньодиференційованих та низькодиференційованих форм захворювання прогноз несприятливий, що свідчить про високий злоякісний потенціал не лише низькодиференційованих, а й середньодиференційованих пухлин (медулярний, онкоцитарний та плоскоклітинний рак) у разі їх

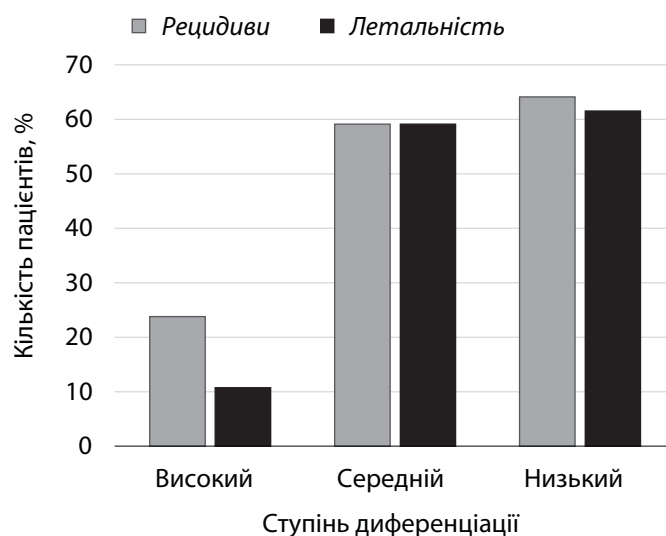


Рис. 3. Показники рецидивування та летальності залежно від морфологічної диференціації пухлин

великого поширення. Однак у летальних випадках середньодиференційованих та низькодиференційованих форм захворювання нам вдалося значно поліпшити якість і тривалість життя хворих.

Одужання пацієнтів при лікуванні рецидиву захворювання високодиференційованих пухлин відзначено більш ніж у половини пацієнтів. У разі рецидивування середньодиференційованих і низькодиференційованих пухлин майже всі хворі помирали, що свідчить про несприятливий прогноз за низьких морфологічних диференціацій, а також про необхідність проведення максимально радикальних («агресивних») хірургічних втручань і використання всіх можливих методів терапії для запобігання персистенції та рецидивуванню захворювання [35].

ВИСНОВКИ

Порівняно із загальною групою злоякісних пухлин ЩЗ у дослідній групі місцево поширених злоякісних пухлин ЩЗ категорії T4a-b були статистично значущо нижчими морфологічна диференціація пухлин, більша кількість регіонарних і віддалених метастазів, більший вік пацієнтів, що погіршує прогноз для одужання, переважали чоловіки.

Проведення ургентної трахеотомії у хворих із місцево поширеними злоякісними пухлинами ЩЗ з виразним стенозом верхніх дихальних шляхів III ступеня є дуже складним і небезпечним хірургічним втручанням. За можливості доцільно підготувати пацієнта до радикальної або паліативної планової операції з інтубацією та введенням хворого в ендотрахеальний наркоз з інтраопераційною трахеостомією та переінтубацією пацієнта під час хірургічного втручання.

У разі первинно неоперабельної поширеної злоякісної пухлини ЩЗ категорії T_{4b} першим етапом комплексного лікування слід провести неоад'ювантну поліхіміотерапію для перетворення пухлини на операбельну та подальшого лікування.

Хірургічне лікування місцево поширених злоякісних пухлин ЩЗ має бути максимально радикальним «агресивним», за потреби — зі стернотомією та латерофіксацією голосової складки, а також з використанням усіх можливих методів хіміопроменевого лікування для запобігання персистенції та рецидивуванню захворювання, за яких прогноз на одужання є несприятливим.

Щадний метод «збривання» пухлини з поверхневими шарами трахеї ми рекомендуємо лише в разі локальних інвазій високодиференційованих пухлин, в інших випадках необхідне проведення розширених резекцій дихальних шляхів з дотриманням принципу видалення в межах здорових тканин. Вибір методу резекції має бути індивідуальним.

Первинний анастомоз без захисту верхніх дихальних шляхів при клиноподібній або циркулярній їх резекції рекомендуємо виконувати у разі пухлинної інвазії менш ніж 3 кілець трахеї та відсутності натягу в зоні анастомозу. Загалом доцільніше залишити хоча б маленьку захисну трахеостому для запобігання розвитку серйозних ускладнень (медіастеніту).

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, Vaccarella S. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Apr;10(4):264-72. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00035-3. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35271818.
- Horgan D, Führer-Sakel D, Soares P, et al. Tackling thyroid cancer in europe-the challenges and opportunities. *Healthcare (Basel).* 2022 Aug 25;10(9):1621. doi: 10.3390/healthcare10091621. PMID: 36141235; PMCID: PMC9498891.
- Houten R, Fleeman N, Kotas E, Boland A, Lambe T, Duarte R. A systematic review of health state utility values for thyroid cancer. *Qual Life Res.* 2021 Mar;30(3):675-702. doi: 10.1007/s11136-020-02676-2. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33098494; PMCID: PMC7952343.
- Darre T, Kpatcha TM, Bagny A, et al. Descriptive epidemiology of cancers in Togo from 2009 to 2016. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Dec 29;18(12):3407-11. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3407. PMID: 29286611; PMCID: PMC5980902.

5. Mehra S, Tuttle RM, Milas M, et al. Database and registry research in thyroid cancer: striving for a new and improved national thyroid cancer database. *Thyroid*. 2015 Feb;25(2):157-68. doi: 10.1089/thy.2014.0270. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25517683.
6. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212. Epub 2013 May 7. PMID: 23737785; PMCID: PMC3664492.
7. Lei S, Ding Z, Ge J, Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: A retrospective 10-year follow-up study. *Oncol Lett*. 2015 Sep;10(3):1749-54. doi: 10.3892/ol.2015.3416. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26622744; PMCID: PMC4533723.
8. Goodarzi E, Moslem A, Feizhadad H, et al. Epidemiology, incidence and mortality of thyroid cancer and their relationship with the human development index in the world: An ecology study in 2018. *Adv Hum Biol* 2019;9:162-7. https://doi.org/10.4103/AIHB.AIHB_2_19.
9. Roka R. Surgical treatment of locally advanced thyroid cancer. *Innov Surg Sci*. 2020 Sep 11;5(1-2):27-34. doi: 10.1515/iss-2020-0012. PMID: 33506091; PMCID: PMC7798306.
10. Avenia N, Vannucci J, Monacelli M, et al. Thyroid cancer invading the airway: diagnosis and management. *Int J Surg*. 2016 Apr;28 Suppl 1:S75-8. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.12.036. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26708856.
11. Ríos A, Rodríguez JM, Ferri B, Matínez-Barba E, Febrero B, Parrilla P. Are prognostic scoring systems of value in patients with follicular thyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 21;169(6):821-7. doi: 10.1530/EJE-13-0372. PMID: 24050927.
12. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Apr;9(4):225-34. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33662333.
13. Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer*. 2021 Sep 1;149(5):984-92. doi: 10.1002/ijc.33690. Epub 2021 May 29. PMID: 34013533.
14. Dell'Aquila M, Tralongo P, De Ruggieri G, et al. Does locally advanced thyroid cancer have different features? Results from a single Academic Center. *J Pers Med*. 2022 Feb 5;12(2):221. doi: 10.3390/jpm12020221. PMID: 35207709; PMCID: PMC8879437.
15. Lincango-Naranjo E, Solis-Pazmino P, El Kawkgi O, et al. Triggers of thyroid cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021 Jun;72(3):644-59. doi: 10.1007/s12020-020-02588-8. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33512656.
16. Houten R, Fleeman N, Kotas E, Bolland A, Lambe T, Duarte R. A systematic review of health state utility values for thyroid cancer. *Qual Life Res*. 2021 Mar;30(3):675-702. doi: 10.1007/s11136-020-02676-2. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33098494; PMCID: PMC7952343.
17. Soheylizad M, Khazaei S, Jenabi E, Delpishah A, Veisani Y. The relationship between human development index and its components with thyroid cancer incidence and mortality: using the decomposition approach. *Int J Endocrinol Metab*. 2018 Oct 20;16(4):e65078. doi: 10.5812/ijem.65078. PMID: 30464773; PMCID: PMC6218660.
18. Xu J, Liao Z, Li JJ, Wu XF, Zhuang SM. The role of tracheostomy in anaplastic thyroid carcinoma. *World J Oncol*. 2015 Feb;6(1):262-64. doi: 10.14740/wjon899w. Epub 2015 Feb 14. PMID: 29147413; PMCID: PMC5649943.
19. Wang H, Tao M, Zhang N, et al. Bronchoscopic interventions combined with percutaneous modalities for the treatment of thyroid cancers with airway invasion. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Feb;272(2):445-51. doi: 10.1007/s00405-014-2963-0. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24643849.
20. Hölting T, Meybier H, Buhr H. Problems of tracheotomy in locally invasive anaplastic thyroid cancer. *Langenbecks Arch Chir*. 1989;374(2):72-6. (In German). doi: 10.1007/BF01261613. PMID: 2704285.
21. Bortz MD, Kuchta K, Winchester DJ, Prinz RA, Moo-Young TA. Extrathyroidal extension predicts negative clinical outcomes in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2021 Jan;169(1):2-6. doi: 10.1016/j.surg.2020.04.003. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32682508.
22. Palamarchuk A, Vlasenko M, Prudius P, Kolomiets V. Epidemiology and Morphological Features of Thyroid Cancer in People Living in Vinnytsia Region. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2016;79:82-85. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.7.79.2016.86423>.
23. Takano T. Natural history of thyroid cancer [Review]. *Endocr J*. 2017 Mar 31;64(3):237-44. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0026. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28154351.
24. Brauckhoff M, Dralle H. Extrathyroidal thyroid cancer: results of tracheal shaving and tracheal resection. *Chirurg*. 2011 Feb;82(2):134-40 (in German). doi: 10.1007/s00104-010-1975-6. PMID: 21153528.
25. Miyamaru S, Murakami D, Nishimoto K, et al. Optimal management of the unilateral recurrent laryngeal nerve involvement in patients with thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 28;13(9):2129. doi: 10.3390/cancers13092129. PMID: 33925053; PMCID: PMC8125658.
26. Iwaki S, Maeda T, Saito M, et al. Role of immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction in surgery for thyroid cancers with fixed vocal cords. *Head Neck*. 2017 Mar;39(3):427-31. doi: 10.1002/hed.24627. Epub 2016 Dec 20.
27. Liu JW, Chen C, Loh EW, et al. Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2018 May;34(5):795-803. doi: 10.1080/03007995.2017.1368466. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28812918.
28. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, et al. Evaluating vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: patient-reported outcomes. *Cancer Manag Res*. 2019 Aug 21;11:7893-907. doi: 10.2147/CMAR.S127848. PMID: 31686907; PMCID: PMC6708888.
29. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement*. *Head Neck*. 2014 Oct;36(10):1379-90. doi: 10.1002/hed.23619. Epub 2014 Aug 23. PMID: 24470171.
30. Schmid KW, Synoracki S, Dralle H, Wittekind C. Proposal for an extended pTNM classification of thyroid carcinoma: Commentary on deficits of the 8th edition of the TNM classification (German version). *Pathologe*. 2018 Feb;39(1):49-56 (in German). doi: 10.1007/s00292-017-0410-x. PMID: 29372307.
31. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017. P. 66-143.

32. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2023 Jun;80(3):470-6. doi: 10.1007/s12020-023-03336-4. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36964880; PMCID: PMC10199828.
33. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope*. 2006 Jan;116(1):1-11. doi: 10.1097/01.MLG.0000200428.26975.86. PMID: 16481800.
34. Wada N, Nakayama H, Masudo Y, Suganuma N, Rino Y. Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. *Langenbecks Arch Surg*. 2006 Nov;391(6):545-9. doi: 10.1007/s00423-006-0106-9. Epub 2006 Oct 17. PMID: 17043903.
35. Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K. Surgical management of tracheal shaving for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. *Acta Otolaryngol*. 2009 Dec;129(12):1498-502. doi: 10.3109/00016480902725239. PMID: 19922104.

РЕЗЮМЕ

Останнім часом швидко зростає кількість поширених злоякісних пухлин щитоподібної залози з інвазією або компресією верхніх дихальних шляхів, найчастіше — із середньою та низькою гістологічною диференціацією, що погіршує прогноз щодо одужання пацієнтів. Найважливіші прогностичні чинники у разі поширених злоякісних пухлин щитоподібної залози — гістологічна диференціація та поширеність пухлинної інвазії. Актуальність питання комплексного лікування хворих із місцево поширеними злоякісними пухлинами щитоподібної залози (МПЗПЩЗ) зумовлена відсутністю єдиної тактики, невизначеністю з вибором обсягу хірургічних утручань та резекцій верхніх дихальних шляхів (ВДШ).

Мета роботи — визначити лікувальну та хірургічну тактику для поліпшення комплексного лікування хворих із місцево поширеними злоякісними пухлинами щитоподібної залози з інвазією та компресією верхніх дихальних шляхів залежно від ступеня поширеності й гістологічної будови пухлини.

Матеріали та методи. Проліковано 2300 хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози. У дослідну групу відібрано 165 (7,2 %) пацієнтів з МПЗПЩЗ категорії T_{4a-b}. Проаналізовано та порівняно клініко-морфологічні характеристики хворих у загальній і дослідній групах. У дослідній групі виявлено нижчу морфологічну диференціацію пухлин, статистично значущу більшу кількість регіонарних та віддалених метастазів, більший вік пацієнтів, що погіршувало прогноз щодо одужання, переважання чоловіків.

Результати. Найчастіше пухлина поширювалася у ВДШ, у 55 хворих були ознаки стенозу ВДШ I—III ступеня. У 9 хворих з виразним стенозом III ступеня проведена ургентна трахеотомія, яка виявилася дуже складною, 3 хворих померли під час операції або в ранній післяопераційний період. У разі первинно неоперабельних пухлин категорії T_{4b} проводили неоад'ювантну протипухлинну хіміотерапію. Отриманий регрес пухлини дав змогу радикально прооперувати більшість пацієнтів. У хворих з інвазією у ВДШ проведено різні резекції ВДШ з накладанням трахеостом або первинним анастомозом. Проаналізовано ефективність різних методів залежно від поширеності інвазії та морфологічної диференціації пухлини. У дослідній групі показник летальності становив 31,0 %, рецидивування — 39,3 %.

Висновки. Прогноз щодо одужання в групі МПЗПЩЗ погіршувався через нижчу морфологічну диференціацію пухлин, більший вік пацієнтів, більшу кількість регіонарних та віддалених метастазів. У разі стенозу ВДШ слід підготувати хворого до радикальної операції з інтраопераційним накладанням трахеостоми. При первинно неоперабельній пухлині доцільне проведення неоад'ювантної поліхіміотерапії. Хірургічне лікування МПЗПЩЗ має бути максимально радикальним («агресивним»). Вибір методу резекції ВДШ залежить від поширеності інвазії та ступеня диференціації пухлини і має відповідати онкологічним принципам.

Ключові слова: місцево поширені злоякісні пухлини щитоподібної залози, стеноз верхніх дихальних шляхів, трахеотомія, неоад'ювантна хіміотерапія, резекція верхніх дихальних шляхів.

ABSTRACT

Optimization of the complex treatment of patients with locally disseminated malignant thyroid tumors with invasion or compression of the upper respiratory tract

I. V. Deineko

Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro

In recent years, the number of widespread malignant tumors of the thyroid gland with invasion or compression of the upper respiratory tract, most often with medium to low histological differentiation, has been increasing rapidly, which worsens the prognosis for the recovery of patients. The most important prognostic factors in the case of widespread malignant tumors of the thyroid gland are histological differentiation and

the extent of tumor invasion. The urgency of the issue of comprehensive treatment of patients with locally disseminated malignant thyroid tumors is due to the lack of a single tactic, the choice of the scope of surgical interventions and resections of the upper respiratory tract is not defined.

Objective — to determine medical and surgical tactics for improving the complex treatment of patients with locally disseminated malignant thyroid tumors with invasion and compression of the upper respiratory tract (URT), depending on the degree of spread and histological structure of the tumor.

Materials and methods. In total, 2,300 patients with malignant tumors of the thyroid gland have been treated. The experimental group included 165 patients (7.2 %) with T_{4a-b} category locally disseminated malignant thyroid tumors. The clinical and morphological characteristics of the patients in the general and experimental groups were analyzed and compared. The patients of experimental group demonstrated lower morphological differentiation of tumors, significantly higher number of regional and distant metastases, older patients' age, that worsened the prognosis for recovery, and prevalence of men over women.

Results. Most often, the tumor was disseminated in the URT, 55 patients had signs of URT stenosis of the I—III degree. Urgent tracheotomy was performed in 9 patients with pronounced stenosis of the III degree, which turned out to be very difficult, and 3 patients died during the operation or in the early postoperative

period. In the case of initially inoperable T4b tumors, we performed neoadjuvant antitumor chemotherapy, the resulting tumor regression allowed for radical surgery in most patients. Various resections of the latter with the application of a tracheostomy or primary anastomosis were performed in patients with invasion of the upper respiratory tract. The effectiveness of various methods was analyzed depending on the prevalence of invasion and morphological differentiation of the tumor. In the experimental group of radically operated patients, the mortality rate was 31.0 %, the recurrence rate was 39.3 %.

Conclusions. The prognosis for recovery in the group of locally disseminated malignant thyroid tumors is worse due to the lower morphological differentiation of tumors, older age of patients, and a greater number of regional and distant metastases. In case of URT stenosis, it is advisable to prepare the patient for radical surgery with intraoperative placement of a tracheostomy. In the case of an initially inoperable tumor, it is advisable to carry out neoadjuvant polychemotherapy. Surgical treatment of locally disseminated malignant thyroid tumors should be as radical, «aggressive» as possible, and the choice of the method of resection of the upper respiratory tract depends on the prevalence of invasion and the degree of differentiation of the tumor, and must comply with oncological principles.

Keywords: locally disseminated malignant thyroid tumors, stenosis of the upper respiratory tract, tracheostomy, neoadjuvant chemotherapy, resection of the upper respiratory tract.

Дата надходження до редакції 15.06.2023 р.

Дата рецензування 27.07.2023 р.

Дата підписання статті до друку 20.08.2023 р.