

Вплив рецидиву захворювання на прогноз результатів лікування у хворих на злоякісні пухлини щитоподібної залози залежно від їхнього поширення та морфологічної диференціації



I. В. Дейнеко

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

На частку злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЗПЩЗ) припадає близько 3 % від усіх онкологічних захворювань людини [1, 2]. Понад 90 % випадків ЗПЩЗ становлять папілярні та фолікулярні форми раку, які виявляють на початкових стадіях захворювання [3]. Ці випадки не створюють великих складнощів для хірургів та мають добрий прогноз результатів лікування [4]. Однак останніми роками не лише стрімко зростає захворюваність на високодиференційований рак щитоподібної залози (РЩЗ) [5, 6], а й частка занедбаних ЗПЩЗ середньої та низької морфологічної диференціації з екстратиреоїдним поширенням [7, 8].

Основними чинниками, які погіршують прогноз лікування, є розмір пухлини, ступінь екстратиреоїдного поширення та інвазії первинної пухлини в органи та тканини шиї і середостіння, ступінь морфологічної диференціації пухлини, а також регіонарне та віддалене метастазування [9, 10]. Імовірними є кілька чинників, які впливають на прогноз лікування: поширення первинної пухлини, метастази, інвазія, рецидив захворювання, радикальність операції, вік та стать [10, 11]. На нашу думку, до найважливіших прогностичних чинників у разі занедбаних

ЗПЩЗ належать ступінь поширення первинної пухлини та морфологічна диференціація пухлини.

За гістологічною класифікацією ЗПЩЗ залежно від прогностичного чинника розрізняють кілька десятків типів карцином та інших видів злоякісних пухлин з інших тканин і систем організму людини [12, 13]. На нашу думку, найбільш значущим є ступінь диференціації пухлини, тому в наших дослідних групах пухлини розподілено на високодиференційовані, середньодиференційовані та низькодиференційовані. Це дає змогу визначити прогноз та обрати тактику лікування хворих.

За останньою класифікацією тиреоїдних неоплазій (8-ма редакція) інвазія пухлини в м'які підшкірні тканини шиї, гортанні нерви, внутрішню яремну вену, верхні дихальні шляхи та стравохід належить до категорії T_{4a}, така пухлина може бути відносно радикально прооперована на першому етапі [14]. Однак проростання пухлини в магістральні артерії шиї та середостіння, передхребтову фасцію не дає змоги провести радикального хірургічного втручання на першому етапі та потребує неоад'ювантних методів лікування, зокрема протипухлинної хіміотерапії, або паліативного та симптоматичного

лікування, особливо у випадках низькодиференційованих форм захворювання. Такі інвазії пухлини належать до категорії T_{4b} та значно частіше рецидивують і погіршують прогноз результатів лікування [15, 16].

Пацієнти з місцево поширеними ЗПЩЗ мають більш похилий вік, нижчу морфологічну диференціацію пухлин, більшу кількість супутніх захворювань і рецидивів захворювання. Рецидиви захворювання безпосередньо зростали з розповсюдженістю первинної пухлини та погіршенням морфологічної диференціації, що значно погіршує прогноз результатів лікування [9, 17, 18].

Поява рецидиву захворювання суттєво впливає на прогноз результатів лікування та виживаність хворих ЗПЩЗ. Тому нам було цікаво визначити закономірність виникнення рецидивів і ступінь їхнього впливу на прогноз результатів лікування залежно від поширення первинної пухлини та ступеня морфологічної диференціації пухлини. Наведені в літературних джерелах дані стосуються лише невеликих груп хворих. Не вивчено закономірності появи рецидивів залежно від поширення первинної пухлини та ступеня морфологічної диференціації пухлин, тобто чинників, які є основними для прогнозування результатів лікування [19—21].

Мета роботи — вивчити показники рецидивів або пролонгації захворювання, а також їхній вплив на прогноз результатів лікування в пацієнтів зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози залежно від поширення первинної пухлини та ступеня її морфологічної диференціації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2004 року до листопада 2023 року в центрі ендокринної хірургії Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова проліковано 2300 хворих на ЗПЩЗ. У дослідження було залучено 1959 хворих із локальною первинною пухлиною без інвазій (група T_{1-3a} за класифікацією пухлин), 171 хворий з поширенням первинної пухлини в претиреоїдні м'язи (група T_{3b}), 132 пацієнти з поширенішими пухлинами з інвазією найчастіше в трахею та/або гортань, внутрішню яремну вену, стравохід, підшкірну фасцію, клітковину, шкіру, поворотний нерв (група T_{4a}) і 38 пацієнтів із занедбаними поширеними первинними пухлинами в передхребтову фасцію, сонну артерію та/або з масивним поширенням у середостіння (група T_{4b}). У 30 хворих зареєстровано подвійну локалізацію інвазій, у 3 — потрійну локалізацію інвазій. У 14 хворих спостерігали масивне поширення первинної пухлини

в середостіння. Ми не враховували цього факту як конкретну інвазію, оскільки середостіння не вважається органом. Однак усі ці хворі мали ще принаймні одну інвазію та належали до групи T_{4b} з великим поширенням первинної пухлини, яка в більшості хворих була неоперабельна на першому етапі лікування.

Усім хворим застосовували стандартні методи дослідження: сонографічне дослідження щитоподібної залози, органів і лімфатичних вузлів ший, пальпацію ший, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію пухлин залози, за потреби — пухлин та лімфатичних вузлів ший (враховували сонографічні критерії за системою стратифікації ризиків EU-THIRADS і цитологічні критерії за системою Bethesda). Проводили гормональні дослідження (тиреотропний гормон, вільний тироксин, тиреоглобулін і антитіла до нього, кальцитонін), загальний та біохімічний аналізи крові (електроліти, іонізований кальцій), коагулограму, електрокардіографію, рентгенологічні дослідження органів грудної порожнини. Оцінювали загальний стан хворих, анамнез, хронічні захворювання з дообстеженням за потреби. У випадках клінічних та сонографічних даних щодо інвазійного росту пухлини проводили спіральну комп'ютерну томографію з контрастуванням або магнітно-резонансну томографію ший та органів грудної порожнини, дуплекснографію магістральних судин ший, ангіографію магістральних судин ший та середостіння, ендоскопічні дослідження гортані, трахеї та стравоходу. За потреби визначення точнішої гістологічної будови пухлини, при сумнівних цитологічних висновках, для визначення тактики комплексного лікування на діагностичному етапі проводили інцизійну біопсію пухлини або метастазу в регіонарний лімфатичний вузол, останніми роками — трепан-біопсію пухлини. У випадках невизначених груп Bethesda III—IV проводили молекулярно-генетичні дослідження цитологічного матеріалу з визначенням мутацій (*BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, *HRAS*, *2RET/PTC*, *PAX8/PPARG*). Обов'язково проводили гістологічне, за потреби — імуногістохімічне дослідження видаленого під час операції матеріалу, з визначенням наявності пухлини в краях резекції та метастазів у лімфатичних вузлах.

Для порівняння дослідних груп, аналізу загальних характеристик хворих і прогнозу результату лікування пацієнтів розподілили на три групи за морфологічною диференціацією пухлини: вискодиференційовані пухлини (папілярний і фолікулярний рак), середньодиференційовані пухлини (медулярний, онкоцитарний та плоскоклітинний рак), низькодиференційовані

пухлини (низькокодиференційований і анапластичний рак, В-клітинні лімфоми та рідкісні типи пухлин із високим злоякісним потенціалом: саркома, тимома).

Усім хворим у дослідних групах T_{1-3a} і T_{3b} проведено комплексне лікування, яке передбачало радикальне хірургічне втручання й ад'ювантну променеву терапію (радіойодтерапію або дистанційну гамма-терапію), у 23 пацієнтів груп T_{4a} і T_{4b} через велике поширення пухлини та неможливість радикального хірургічного втручання на першому етапі комплексного лікування доповнювали неoad'ювантною поліхіміотерапією з переведенням пухлини в операбельну стадію. Більшості хворим із цих груп ад'ювантне променеве лікування доповнювали системною поліхіміотерапією; 21 хворому із занедбаними пухлинами стадії T_{4b} виконано нерадикальні, циторедуктивні або симптоматичні операції з використанням ад'ювантних методів хіміопроменевого лікування. У цих хворих була пролонгація захворювання, тобто рецидив у перший місяць спостереження. У хворих із рецидивами захворювання застосовували додаткове хірургічне втручання з видалення рецидиву за можливості та/або хіміопроменеві методи лікування.

Проводили аналіз показників рецидивування або пролонгації та виживаності з побудовою таблиць окремо залежно від ступеня поширення первинної пухлини і морфологічної диференціації пухлини.

Найбільший період спостереження за пацієнтами становив 19 років. Однак для об'єктивної оцінки та статистичної достовірності враховували перші 5 років від початку лікування, цього достатньо, ураховуючи онкологічні принципи та показники. Час до настання події вимірювали в місяцях.

Порівняння кількісних показників між групами проводили за допомогою критерію Краскела-Уолліса, порівняння якісних показників — за допомогою критерію χ^2 Пірсона без поправки Йейтса на безперервність. У представленому дослідженні не було пропущених даних. За критичний рівень p при перевірці статистичних гіпотез прийнято $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що попри комплексне та подальше лікування РЩЗ, прогноз щодо виживання значно погіршувався при появі рецидиву захворювання. Виявлено суттєві відмінності в погіршенні показників виживаності залежно від ступеня поширення первинної пухлини та її морфологічної диференціації. З огляду на це проаналізували показники виживаності хворих із рецидивами РЩЗ залежно від ступеня поширення та морфологічної диференціації пухлини та порівняли з такими в загальній вибірці. Узагальнені показники виживаності наведено в таблиці.

Показник виживаності, тобто прогноз результатів лікування, значно погіршується за наявності рецидиву захворювання, попри проведення його комплексного лікування в усіх групах. Погіршення виживаності зі збільшенням різниці із загальною вибіркою спостерігається як при збільшенні ступеня поширення пухлини, так і при зниженні ступеня морфологічної диференціації пухлини. У випадку високої диференціації виживаність задовільна. Різниця між усіма групами не істотна, окрім найбільш занедбаної групи T_{4b} , де показник загальної виживаності різко погіршується до 50,0 %, а за наявності рецидиву — до 12,5 %. Аналогічна тенденція

Таблиця

Показники 5-річної виживаності залежно від ступеня поширення первинної пухлини, ступеня диференціації пухлини та наявності рецидиву захворювання, %

Морфологічна диференціація пухлин	Пухлини T_{1-3a}		Пухлини T_{3b}		Пухлини T_{4a}		Пухлини T_{4b}		p
	Усі пацієнти	Пацієнти з рецидивами	Усі пацієнти	Пацієнти з рецидивами	Усі пацієнти	Пацієнти з рецидивами	Усі пацієнти	Пацієнти з рецидивами	
Висока	99,2	72,9	91,1	52,2	90,9	61,1	50,0	12,5	0,04
Середня	85,9	43,5	66,7	25,0	47,8	7,7	25,0	0,0	$< 0,01$
Низька	68,6	29,8	53,3	17,6	40,6	5,0	15,0	0,0	$< 0,01$
p	$< 0,01$		0,04		$< 0,01$		0,14		

спостерігається в усіх групах зі збільшенням ступеня поширення та зниженням морфологічної диференціації пухлини.

Окремо порівнювали показники виживаності пацієнтів з наявністю рецидиву захворювання в усіх групах із загальною вибіркою залежно від ступеня морфологічної диференціації пухлини. У групі T_{1-3a} при первинних пухлинах із мінімальним поширенням без інвазії закономірно виживаність хворих поступово знижувалась, а різниця між хворими з рецидивом та загальною вибіркою збільшувалася з погіршенням морфологічної диференціації пухлини (див. таблицю, рисунок).

У групі T_{3b} показники виживаності хворих були гіршими. Поступово зменшувалася різниця між показниками хворих із рецидивом та загальною вибіркою при погіршенні морфологічної диференціації

пухлини. Результати лікування були гіршими, особливо при пухлинах низької диференціації (втричі), статистична значущість різниці становила 0,04.

Виживаність при пухлинах високої диференціації в групі T_{4a} була відносно задовільною та не відрізнялася від показників груп T_{1-3a} і T_{3b} , відповідаючи показникам при рецидивах захворювання в групі T_{3b} . Однак у групі T_{4a} виявлено значне погіршення показників виживаності та збільшення різниці між показниками хворих із рецидивом і загальною вибіркою при пухлинах середньої та низької диференціації. Результати лікування були ще гіршими, ніж у менш занедбаних групах. Різниця за 5-річною виживаністю між пацієнтами з рецидивами захворювання та хворими загальною вибіркою при пухлинах середньої та низької диференціації більш ніж втричі була статистично значущою.

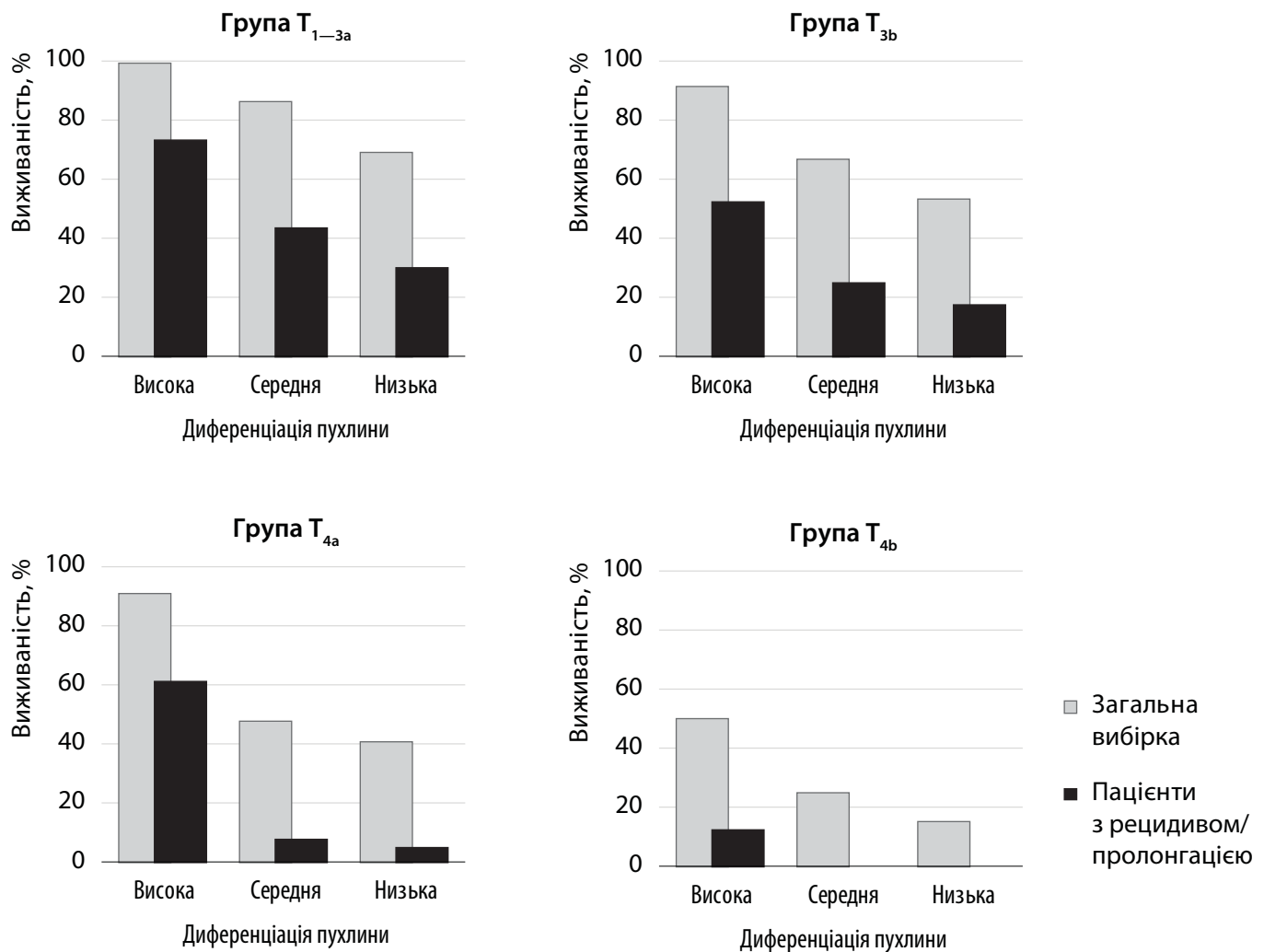


Рисунок. Показники 5-річної виживаності у групах поширення пухлини залежно від ступеня диференціації пухлини та наявності рецидиву захворювання ($p < 0,01$)

У групі T_{4b} порівняно з менш занедбаними стадіями захворювання зафіксували значне погіршення показників виживаності та збільшення різниці між показниками хворих із рецидивом та загальною вибірки незалежно від ступеня диференціації. При високій морфологічній диференціації пухлин результати лікування були незадовільними. Різниця між показниками залежно від ступеня морфологічної диференціації пухлин була статистично незначущою ($p = 0,14$), тобто в найбільш занедбаній групі T_{4b} результати лікування мало залежали від морфологічної диференціації пухлин. Різниця за 5-річною виживаністю між пацієнтами з рецидивами захворювання та хворими загальною вибірки при пухлинах усіх ступенів диференціації була більш ніж втричі. У випадках рецидивів пухлин середньої та низької диференціації попри проведення комплексного лікування всі пацієнти померли.

Також порівняли показники виживаності пацієнтів із рецидивом пухлин трьох ступенів диференціації та загальною вибіркою залежно від ступеня поширення первинної пухлини.

При пухлинах високої морфологічної диференціації виживаність хворих та різниця між показниками хворих із рецидивом пухлини та загальною вибіркою були відносно однаковими в групах T_{1-3a} , T_{3b} та T_{4a} , а результати лікування — відносно добрими, як і при поширенні інвазії пухлини T_{4a} . Різниця за 5-річною виживаністю між пацієнтами з рецидивами захворювання та хворими загальною вибіркою при пухлинах T_{1-3a} , T_{3b} та T_{4a} була менш ніж вдвічі.

Статистична значущість різниці показників становила $p = 0,04$, а смертність при рецидивуванні захворювання була дещо більшою серед хворих менш занедбаній групі T_{3b} , ніж в більш занедбаній групі T_{4a} . Однак, показники виживаності, як і загальною вибіркою, так і хворих з рецидивами захворювання, різко погіршувались в найбільш занедбаній групі T_{4b} , й становили 50,0 % та 12,5 % відповідно. Різниця за 5-річною виживаністю між пацієнтами з рецидивами захворювання та хворими загальною вибіркою була більш ніж втричі, тобто різко погіршувалась у випадку рецидиву захворювання.

При пухлинах середньої морфологічної диференціації виживаність хворих і різниця між показниками хворих з рецидивом захворювання та загальною вибіркою статистично значущо погіршувались зі збільшенням ступеня поширення первинної пухлини, тобто в усіх групах. Результати лікування хворих із рецидивами були гіршими, ніж при пухлинах

високої морфологічної диференціації та без інвазій групи T_{1-3a} .

Різниця за 5-річною виживаністю між пацієнтами з рецидивами захворювання та хворими загальною вибіркою при пухлинах T_{4a} і T_{4b} була більше ніж втричі. Різниця між показниками статистично значуща ($p < 0,01$). Смертність при рецидиві захворювання була дуже високою в усіх групах, зростала зі ступенем поширення первинної пухлини, а в групі T_{4b} досягала 100 %. Показники 5-річної виживаності, як у загальній вибірці, так і у хворих із рецидивами захворювання, різко погіршувались зі збільшенням ступеня поширення первинної пухлини, а в групі T_{4b} становили 25,0 та 0 % відповідно.

При пухлинах низької морфологічної диференціації виживаність хворих та різниця між показниками хворих з рецидивом та загальною вибіркою статистично значущо погіршувались зі збільшенням ступеня поширення первинної пухлини, тобто в усіх групах ($p < 0,01$). Результати лікування хворих із рецидивами були гіршими, ніж при пухлинах середньої та високої морфологічної диференціації. Різниця за 5-річною виживаністю між пацієнтами з рецидивами захворювання та хворими загальною вибіркою при пухлинах T_{3b} , T_{4a} і T_{4b} була більше ніж втричі.

Смертність при рецидиві захворювання була дуже високою в усіх групах, зростала зі ступенем поширення первинної пухлини, у групі T_{4a} становила 95 %, у групі T_{4b} — 100 %. Показники виживаності як у загальній вибірці, так і у хворих з рецидивами захворювання, різко погіршувались зі збільшенням ступеня поширення первинної пухлини, а в групі T_{4b} становили 15,0 та 0 % відповідно. У занедбаніших групах T_{4a} і T_{4b} показники виживаності, як у загальній вибірці, так і в пацієнтів із рецидивами захворювання, були незадовільними. Вони практично не відрізнялися при пухлинах середньої та низької диференціації, тобто не залежали від ступеня морфологічної диференціації пухлини.

Таким чином з'ясовано, що зростання частоти рецидивів або пролонгації захворювання у хворих зі ЗПЩЗ після комплексного лікування залежало від ступеня поширення первинної пухлини та ступеня її морфологічної диференціації, що статистично значущо погіршувало прогноз щодо виживання пацієнтів. Різниця між показниками виживаності пацієнтів із рецидивом або пролонгацією захворювання та в загальній групі зростала зі збільшенням поширення первинної пухлини та зниженням ступеня морфологічної диференціації пухлин. Показники летальності

при рецидивах захворювання, попри їх лікування, поступово підвищувались, як при збільшенні поширення первинної пухлини, так і при зниженні ступеня морфологічної диференціації пухлини. Найгірший показник (0 %) виживаності зареєстровано в групі T_{4b} при пухлинах низької диференціації.

ВИСНОВКИ

Зростання частоти рецидивів або пролонгацій захворювання у хворих зі ЗПЦЗ після комплексного лікування залежало від ступеня поширення первинної пухлини й ступеня її морфологічної диференціації та статистично значущо погіршувало прогноз щодо виживання пацієнтів ($p < 0,01$). Показники виживаності хворих із рецидивом або пролонгацією захворювання, попри їх лікування, статистично значущо погіршувались порівняно із загальною групою зі збільшенням поширення первинної пухлини та зниженням ступеня її морфологічної диференціації. Задовільним показник виживаності був у пацієнтів із початковими стадіями при високодиференційованих пухлинах, а найгірший показник зареєстровано в групі T_{4b} при пухлинах низької диференціації.

Таким чином, поява рецидиву (пролонгації) захворювання є чинником, який статистично значущо погіршує прогноз результатів лікування пацієнтів, особливо при поширених первинних пухлинах середньої та низької морфологічної диференціації. Основні чинники ризику — ступінь поширення первинної пухлини та ступінь морфологічної диференціації пухлини.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко ОМ, Сидоренко МО, Тимошев МП. Епідеміологія раку щитовидної залози наприкінці ХХ та на початку ХХІ століття в Україні та Запорізькій області. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018;11(3):322-25. doi: 10.14739/2409-2932.2018.3.144485.
2. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022 Jul 1;31(7):1284-97. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1440. PMID: 35775227; PMCID: PMC9473679.
3. Pizzato M, Li M, Vignat J, et al. 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.
4. Colombo C, Giancola N, Fugazzola L. Personalized treatment for differentiated thyroid cancer: current data and new perspectives. Minerva Endocrinol (Torino). 2021 Mar;46(1):62-89. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03342-8. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33213119.
5. Sulaieva O, Chernenko O, Cheresheva Y, Tsomartova D, Larin O. Thyroid stimulating hormone levels and BRAFV600E mutation contribute to pathophysiology of papillary thyroid carcinoma: Relation to outcomes? Pathophysiology. 2019 Jun;26(2):129-35. doi: 10.1016/j.pathophys.2019.05.001. Epub 2019 May 8. PMID: 31097263.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
7. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, Ko MJ, Brito JP. Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. Thyroid. 2016 Nov;26(11):1535-1540. doi: 10.1089/thy.2016.0075. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27627550.
8. Tovkai O, Kvitka D, Palamarchuk V, Belemets N, Zemskov S. Diagnostic effectiveness of intraoperative express histological examination as a tool to take decisions on the extent of surgery for papillary thyroid cancer. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023;19(4):254-8. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1281>.
9. 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.
10. 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.
11. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, LiVolsi VA, Papotti MG, Sobrinho-Simões M, Tallini G, Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocr Pathol. 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288841.
12. 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.
13. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. Endocr Relat Cancer. 2022 Dec 22;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293. PMID: 36445235.
14. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid. 2023 Sep;33(9):1039-44. doi: 10.1089/thy.2023.0141. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37427847.
15. 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. German. doi: 10.1007/s00292-017-0410-x. PMID: 29372307.

16. Kim TH, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, Kim JS, Oh YL, Hahn SY, Shin JH, Kim K, Jeong JG, Kim SW, Chung JH. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol.* 2017 Aug;71:81-86. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.06.004. Epub 2017 Jun 10. PMID: 28688696.
17. Metere A, Aceti V, Giacomelli L. The surgical management of locally advanced well-differentiated thyroid carcinoma: changes over the years according to the AJCC 8th edition Cancer Staging Manual. *Thyroid Res.* 2019 Oct 27;12:10. doi: 10.1186/s13044-019-0071-3. PMID: 31673294; PMCID: PMC6815458.
18. Soheylizad M, Khazaei S, Jenabi E, Delpisheh 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.
19. Park SY, Kim HI, Kim JH, Kim JS, Oh YL, Kim SW, Chung JH, Jang HW, Kim TH. Prognostic significance of gross extrathyroidal extension invading only strap muscles in differentiated thyroid carcinoma. *Br J Surg.* 2018 Aug;105(9):1155-1162. doi: 10.1002/bjs.10830. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29663333.
20. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Shah JP, Nixon IJ, Hartl DM, Robbins KT, Kowalski LP, Mäkitie AA, Hamoir M, López F, Saba NF, Nuyts S, Rinaldo A, Ferlito A. Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: The Current Treatment Options. *Cancers (Basel).* 2023 May 10;15(10):2692. doi: 10.3390/cancers15102692. PMID: 37345029; PMCID: PMC10216352.
21. Cao YM, Zhang TT, Li BY, Qu N, Zhu YX. Prognostic evaluation model for papillary thyroid cancer: a retrospective study of 660 cases. *Gland Surg.* 2021;10(7):2170-9. doi: http://doi.org/10.21037/gs-21-100.

РЕЗЮМЕ

Останніми роками швидко зростає кількість поширених злоякісних пухлин щитоподібної залози, найчастіше зі середньою чи низькою гістологічною диференціацією, що погіршує прогноз щодо одужання пацієнтів.

Мета роботи — вивчити показники рецидивів або пролонгації захворювання, а також їхній вплив на прогноз результатів лікування в пацієнтів зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози залежно від поширення первинної пухлини та ступеня її морфологічної диференціації.

Матеріали та методи. Проліковано 2300 хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози. Вивчено показники рецидивів (пролонгації) захворювання та 5-річну виживаність залежно від наявності рецидиву (пролонгації) порівняно із загальною вибіркою в групах із різним ступенем поширення первинної пухлини (T_{1-3a} , T_{3b} , T_{4a} та T_{4b}) і ступенем морфологічної диференціації пухлин (високий, середній та низький).

Результати. Підвищення частоти рецидивів або пролонгацій захворювання у хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози після комплексного лікування залежало від ступеня поширення первинної пухлини та ступеня її морфологічної диференціації, що статистично значущо погіршувало прогноз щодо виживання пацієнтів. Різниця за виживаністю між хворими з рецидивом або пролонгацією захворювання та загальною групою зростала зі збільшенням поширення первинної пухлини та зниженням ступеня її морфологічної диференціації. Показники летальності при рецидивах захворювання, попри їх лікування, поступово зростали, як при збільшенні поширення первинної пухлини, так і при зниженні ступеня її морфологічної диференціації, а найгірший показник (0 %) виживаності зареєстровано в групі T_{4b} при пухлинах низької диференціації.

Висновки. Поява рецидиву (пролонгації) захворювання є чинником, який статистично значущо погіршує прогноз результатів лікування пацієнтів, особливо при поширених первинних пухлинах середньої та низької морфологічної диференціації. Основні чинники ризику — ступінь поширення первинної пухлини та ступінь її морфологічної диференціації.

Ключові слова: злоякісні пухлини щитоподібної залози, комплексне лікування, рецидив або пролонгація захворювання, прогноз результатів лікування.

ABSTRACT

Effects of disease recurrence on the prognosis of treatment of patients with malignant tumors of the thyroid gland depending on their dissemination and morphological differentiation

I. V. Deineko

I. Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro

In recent years, the number of disseminated malignant tumors of the thyroid gland is growing rapidly, most often with medium or low histological differentiation, which worsens prognosis for patients' recovery. The most important prognostic factors are the degree of primary tumor dissemination and morphological differentiation of the tumor. Taking into account the great impact of recurrences or prolongation of the disease on the prognosis of treatment, the authors investigated these indicators, and separately the survival in cases when they occur, depending on the degree of tumors' dissemination and morphological differentiation.

Objective — to study the rates of recurrence or prolongation of the disease, as well as their effects on the prognosis of treatment in patients with malignant thyroid tumors, depending on the spread of the primary tumor and the degree of its morphological differentiation.

Materials and methods. The study involved 2.300 patients with malignant thyroid tumors after treatment, the rates of recurrence (prolongation) of the disease and survival depending on the occurrence of recurrence (prolongation) were investigated in comparison with the general sample in groups according to the degree of spread of the primary tumor T_{1-3a} , T_{3b} , T_{4a} , and T_{4b} and the degree of morphological differentiation of tumors (high, medium and low).

Results. The increase in the percentage of relapses or prolongations of the disease in patients with disseminated thyroid malignant tumors after complex treatment depended on the degree of spread of the primary tumor and the degree of morphological differentiation of the tumor, which significantly worsened the prognosis for patient survival. The

difference in survival rates among patients with relapse or prolongation of the disease in comparison with the general group (sample) increased with an increase in the spread of the primary tumor and a decrease in the degree of morphological differentiation of the tumors. Mortality rates at disease recurrences, regardless of their treatment, gradually increased, both with an increase in the spread of the primary tumor, and with a decrease in the degree of morphological differentiation of the tumor, and the worst indicator (0 %) of survival was in the T_{4b} group with tumors of low differentiation.

Conclusions. The onset of relapse (prolongation) of the disease is a factor that significantly worsens the prognosis of patients, especially with widespread primary tumors of medium and low morphological differentiation. The main factors are the degree of spread of the primary tumor and the degree of morphological differentiation of the tumor.

Keywords: malignant tumors of the thyroid gland, complex treatment, recurrence or prolongation of the disease, prognosis of treatment.

Дата надходження до редакції 05.02.2024 р.

Дата рецензування 22.04.2024 р.

Дата підписання статті до друку 30.04.2024 р.