

Анализ результатов лечения и показателей выживаемости с оценкой прогностических факторов при местнораспространенном высокодифференцированном раке щитовидной железы

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать результаты лечения и прогностические факторы общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с местнораспространенным высокодифференцированным раком щитовидной железы, получавших хирургическое лечение, дистанционную лучевую терапию, радиоiodотерапию и химиотерапию.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом высокодифференцированного рака щитовидной железы, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. Конечными точками исследования были общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты. Семьдесят шесть пациентов включено в исследование. Средний возраст пациентов составил $60 \pm 20,3$ года, 25 (32,9%) из 76 пациентов были мужчинами. Медиана общей выживаемости составила 109,0 месяца, а показатель общей 5-летней выживаемости составил 80 месяцев (95% ДИ: 65,6–97,5). Медиана безрецидивной выживаемости составила 108,6 месяца (нижняя граница 95% ДИ – 56,7), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости – 62,1 месяца (95% ДИ: 46,5–83,0).

Заключение. Анализ факторов риска выявил статистически значимую связь между инвазией опухоли в гортань и проведением химиотерапии. Такие факторы, как возраст пациента, операция на лимфатических узлах шеи, ассоциированы с риском рецидива или смерти.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, местнораспространенный рак щитовидной железы, хирургическое лечение рака щитовидной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of treatment results and survival rates with assessment of prognostic factors in locally advanced well-differentiated thyroid cancer

Z.A.-G. Radzhabova, M. A. Kotov, A. S. Mitrofanov, M. A. Radzhabova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. To analyze the results of treatment and prognostic factors of general and relapse-free survival in patients with locally advanced well-differentiated thyroid cancer who received surgical treatment, radiation therapy, radioiodine therapy and chemotherapy.

Methods. The retrospective study included patients with a verified diagnosis of locally advanced well-differentiated thyroid cancer who received treatment at the National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov (Saint Petersburg, Russia). The study endpoints were overall and disease-free survival.

Results. Seventy-six patients were included in the study. The average age of patients was $60.0 (20.3)$ years, the median age was 62.0 (52.8–73.0) years, 25 (32.9%) of 76 patients were male. The median overall survival was 109.0 months, and the 5-year overall survival rate was 80 months (95% CI: 65.6–97.5). The median relapse-free survival was 108.6 months (the lower limit was 95% CI was 56.7), and the 5-year relapse-free survival rate was 62.1 months (95% CI: 46.5–83.0).

Conclusion. Analysis of risk factors revealed a statistically significant relationship between tumor invasion into the larynx and chemotherapy. Factors such as the patient's age and neck lymph node surgery are associated with the risk of recurrence or death.

KEY WORDS: thyroid cancer, locally advanced thyroid cancer, thyroid cancer surgery, kinase inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Высокодифференцированный рак щитовидной железы встречается более чем в 80% случаев всех гистологических форм рака щитовидной железы [1]. Эти опухоли имеют отчетливую предрасположенность к мультифокальному поражению и метастазам в регионарные лимфатические узлы, однако обычно имеют хороший общий прогноз. В то же

время от 10 до 15% этих опухолей могут иметь агрессивное течение, которое характеризуется инвазией в окружающие ткани, отдаленными метастазами и устойчивостью к лечению [2]. Прогностическими факторами рака щитовидной железы являются возраст пациента, размер опухоли и отдаленные метастазы, однако самым важным прогностическим фактором, с точки зрения объема хирургического

вмешательства, является наличие экстрагиреоидного распространения [3]. Экстрагиреоидное распространение чаще встречается у пожилых пациентов и часто ассоциируется с агрессивными гистологическими типами [4].

Ранее хирургическое лечение являлось основным при местнораспространенном раке щитовидной железы, однако анализ мировой литературы демонстрирует изменение парадигмы лечения за последние 10 лет. В последние годы продемонстрировано значительное повышение выживаемости без прогрессирования при использовании мультикиназных ингибиторов, таких как ленватиниб и сорафениб, при лечении прогрессирующего метастатического и (или) местнораспространенного дифференцированного рака щитовидной железы [5–10]. Как правило, перед началом терапии КИ, которая несет риск кровотечения или образования свищей у пациентов с инвазией опухоли в дыхательные пути, при обсуждении тактики лечения часто затрагивается тема «профилактической» операции по удалению опухоли в проблемных зонах, таких как гортань, трахея и пищевод. Для сорафениба существуют рекомендации, прямо утверждающие необходимость паллиативной, санационной операции перед началом лечения у пациентов с инфильтрацией опухолью трахеи, бронхов или пищевода [11].

В данном исследовании мы изучили результаты лечения и прогностические факторы выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком щитовидной железы, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 76 пациентов с верифицированным местнораспространенным раком щитовидной железы, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова». Стадирование опухолевого процесса осуществлялось согласно классификации TNM седьмого пересмотра на основании следующих диагностических методов исследования: магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи с эластографией.

Анализ был выполнен на основании одной группы пациентов. Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование для определения BRAF-мутации, пациенты получали хирургическое лечение, дистанционную лучевую терапию, радиойодтерапию, химиотерапию в качестве лечения. Характеристика пациентов по стадии TNM представлена в *таблице 1*.

Статистика

Статистический анализ выполнен при помощи программного продукта SPSS 24.0 для Microsoft Windows (SPSS, США). Конечными точками исследования были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Для оценки функций выживаемости и медиан выживаемости использовался метод Каплана – Мейера,

Таблица 1
Стадия опухолевого процесса

Показатель		Все пациенты, n = 76	
		Абсолютное значение	Процент
cT (AJCC)	3	27	35,6
	4	49	64,4
cN (AJCC)	1a	33	43,4
	1b	43	56,6
cM (AJCC)	0	67	88,1
	1	9	11,9

для сравнения кривых выживаемости использовался лог-ранговый тест, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессирования использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков (HR) с соответствующими 95 %-ными доверительными интервалами. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты

В исследование включено 76 пациентов. Одиннадцати пациентам (14,5 %) выполнена операция на трахее, перевязка и резекция внутренней яремной вены – у 7 (9,2 %) пациентов, резекция грудино-ключично-сосцевидной мышцы и коротких мышц шеи – 8 (10,5 %) пациентам, резекция шейного отдела пищевода – 6 (7,9 %) пациентам, 14 (18,4 %) пациентам была проведена расширенная шейная лимфодиссекция. Радиойодтерапию получали 9 (11,8 %) пациентов, дистанционная лучевая терапия проведена 20 (26,3 %) пациентам, химиотерапию – 4 (5,3 %).

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в *таблице 2*.

Таблица 2
Демографические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	Все пациенты	
	Абсолютное значение	Процент
Возраст, лет	62 (52,8–73,0)	
Мужской пол	25	32,9
Подрастание узла к капсуле щитовидной железы	2	2,6
Прорастание узла капсулы щитовидной железы	18	23,7
Инвазия капсулы щитовидной железы	46	60,5
Распространение на мягкие ткани	12	15,8
Распространение на гортань	12	15,8
Врастание в короткие мышцы шеи	52	68,4
Врастание в пищевод	9	11,8
Инвазия мышечного слоя пищевода	10	13,2
Прорастание в стенку внутренней яремной вены	3	3,9
Подрастание к стенке внутренней яремной вены	2	2,6
Подрастание к общей сонной артерии	1	1,3
Дислокация / смещение трахеи без врастания	9	11,8
Врастание в трахею	24	31,6
Подрастание к наружной пластине хрящей трахеи	13	17,1

Выживаемость

Медиана общей выживаемости (рис. 1) составила 109,0 месяца, а показатель общей 5-летней выживаемости – 80,0 месяца (95 % ДИ: 65,6–97,5).

Медиана безрецидивной выживаемости (рис. 2) составила 108,6 месяца (нижняя граница 95 % ДИ – 56,7), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости – 62,1 месяца (95 % ДИ: 46,5–83,0).

Прогностические факторы

В таблице 3 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования пациентов с местнораспространенным раком щитовидной железы.

Анализ факторов риска выявил статистически значимую связь между инвазией опухоли в гортань и проведением химиотерапии. Такие факторы, как возраст пациента, операция на лимфатических узлах шеи, ассоциированы с риском рецидива или смерти.

Обсуждение

Местнораспространенный рак щитовидной железы остается редкой патологией. В нашем центре из 516 пациентов с верифицированным раком щитовидной железы 76 (14,7%) были с местнораспространенным процессом, что может объяснять отсутствие большого количества исследований, в которых оцениваются результаты хирургического лечения. Последние тенденции в лечении распространенного рака щитовидной железы уводят хирургическое лечение на второй

план, однако, как оказалось, полностью отказаться от него мы не можем. Также стоит отметить, что худшая выживаемость связана именно с T4-стадией заболевания, так как, по данным мировой литературы, выживаемость пациентов с T3-стадией примерно равна T1–T2 [12].

В исследовании Laura Y. Wang *et al.* [13] оценивался подобный нашему опыт одного центра. В исследование были включены 153 пациента с местнораспространенными и распространенными опухолями щитовидной железы, что составило 4,2 % всех пациентов, пролеченных в центре по поводу рака щитовидной железы с 1986 по 2010 год. Пятилетняя выживаемость до прогрессирования оказалась на уровне 97,8 %, 5-летняя выживаемость без местного рецидива – 86,3 % при учете выполненной R0/R1-резекции опухоли. Факторами плохого прогноза, влияющими на выживаемость без прогрессирования, оказались: возраст старше 45 лет, размер опухоли более 4 см, R2-резекция и наличие отдаленных метастазов. Наши результаты общей и безрецидивной выживаемости оказались чуть ниже: 80,0 и 62,2 % соответственно. Это может быть связано с тем, что в нашем исследовании не рассматривались отдельно группы с R0/R1- и R2-резекцией.

У 24 пациентов в нашем исследовании определялась инвазия опухоли в трахею. К сожалению, из первичных данных не всегда возможно извлечь точную информацию о глубине инвазии, что, согласно исследованию Shin *et al.* [14], в котором предложено пять стадий инвазии трахеи, может служить ориентиром для выбора степени агрессивности оперативного вмешательства. Согласно классификации: стадия 0 – когда нет экстраглоттоидного распространения, стадия I – опухоль имеет экстраглоттоидное распространение, прилегающее к дыхательным путям, II стадия – когда присутствует инвазия хрящевых колец, III стадия – когда болезнь поражает подслизистую оболочку трахеи и стадия IV – когда заболевание вовлекает слизистую трахеи. Хотя некоторые исследователи предположили, что агрессивные оперативные вмешательства, включая ларингэктомию, дают оптимальные результаты [15, 16, 17, 18], другие же исследователи

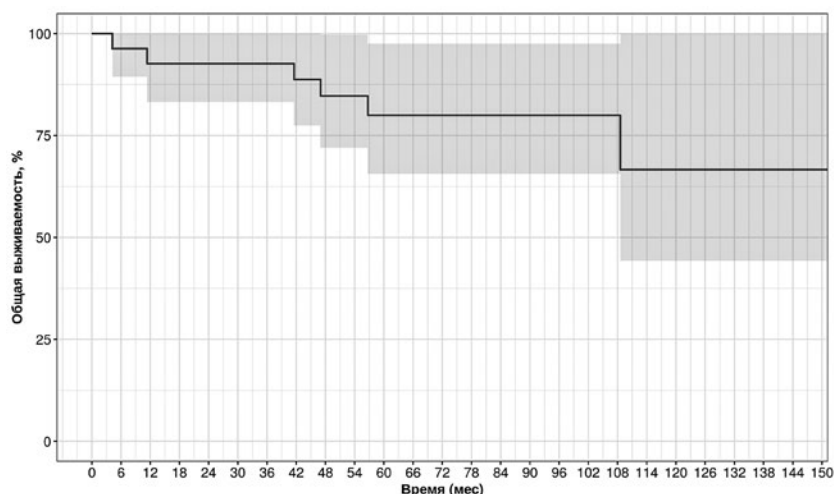


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с местнораспространенным раком щитовидной железы.

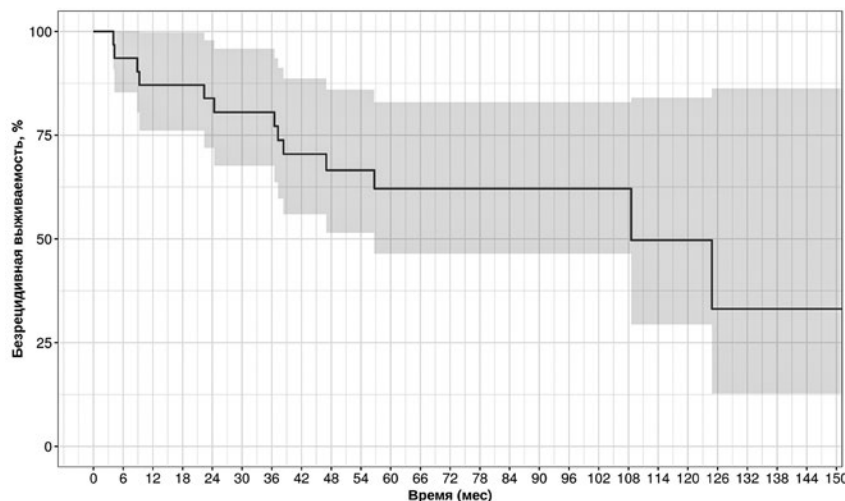


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с местнораспространенным раком щитовидной железы.

Таблица 3
Результаты анализа потенциальных предикторов общей и безрецидивной выживаемости

Фактор	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Возраст	1,07 [1,00–1,15]	0,0524	1,06 [1,01–1,11]	0,0214
Мужской пол	2,85 [0,57–14,21]	0,2016	1,59 [0,52–4,88]	0,4204
Распространение опухоли на гортань	12,69 [2,09–76,98]	0,0057	3,01 [0,90–10,05]	0,0735
Операция на лимфатических узлах	0,93 [0,11–7,99]	0,9494	4,57 [1,48–14,13]	0,0082
Резекция кивательной мышцы и коротких мышц шеи	1,28 [0,14–11,47]	0,8253	0,56 [0,07–4,35]	0,5767
Перевязка внутренней яремной вены	3,04 [0,34–27,37]	0,3206	2,51 [0,54–11,66]	0,2399
Химиотерапия	39,26 [3,48–443,22]	0,0030	6,07 [1,25–29,48]	0,0253
Радиойодтерапия	4,46 [0,90–22,15]	0,0673	1,47 [0,40–5,46]	0,5619

продемонстрировали, что у отдельных пациентов с распространением хряща трахеи, но без инвазии в подслизистый слой, менее агрессивные оперативные вмешательства могут приводить к сопоставимым онкологическим результатам, в то время как отмечается снижение послеоперационных осложнений и смертности [19, 20, 21, 22, 23].

Стоит отметить, что с 2015 года Американская тиреодологическая ассоциация вносит рекомендацию о выполнении всем пациентам с местнораспространенными процессами компьютерной томографии шеи с внутривенным контрастированием [24]. Это, в свою очередь, может удлинить разрыв между оперативным вмешательством и применением радиоактивного йода, однако неправильная оценка распространения опухолевого процесса может привести к недостаточной резекции опухоли (R 1/R 2). В своей практике мы используем магнитно-резонансную томографию мягких тканей шеи с контрастным усилением для оценки местного распространения опухоли.

Заключение

Анализ факторов риска выявил статистически значимую связь между инвазией опухоли в гортань и проведением химиотерапии. Такие факторы, как возраст пациента, операция на лимфатических узлах шеи, ассоциированы с риском рецидива или смерти.

Список литературы / References

- Shaha A.R. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000; 110.
- Cody H.S. 3rd, Shah J.P. Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer: 22 years' experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Am J Surg* 1981; 42: 480–483.
- Andersen P.E., Kinsella J., Loebe TR., et al. Differentiated carcinoma of the thyroid with extra-thyroidal extension. *Am J Surg* 1995; 170: 467–470.
- Falvo L., Catania A., Grilli P., et al. Treatment of 'locally advanced' well-differentiated thyroid carcinomas. *Ann Ital Chir* 2004; 75: 17–21.
- Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R., et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (7): 621e30.

- Wells Jr S.A., Robinson BG., Gagel R.F., Dralle H., Fagin J.A., Santoro M., et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; 30 (2): 134e41.
- Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36 (1): 7e13.
- Iyer P.C., Cabanillas M.E., Waguespack S.G., Hu M.I., Thosani S., Lavis V.R., et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2018; 28 (10): 1243e51.
- Cabanillas M.E., Ferrarotto R., Garden A.S., Ahmed S., Busaidy N.L., Dadu R., et al. Neoadjuvant BRAF- and immune-directed therapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2018; 28 (7): 945e51.
- Iyer P.C., Dadu R., Ferrarotto R., Busaidy N.L., Habra M.A., Zafereo M., et al. Real-world experience with targeted therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2018; 28 (1): 79e87.
- FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021923s0201b1.pdf
- Nixon I.J., Ganly I., Patel S., Palmer F.L., Whitcher M.M., Tuttle R.M., et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2011; 150: 1242–9.
- Wang L.Y., Nixon I.J., Patel S.G., Palmer F.L., Tuttle R.M., Shaha A., Shah J.P., Ganly I. Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2016 Sep; 160 (3): 738–46.
- Shin D.H., Mark E.J., Suen H.C., Grillo H.C. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: A clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol* 1993; 24: 866–70.
- Gaissert H.A., Honings J., Grillo H.C., Donahue D.M., Wain J.C., Wright C.D., et al. Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1952–9.
- Breaux G.P., Jr, Guillaumondegui O.M. Treatment of locally invasive carcinoma of the thyroid: How radical? *Am J Surg* 1980; 140: 514–7.
- Rosa Pelizzo M., Toniato A., Boschin I.M., Piatto A., Bernante P., Pagetta C., et al. Locally advanced differentiated thyroid carcinoma: A 35-year mono-institutional experience in 280 patients. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 965–8.
- Friedman M., Danielzadeh J.A., Caldarelli D.D. Treatment of patients with carcinoma of the thyroid invading the airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1377–81.
- McCaffrey J.C. Evaluation and treatment of aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000; 7: 246–52.
- Wada N., Nakayama H., Masudo Y., Suganuma N., Rio Y. Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 545–9.
- Nishida T., Nakao K., Hamaji M. Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion: Indication for tracheal resection based on the extent of cancer invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 84–92.
- Segal K., Shpitzer T., Hazan A., Bachar G., Marshak G., Popovtzer A. Invasive well-differentiated thyroid carcinoma: Effect of treatment modalities on outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 819–22.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.

Статья поступила / Received: 23.11.21
Получена после рецензирования / Revised: 07.03.22
Принята в печать / Accepted: 20.05.22

Сведения об авторах

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, к.м.н., доцент, зав. отделением опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0002-6895-0497
Котов Максим Андреевич, к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0002-2586-1240
Митрофанов Александр Сергеевич, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0001-7490-4019
Раджабова Мадина Абдурахмановна, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0001-7679-129X

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна. E-mail: radzam@mail.ru

About authors

Radzhabova, Zamira A.-G., PhD Med, associate professor, head of Dept of Head and Neck Tumors. E-mail: radzam@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6895-0497
Kotov Maxim A., PhD Med, oncologist at Dept of Head and Neck Tumors. ORCID: 0000-0002-2586-1240
Mitrofanov Aleksandr S., oncologist at Dept of Head and Neck Tumors. ORCID: 0000-0001-7490-4019
Radzhabova Madina A., oncologist at Dept of Head and Neck Tumors. ORCID: 0000-0001-7679-129X

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Radzhabova, Zamira A.-G. E-mail: radzam@mail.ru

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Митрофанов А.С., Раджабова М.А. Анализ результатов лечения и показателей выживаемости с оценкой прогностических факторов при местнораспространенном высокодифференцированном раке щитовидной железы. *Медицинский алфавит*. 2022; (13): 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-14-17>

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Mitrofanov A.S., Radzhabova M.A. Analysis of treatment results and survival rates with assessment of prognostic factors in locally advanced well-differentiated thyroid cancer. *Medical alphabet*. 2022; (13): 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-14-17>