

ПОИСК ФАКТОРОВ РИСКА РЕГИОНАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Козловска А.¹, Топузов Э.Э.^{1,2}, Рачинский С.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: anastasija.kozlovskaja@gmail.com;

²СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Основную проблему выбора объема хирургического вмешательства у пациентов с диагнозом дифференцированный РЩЖ представляет трудность диагностики региональных метастазов, особенно поражения центрального уровня шеи. Частота регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы шеи в среднем 60%. В статье описаны поиск и выявление факторов риска регионарного метастазирования дифференцированного рака щитовидной железы, а также дан обзор литературы по данной проблеме. Были проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с морфологическим диагнозом папиллярный РЩЖ I-III стадии T1-4a N0-1b M0, которым было проведено хирургическое лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России в период с 2018 по 2020 г. Согласно полученным в результате исследования данным выявлена связь регионарного метастазирования с эндovasкулярной инвазией первичной опухоли ($p < 0,05$), тогда как многофокусность, экстращитовидное распространение и наличие BRAF-мутации данной корреляции не продемонстрировали ($p > 0,05$). Авторы исследования рекомендуют при оценке послеоперационного гистологического материала после выполненного хирургического лечения у пациентов с ДРЩЖ акцентировать внимание на наличии эндovasкулярной инвазии и при её обнаружении расширять объём хирургического вмешательства и выполнять завершающую тиреоидэктомию и ЦЛД с последующей радиоiodотерапией.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, региональное метастазирование, лимфодиссекция, мутация гена BRAF, мультифокальность, экстращитовидное распространение, эндovasкулярная инвазия.

SURGICAL TACTICS IN REGIONAL METASTASIS OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Kozlovskaja A.¹, Topuzov E.E.^{1,2}, Rachinskiy S.V.¹

¹Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: anastasija.kozlovskaja@gmail.com;

²СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

The main problem with choosing the type of surgical intervention for patients with differentiated thyroid cancer is the difficulty of regional metastases diagnosing, especially the lesion of the central neck. The frequency of differentiated thyroid cancer regional metastasis to the neck lymph nodes on average 60 %. This article includes the search and identification of risk factors of differentiated thyroid cancer regional metastasis, as well as a review of the literature on this problem. We have analyzed the results of surgical treatment of patients with a morphological diagnosis of papillary thyroid cancer I-III stages T1-4a N0-1b M0 who underwent surgical treatment at the St. Petersburg State Healthcare Institution "City Clinical Oncology Center" in the period from 2018 to 2020. As a result of the study, the data revealed a relationship between regional metastasis and endovasular invasion of the primary tumor ($p < 0.05$), while multifocality, extrathyroid extension and the incidence of BRAF mutation have not demonstrated this correlation ($p > 0.05$). The authors recommend, when assessing the postoperative histological material after surgical treatment in patients with DTC, to focus on the presence of endovasular invasion and, if detected to perform final thyroidectomy and central lymph node dissection with subsequent radioiodine therapy.

Keywords: highly differentiated thyroid cancer, regional metastasis, lymphodissection, BRAF gene mutation, multifocality, extrathyroid extension, endovasular invasion.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) чаще всего представлен высокодифференцированными формами. Дифференцированный рак щитовидной железы РЩЖ (ДРЩЖ) отличается хорошим прогнозом, общая выживаемость через 20 и 30 лет составляет 100% и 94,4% [1]. Долгосрочная общая выживаемость отражает вялотекущий характер ДРЩЖ и затрудняет определение статистической значимости рецидивов и смертности, следовательно, прогноз у пациентов с ДРЩЖ будет зависеть от риска рецидива заболевания, то есть следует оценивать безрецидивную, а не общую выживаемость [2]. С локально-региональными рецидивами и летальными исходами, связанными с ДРЩЖ, сталкиваются 20-30% [2; 3], соответственно безрецидивная выживаемость через 10 лет, по разным литературным данным, составляет 72,2-84,9% [1; 3].

Частота регионального метастазирования дифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы шеи в среднем 60%, в зависимости от размера опухоли, возраста, пола и местного распространения [4; 5]. Частота метастазирования может достигать 90% в странах, где рутинно выполняется шейная лимфодиссекция, что, скорее всего, обусловлено выявлением микрометастазов (<2 мм), клиническое значение которых еще более спорное в сравнении с макрометастазированием [6].

При синхронном метастатическом поражении ЛУ шеи стандартным хирургическим подходом является выполнение модифицированной радикальной шейной лимфодиссекции вместе с тиреоидэктомией. Эта тактика позволяет достичь оптимального местного контроля над заболеванием, повысить эффективность послеоперационной радиоактивной терапии (РЙТ) и облегчить наблюдение за пациентом путем измерения сывороточного тиреоглобулина. Последние достижения в области визуализации позволяют с приемлемой точностью распознать наличие патологических ЛУ в различных отделах [7], но несмотря на это, трудность диагностики региональных метастазов, особенно поражения центрального уровня шеи [8], представляет основную проблему выбора объема хирургического вмешательства у пациентов с ДРЩЖ. Чувствительность ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении ЛУ бокового отдела шеи составила 94% по сравнению с 53–55% центрального уровня [9].

Хотя положительная роль терапевтической центральной лимфодиссекции (ЦЛД) при cN1 хорошо известна, ценность рутинной профилактической ЦЛД при отсутствии клинических проявлений метастазирования для заболевания cN0 для ДРЩЖ остается неясной [10]. Во всем мире большинство рекомендаций по лечению ДРЩЖ не рекомендует рутинные профилактические шейные лимфодиссекции. Вернее, методические рекомендации допускают клиническое обсуждение, основанное на опыте хирурга и риске для конкретного пациента. Сторонники рутинной профилактической ЦЛД основываются на высокой

распространенности микроскопических метастазов в центральном уровне шеи, так как дооперационное УЗИ и интраоперационная пальпация ненадежны в данном случае [11]. Противники профилактической ЦЛД акцентируют внимание на том, что выполнение центральной шейной лимфодиссекции может сопровождаться повышенным риском осложнений в виде гипопаратиреоза и повреждения возвратного нерва [12].

Ген BRAF является одним из наиболее широко изучаемых генов при данном заболевании. Мутация BRAF, чаще всего V600E, активирует киназу BRAF в пути MAPK, тем самым способствуя пролиферации клеток, также отвечает за другие внутриклеточные процессы, такие как дифференцировка, клеточное выживание и апоптоз [13], и наличие мутации является диагностически значимым для рака щитовидной железы.

Внедрение в алгоритм дооперационного обследования молекулярно-генетической панели, по мнению исследователей ПСПБГМУ им. академика И.П. Павлова, позволяет осуществить индивидуальный подход к выбору хирургической тактики в рамках принятых стандартов и улучшить результаты лечения ДРЩЖ, и наличие *BRAF*-мутации является независимыми прогностическими факторами неблагоприятного течения заболевания и при выявлении данных факторов на дооперационном этапе авторы рекомендуют таких пациентов относить к группе высокого риска рецидива/персистенции заболевания и также рекомендуют выполнять тиреоидэктомию с профилактической ЦЛД [14]. Другие авторы пришли к выводу, что мутация *BRAF* не является отрицательным прогностическим фактором и не связана с неблагоприятным исходом, поэтому роль предоперационного молекулярного анализа ограничена улучшением диагностики при неопределенном цитологическом результате (в вариантах Bethesda III и IV) и все еще является спорной в отношении определения объема хирургического вмешательства и послеоперационного адъювантного лечения РЩЖ [15].

Очевидно, что необходима оптимизация лечебной стратегии пациентов с ДРЩЖ, чтобы избежать чрезмерного лечения с ненужным подверганием пациентов повышенному риску осложнений и недостаточного лечения, а значит увеличения риска рецидива заболевания. Именно поэтому целью нашего исследования стало выявление прогностических факторов регионального метастазирования для определения необходимости проведения лимфодиссекции у пациентов с дифференцированным РЩЖ и улучшения результатов лечения пациентов данной группы.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 32 пациента с морфологическим диагнозом папиллярный РЩЖ I-III стадии T1-4a N0-1b M0 (табл. 1), которым было проведено хирургическое лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России в период с 2018 по 2020 г.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от распространения опухолевого процесса

	T1a	T1b	T2	T3	T4a	Число пациентов
N0	10	10	2	0	0	22
N1a	1	1	2	0	0	4
N1b	3	1	1	0	1	6
всего	14	12	5	0	1	32

Соотношение между мужчинами и женщинами составляло приблизительно 1:5. Возраст пациентов колебался от 23 до 72 лет. Средний возраст пациентов составил 50 лет. У всех пациентов статус по шкале Карновского был равен или более 90%. Пациентам выполнялось хирургическое вмешательство в объеме: гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия с центральной или/и боковой лимфодиссекцией в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению дифференцированного РЩЖ МЗ РФ, и в последующем выполнено гистопатологическое исследование операционного материала и молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутации V600E в 600 кодоне гена *BRAF*. По результатам гистологического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с N0, 2-ю группу - пациенты с верифицированными региональными метастазами. Распределение пациентов по группам представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов по группам

Характеристика	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов	22	10
Возраст, лет: >55 <55	8 14	5 5
Пол: мужской женский	1 21	6 4
Многофокусность	6	5
Экстратиреоидное распространение	3	4

Эндоваскулярная инвазия	2	7
Наличие <i>BRAF</i> -мутации	15	5

Результаты исследования и их обсуждение

При гистопатологическом исследовании выявлен многофокусный характер роста РЩЖ (рис. 1) у 6 пациентов из первой группы и 5 пациентов из 2-й группы. Экстратиреоидное распространение (рис. 2) выявлено у 3 пациентов из 1-й группы и 4 из 2-й группы, причем у одного пациента из 2-й группы экстратиреоидное распространение первичной опухоли носило макроскопический характер - инвазия в грушевидный синус. Эндоваскулярная инвазия обнаружена у 2 и 7 пациентов соответственно. В результате выполненного молекулярно-генетического исследования операционного материала на предмет наличия мутации V600E в 600 кодоне гена *BRAF* у 15 пациентов в 1-й группе и 5 во 2-й группе выявлена *BRAF*-мутация.



Рис. 1. Многофокусный характер роста опухоли щитовидной железы (фокусы промаркированы лигатурами)

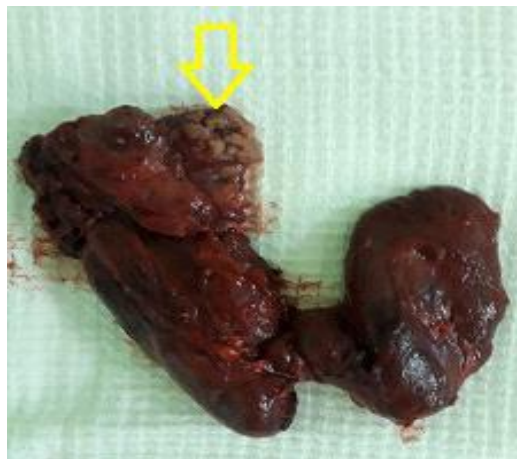


Рис. 2. Экстратиреоидное распространение опухоли

Для обработки полученных данных использовали программу SPSS Statistics, для оценки значимости различия между наличием факторов регионального метастазирования в группах N0 и N+ выполнен анализ таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием эндovasкулярной инвазии первичной опухоли ($p < 0,05$) и региональным метастазированием, тогда как многофокусность, экстрапериоидное распространение и наличие BRAF-мутации данной корреляции не продемонстрировали ($p > 0,05$) (рис. 3-6).

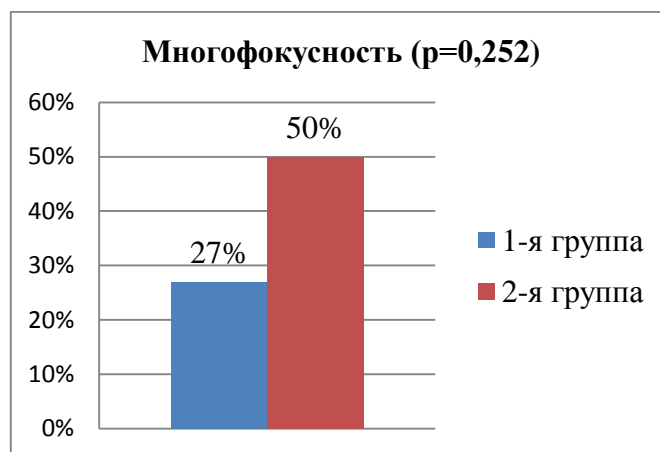


Рис. 3. Наличие многофокусности в группах

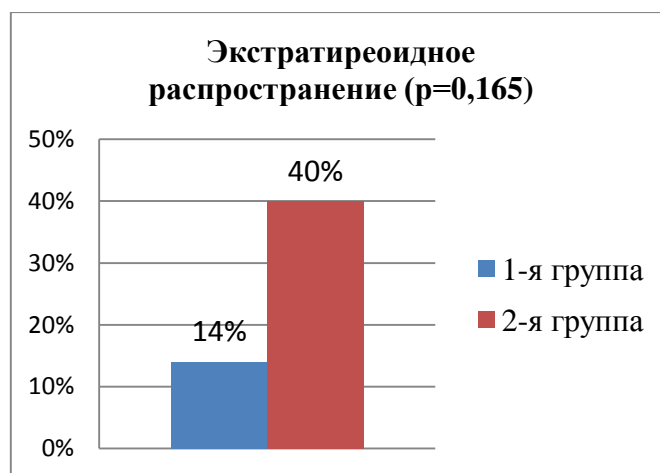


Рис. 4. Наличие экстрапериоидного распространения в группах

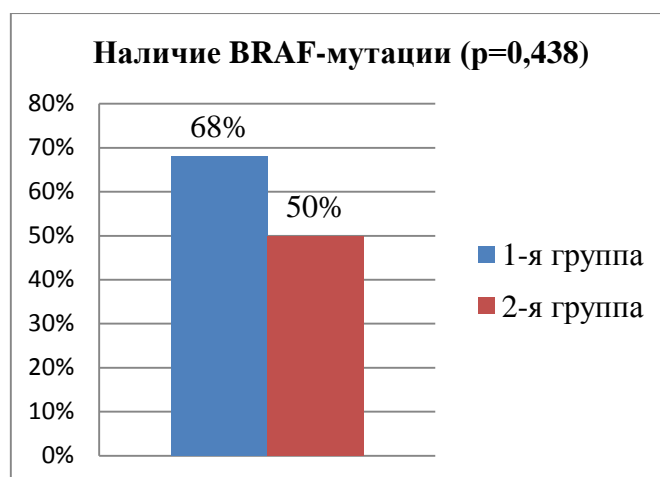


Рис. 5. Наличие BRAF-мутации в группах

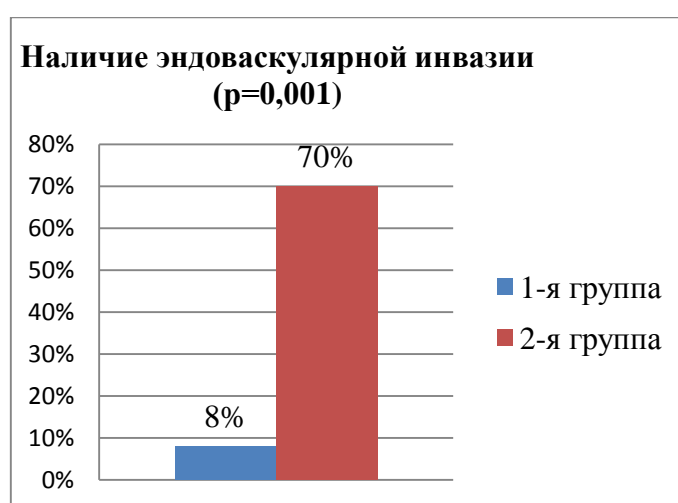


Рис. 6. Наличие эндovasкулярной инвазии в группах

Заключение

В результате проведенного исследования и поиска прогностических факторов регионального метастазирования ДРЦЖ авторы рекомендуют при оценке послеоперационного гистологического материала после выполненного хирургического лечения у пациентов с ДРЦЖ акцентировать внимание на наличии эндovasкулярной инвазии и при её обнаружении расширять объём хирургического вмешательства и выполнять завершающую тиреоидэктомию и ЦЛД с последующей радиойодтерапией.

Список литературы

1. Markovina S., Grigsby P.W., Schwarz J.K., DeWees T., Moley J.F., Siegel B.A. Treatment approach, surveillance, and outcome of well-differentiated thyroid cancer in childhood and adolescence. *Thyroid*. 2014. vol. 24. P.1121-1126. DOI: 10.1089/thy.2013.0297.

2. Omry-Orbach G. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: An Ongoing Process. *Rambam Maimonides Med J.* 2016. vol. 28. no. 7. P.1-24. DOI: 10.5041/RMMJ.10230.
3. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2006. vol. 91. P. 313-319.
4. Han L., Wu Z., Li W. 2108 Cases of Thyroid Cancer: Cervical Lymph Node Dissection or Not. *Research Square.* 2019. DOI: 10.21203/rs.3.rs-133510/v1. [Электронный ресурс]. URL: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-133510/v1/d7e44c0d-f76c-4d43-b20c-6662b6d166d9.pdf> (дата обращения: 12.03.2021).
5. Константинова Н.Н., Евменова Т.Д., Дроздова Д.Э. Сравнительная частота регионарного метастазирования высокодифференцированного рака щитовидной железы // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2014. № 173 (5). С. 44-47. DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-5-44-47.
6. Shirley Lawrence A., Jones Natalie B., Phay John E. The role of central neck lymph node dissection in the management of papillary thyroid cancer. *Frontiers in Oncology.* 2017. vol. 7. P. 122. DOI: 10.3389/fonc.2017.00122.
7. Lamartina L., Grani G., Durante C., Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res.* 2018. vol. 7. P. 86. DOI: 10.12688/f1000research.12811.1.
8. Choi J.S., Chung W.Y., Kwak J.Y., Moon H.J., Kim M.J., Kim E. Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: performance in a large series. *Ann Surg Oncol.* 2011. vol. 18. P. 3572-3578.
9. Lesnik D., Cunnane M., Zurakowski D. et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck.* 2014. vol. 36. no 2. P. 191-202.
10. Sancho J. Lennard T., Paunovic I., et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014. vol. 399. P. 155-163.
11. Moreno M.A., Edeiken-Monroe B.S., Siegel E.R., Sherman S.I., Clayman G.L. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent longterm regional control and survival. *Thyroid.* 2012. vol. 22. P. 347-355. DOI: 10.1089/ thy.2011.0121.
12. Ywata de Carvalho A., Chulam T.C., Kowalski L.P. Long-term results of observation vs prophylactic selective level VI neck dissection for papillary thyroid carcinoma at a cancer center. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015. vol. 141. P. 599-606. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0786.

13. Charles R.P., Iezza G., Amendola E., Dankort D., McMahon M. Mutationally activated BRAF(V600E) elicits papillary thyroid cancer in the adult mouse. *Cancer Res.* 2011. vol. 71. № 11. P. 3863-3871 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4463.
14. Борискова М.Е. Влияние молекулярно-генетического профиля высокодифференцированного рака щитовидной железы на хирургическую тактику: дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2020. 239 с.
15. Debora L.S. Danilovic, Erika U. Lima, Regina B. Domingues. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology.* 2014. vol. 170. № 4. P.619-625. DOI: 10.1530/EJE-13-0944.