

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-18-27

Цитирование: Е. В. Рябченко. Метастазы в лимфатические узлы при однофокальном и мультифокальном папиллярном раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #4, стр. 18–27.

МЕТАСТАЗЫ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ ОДНОФОКАЛЬНОМ И МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Е. В. Рябченко

ГБУЗ «Краснодарская Краевая клиническая больница № 2», Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Целью данного исследования было изучение факторов риска метастазирования в центральные и латеральные лимфатические узлы шеи при папиллярной карциноме щитовидной железы (ПКЩЖ) и мультифокальной папиллярной карциноме щитовидной железы (МПКЩЖ), особенно на фоне тиреоидита Хашимото (ТХ). Был проведен ретроспективный анализ 763 пациентов после тиреоидэктомии с двусторонней центральной лимфаденэктомией (ЦЛЭ) в межтерриториальном центре эндокринной хирургии г. Краснодара в период с октября 2011 по октябрь 2021 года. У всех пациентов были официальные гистологические подтверждения ТХ. Для выявления факторов риска метастазирования (Mts) в лимфатические узлы шеи был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. В нашем исследовании 277 пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ показало сравнительно низкие показатели Mts в центральные лимфатические узлы (ЦЛУ) по сравнению с пациентами с ПКЩЖ без ТХ (37,2% против 54,7%, $P < 0,001$). Не было статистически значимых различий Mts в латеральные лимфатические узлы (ЛЛУ) ($P = 0,656$). Mts в лимфатические узлы (ЛУ) шеи были гистологически подтверждены у 127 (45,8%) пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ, включая 103 с Mts в ЦЛУ и 24 ЛЛУ. Не было выявлено существенных различий между Mts в латеральные ЛУ на фоне ТХ и классическими случаями МПКЩЖ; на фоне ТХ наблюдалось значительное снижение риска Mts в ЦЛУ по сравнению со случаями с МПКЩЖ (35,7% против 72,4% соответственно, $P < 0,001$). Уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) > 140 МЕ/мл был установлен как наиболее чувствительный и специфичный уровень для прогнозирования МПКЩЖ на основе проведенного исследования. Антитела к АТ-ТПО, возраст, размер опухоли и мультифокальная форма опухоли продемонстрировали способность прогнозировать Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ с вероятностью 81,1% на основе многомерной модели. ТХ был связан с повышенной распространенностью мультифокальной опухоли с инвазией в капсулу железы. Напротив, на фоне ТХ снижение риска и метастазирования в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ и МПКЩЖ указывало на потенциальный защитный эффект. Мы обнаружили, что прогностическая модель применима для прогнозирования мультифокальности опухоли и метастазирования в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ.

Ключевые слова: тиреоидит Хашимото, мультифокальный папиллярный рак, папиллярная карцинома, центральная лимфаденэктомия, метастаз

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) быстро возросла в последние годы, и это заболевание поражает примерно от 5 до 15 на 100 000 человек. Примерно от 70% до 80% случаев РЩЖ являются ПКЩЖ [1,2], которые имеют относительно доброкачественное клиническое течение. Тиреоидит Хашимото (ТХ) — наиболее распространенная форма аутоиммунного заболевания щитовидной железы, и заболеваемость составляет примерно 2% от общей численности населения [3]. Взаимосвязь между ПКЩЖ и ТХ противоречива. В некоторых исследованиях сообщалось, что ТХ является фактором риска развития

ПКЩЖ, тогда как в других исследованиях данной зависимости не наблюдалось [4]. В различных исследованиях частота ПКЩЖ и ТХ колеблется от 9% до 58% [5]. В последнее время исследования изучали влияние ТХ на прогнозы пациентов с ПКЩЖ. Некоторые исследователи сообщали, что у пациентов с ПКЩЖ с лимфоцитарным тиреоидитом, как правило, наблюдается более низкая частота Mts в ЛУ, менее запущенное заболевание и лучшие прогнозы. Напротив, другие исследования продемонстрировали, что ПКЩЖ на фоне ТХ с большей вероятностью будет двусторонней и мультифокальной [6,7]. Мета-анализ показал, что ТХ присутствует у 26% пациентов с мультифокальным опухолевым поражением по сравнению с 21% больных с однофокальным

опухолевым поражением [6]. Интересно, что некоторые исследования продемонстрировали, что мультифокальные опухоли связаны с повышенной частотой Mts в ЦЛУ [8]; однако другие авторы не выявили различий между однофокальным и мультифокальным опухолевым поражением при ПКЩЖ [9]. В целом, связь метастазирования в ЛУ при МПКЩЖ на фоне ТХ до конца не изучена, хотя клинико-патологические факторы ПКЩЖ с ТХ исследовались, но прогностическое значение ТХ при МПКЩЖ остается неясным. Неизвестно, является ли сосуществование с ТХ у пациентов с ПКЩЖ и МПКЩЖ хорошим прогнозом или это просто совпадение обоих заболеваний. Поэтому разумно оценить влияние ТХ на метастазы в ЛУ у пациентов с ПКЩЖ и МПКЩЖ. Примечательно, что в большинстве предыдущих исследований оценивалась ПКЩЖ на фоне ТХ. Мы предполагаем, что наличие ТХ является лучшим прогнозом и может быть связано с меньшим риском метастазирования в центральную группу лимфатических узлов шеи.

Целью данного исследования была оценка клинико-патологических особенностей ПКЩЖ на фоне ТХ и без него с определением факторов риска при метастазировании в ЦЛУ при ПКЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный обзор базы данных Межтерриториального центра эндокринной хирургии г. Краснодара с анализом данных за 10-летний период с октября 2011 по октябрь 2021 года. Всем 763 пациентам с ПКЩЖ была выполнена тиреоидэктомия с двусторонней

Таблица 1. Пациенты для ретроспективного исследования.

Пациенты (n = 763)	
Средний возраст	43,98 ± 11,96 (15–79)
≥ 45, n (%)	362 (47,4%)
< 45, n (%)	401 (52,6%)
Пол, м/ж	185/578
Мультифокальная опухоль, n (%)	234 (30,7%)
ПКЩЖ на фоне ТХ, n (%)	277 (36,3%)
Инвазия в капсулу, n (%)	262 (34,3%)
Размер опухоли, см (вариация)	1,07 ± 0,75 (0,05–5,50)
Метастазы в ЦЛУ, n (%)	369 (48,4%)
Количество удаленных ЦЛУ, (вариация)	5,43 ± 5,03 (0–25)
Количество пораженных ЛУ при ЦЛЭ	1,53 ± 2,44 (0–16)
Метастазы в боковую поверхность шеи	53 (6,9%)
Количество удаленных боковых лимфоузлов (вариация)	16,58 ± 9,79 (1–58)
Количество метастатических лимфоузлов (вариация)	4,73 ± 5,37

центральной лимфаденэктомией шеи. Средний возраст составил 43,98 ± 11,96 года (15–79 лет). Были включены 277 пациентов с гистологически подтвержденным ТХ (36,3%) и 486 без ТХ (63,7%; табл. 1). Из 234 пациентов с МПКЩЖ у 129 наблюдался ТХ (55,1%) и у 105 пациентов ТХ отсутствовал (44,9%; рис 1).

Клиническая оценка всех пациентов включала анализы гормонов ЩЖ, проверку уровня сыровоточного тиреоглобулина и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ)

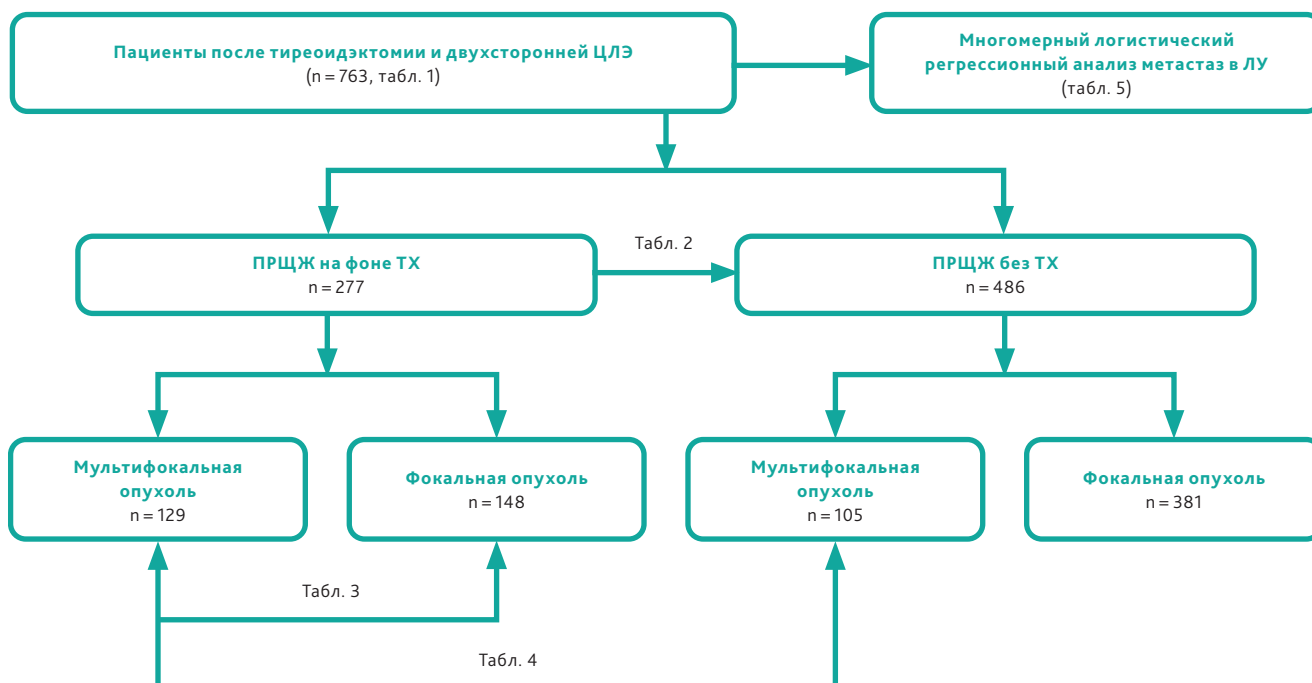


Рисунок 1. Блок-схема проекта исследования.

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

и компьютерную томографию (КТ) шеи, которые были выполнены до операции. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под УЗИ-контролем была выполнена 547 пациентам. Тиреоидэктомии выполнялись пациентам с высоким риском подозрения на злокачественность на основании результатов ТАБ ЩЖ и УЗИ. Тиреоидэктомией с двусторонней ЦЛЭ были выбраны на основе следующих факторов: наличие подозрения на рак щитовидной железы размером более 1 см с контрлатеральными узлами щитовидной железы или без них, подозрение на рак при наличии узлов ЩЖ размером менее 1 см с узлами в контрлатеральной доле размером более 0,5 см и мультифокальным опухолевыми ПРЩЖ или двусторонним ПРЩЖ. Пациенты с болезнью Грейвса были исключены. Боковые лимфодиссекции были выполнены у 66 пациентов после УЗИ, КТ шеи и ТАБ латеральных лимфатических узлов из-за потенциального метастазирования. Количественная оценка характеристик были использованы для изучения возможностей прогнозирования МПКЩЖ и Mts в ЦЛУ с использованием многомерной модели. Для выявления независимых прогностических предикторов ЦЛУ была проведена бинарная логистическая регрессия. Наконец, мы определили четыре переменные, то есть АТ-ТПО, возраст, размер опухоли на момент постановки диагноза и мультифокальность опухоли. Затем был проведен логистический регрессионный анализ многомерной модели с использованием 4-х переменных для вычисления вероятности прогнозирования. Количественная оценка характеристик была определена на основе данных из классификационной таблицы с использованием вероятности прогнозирования в диапазоне от 0 до 1. Прогностическая ценность созданной модели оценивалась путем вычисления площади кривой (ВПК).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные данные отображались в виде среднего значения \pm SD. Статистический анализ проводился с использованием критерия χ^2 , точного критерия Фишера и t -критерия, в зависимости от обстоятельств. Различия со значениями $P < 0,05$ были определены как статистически значимые. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 22.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс) для Windows. Размер выборки статистически определяли с использованием PASS 11.0 (NCSS, LLC).

СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО И БЕЗ НЕГО

В этом исследовании среди 763 пациентов ТХ диагностирован у 277 пациентов (36,3%) и отсутствовал у 486 (63,7%). Mts в ЦЛУ были гистологически подтвер-

ждены у 389 пациентов (48,4%), а Mts в ЛЛУ были у 53 пациентов (6,9%; табл. 1). Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с ТХ и без него составило 1:4,04 и 1:2,74 соответственно ($P = 0,033$). По сравнению с пациентами с ПКЩЖ без ТХ, пациенты с ПКЩЖ на фоне ТХ имели тенденцию к мультифокальному росту опухоли (46,6% против 21,6%, $P < 0,001$) и инвазией в капсулу узла (43,3% против 29,2%, $P < 0,001$). Однако не было статистически значимых различий в возрасте (< 45 против ≥ 45 лет, $P = 0,333$), размере опухоли (≤ 1 против > 1 см, $P = 0,238$) или уровнях ТТГ в сыворотке ($P = 0,068$). Кроме того, было оценено количество метастазов в ЦЛУ и ЛЛУ. Примерно у 37,2% (103/277) пациентов с ПКЩЖ с ТХ были найдены Mts в ЦЛУ, а у 54,7% (266/486) пациентов с ПКЩЖ без ТХ — Mts в ЛЛУ ($P < 0,001$). Не отмечены статистически значимые различия между Mts в ЛУ шеи ($P = 0,656$), количеством Mts в ЛЛУ ($P = 0,455$) или удаленными лимфатическими узлами ($P = 0,059$; табл. 2).

По сравнению с МПКЩЖ с ТХ (129 пациентов), однофокальный ПРЩЖ с ТХ (148 пациентов) был достоверно связан с количеством метастатических центральных лимфатических узлов ($P = 0,003$). Однако не было никакой разницы в центральной и латеральной группе лимфатических узлов ($P = 0,624$ и $P = 0,151$ соответственно; табл. 3). Мультифокальные папиллярные карциномы ЩЖ без АХ наблюдались у 105 пациентов. Напротив, метаста-

Таблица 2. Результаты корреляции между тиреоидитом Хашимото и клинико-патологическими переменными.

	ТХ (n = 277)	Без ТХ (n = 468)	P	
Пол м/ж	55/222	130/356	4,565	0,033
Возраст				
≥ 45	125 (45,1%)	237 (48,8%)	0,937	0,033
< 45	152 (54,9%)	249 (51,2%)		
Опухоль (размер, кол-во, %)				
< 1 см	170 (61,4%)	319 (65,6%)	1,395	0,238
≥ 1 см	107 (38,6%)	167 (34,4%)		
Мультифокальная опухоль, n (%)	129 (46,6%)	105 (21,6%)	51,719	$< 0,001$
Инвазия в капсулу, n (%)	120 (43,3%)	142 (29,2%)	15,57	$< 0,001$
ТТГ (ммоль/л)	2,95 \pm 8,54	2,20 \pm 3,35	t = 1,423	0,068
Кол-во удаленных ЦЛУ	5,81 \pm 5,16	5,22 \pm 4,94	t = 1,562	0,189
Кол-во удаленных метастатических ЦЛУ	1,87 \pm 3,14	1,34 \pm 1,91	t = 2,92	$< 0,001$
Метастазы в ЦЛУ, n (%)	103 (37,2%)	266 (54,7%)	21,76	$< 0,001$
Кол-во удаленных ЛЛУ	8,00 \pm 5,77	4,14 \pm 4,45	t = 2,27	0,059
Кол-во удаленных метастатических ЛЛУ	19,29 \pm 8,69	13,79 \pm 7,23	t = 2,516	0,455

Таблица 3. Сравнение метастазов в шейные лимфатические узлы папиллярного рака щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото при наличии мультифокальной опухоли.

ПРЩЖ с ТХ	Мульти- фокальная опухоль (n = 129)	Одно- фокальная опухоль (n = 148)	P	
Число удаленных ЦЛУ	5,85 ± 5,14	5,78 ± 5,20	t = 0,109	0,653
Число метастатических удаленных ЦЛУ	1,53 ± 2,85	2,17 ± 3,35	t = 1,683	0,003
Число ЦЛУ, n (%)	46 (35,7%)	57 (38,5%)	0,24	0,624
Число удаленных ЛЛУ	22,1 ± 13,67	17,1 ± 8,1	t = 1,211	0,159
Число метастатических ЛЛУ	8,14 ± 6,47	5,2 ± 5,5	t = 1,323	0,371
Число ЛЛУ, n (%)	13/14 (92,9%)	11/15 (73,3%)	2,06	0,151

Таблица 4. Сравнение метастазов в шейные лимфатические узлы мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы в зависимости от наличия тиреоидита Хашимото.

Метастазы МПРЩЖ	ТХ (n = 129)	Без ТХ (n = 105)	P	
Число удаленных ЦЛУ	5,85 ± 5,14	6,59 ± 5,53	t = -1,067	0,809
Число метастатических удаленных ЦЛУ	1,53 ± 2,85	2,01 ± 2,06	t = -1,429	0,014
Число ЦЛУ, n (%)	46 (35,7%)	76 (72,4%)	31,28	< 0,001
Число удаленных ЛЛУ	22,1 ± 13,67	12,5 ± 9,28	t = 1,915	0,422
Число метастатических ЛЛУ	8,14 ± 6,47	4,3 ± 7,45	t = 1,347	0,655
Число ЛЛУ, n (%)	13/14 (92,9%)	8/10 (80,0%)	0,872	0,350

зирование в ЦЛУ было отмечено у 46 (35,7%) пациентов с МПРЩЖ с ТХ и у 76 (72,4%) пациентов с МПРЩЖ без ТХ ($P < 0,001$). Никаких существенных различий метастазирования в боковые лимфоузлы не наблюдалось ($P = 0,350$). У 9 пациентов с подтвержденными метастазами в ЦЛУ вероятность наличия метастазирования в ЛЛУ была выше (100%) при МПРЩЖ с ТХ, чем у 7 пациентов без ТХ (77,8%; табл. 4).

Был проведен предоперационный многофакторный логистический регрессионный анализ, который включал пол, возраст, размер опухоли, инвазию в капсулу, наличие ТХ и наличие мультифокальной опухоли. использовался для оценки того, были ли эти факторы связаны с метастатическим поражением ЛУ при ПРЩЖ. Мы обнаружили, что возраст больше или равен 45 годам (отношение шансов (ОШ) = 2,050; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,504–2,793, $P < 0,001$), размер опухоли > 1 см (ОШ = 2,708; 95% ДИ 1,831–4,006, $P < 0,001$) и наличие ТХ (ОШ = 0,369; 95%

Таблица 5. Многомерный логистический регрессионный анализ переменных, связанных с метастазами в центральные и латеральные лимфатические узлы у всех пациентов.

Вариации	ОШ	95%ДИ	P
Метастазы в ЦЛУ			
Пол м/ж	1,413	0,987–2,022	0,059
Возраст ($\geq 45 / < 45$)	2,050	1,504–2,793	< 0,001
Размер опухоли (> 1 см/ ≤ 1 см)	2,708	1,831–4,006	< 0,001
Инвазия в капсулу (да/нет)	1,360	0,913–2,027	0,130
ТХ (да/нет)	0,369	0,261–0,521	< 0,001
Мультифокальная опухоль (да/нет)	1,020	0,978–1,065	0,340
Метастазы в ЛЛУ			
Пол м/ж	4,144	0,439–39,089	0,214
Возраст ($\geq 45 / < 45$)	3,209	0,819–12,576	0,094
Размер опухоли (> 1 см/ ≤ 1 см)	0,104	0,010–1,059	0,056
Инвазия в капсулу (да/нет)	7,539	0,913–62,269	0,061
ТХ (да/нет)	0,679	0,148–3,124	0,619
Мультифокальная опухоль (да/нет)	2,432	0,469–12,608	0,290

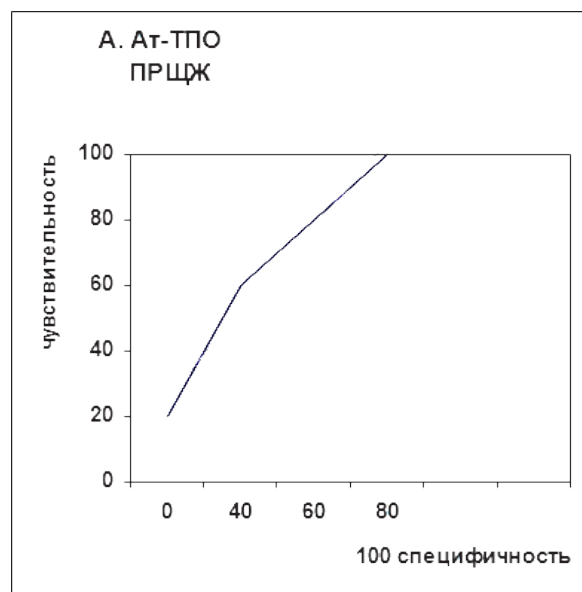
Таблица 6. Многофакторный логистический регрессионный анализ метастазирования в центральные лимфатические узлы у пациентов с мультифокальной папиллярной карциномой щитовидной железы.

Вариации	ОШ	ДИ	P
Пол м/ж	1,495	0,726–3,081	0,275
Возраст ($\geq 45 / < 45$)	1,608	0,908–2,849	0,103
Размер опухоли (> 1 см/ ≤ 1 см)	1,797	0,919–3,511	0,087
Инвазия в капсулу (да/нет)	1,526	0,779–2,991	0,218
ТХ (да/нет)	0,227	0,216–0,406	< 0,001

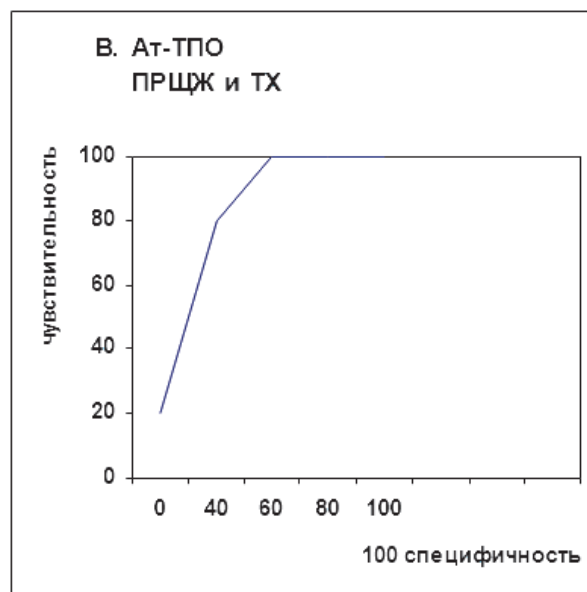
Таблица 7. Многомерный анализ переменных для прогнозирования метастазов в центральные лимфатические узлы у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото.

Вариации	ОШ	95%ДИ	P
АТ-ПО	0,998	0,997–0,999	< 0,001
Возраст	0,971	0,946–0,996	0,023
Размер опухоли	3,238	1,989–5,272	< 0,001
Мультифокальная опухоль (да/нет)	4,286	1,992–9,222	< 0,001

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

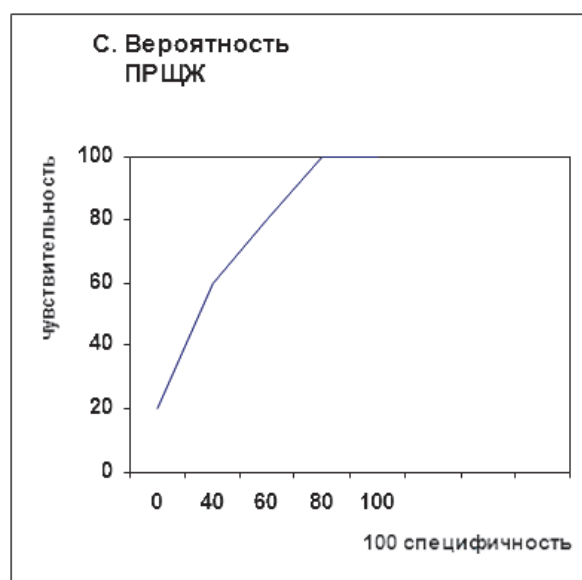


ВПК = 0,545
 SE = 0,0227
 z-stat = 1,959
 Чувствительность = 23,93
 Специфичность = 88,09
 Связан. критерии ≤ 14,6
 P = 0,0501
 95%ДИ: 0,508–0,580



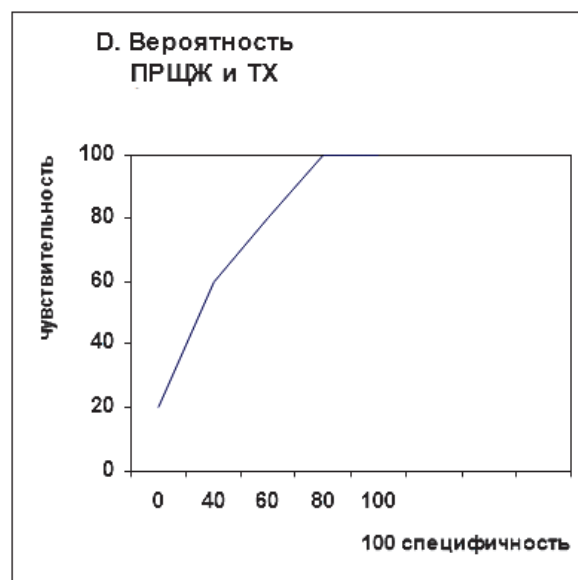
ВПК = 0,843
 SE = 0,0246
 z-stat = 13,945
 Чувствительность = 67,44
 Специфичность = 93,24
 Связан. критерии ≤ 140
 P < 0,0001
 95%ДИ: 0,795–0,884

Рисунок 2. Анализ характеристик антител к Ат-ТПО щитовидной железы для прогнозирования мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы (А, В).



ВПК = 0,734
 SE = 0,018
 z-statistic = 13,017
 Чувствительность = 63,49

ВПК = 0,811
 SE = 0,0278
 z-statistic = 11,200
 Чувствительность = 64,08



Специфичность = 72,84
 Связан. критерии > 0,513
 P < 0,0001
 95%ДИ: 0,701–0,765

Специфичность = 86,21
 Связан. критерии > 0,478
 P < 0,0001
 95%ДИ: 0,760–0,855

Рисунок 2а. Графики для прогнозирования метастазирования в ЦЛУ как у пациентов с ПРЩЖ, так и у пациентов с ПРЩЖ на фоне ТХ (С, Д).

ДИ, 0,261–0,521, $P < 0,001$) были отмечены как достоверно связанные с Mts поражением ЦЛУ при ПКЩЖ. Однако не было обнаружено ни одной переменной, которая была бы существенно связана с Mts в ЛЛУ (табл. 5). Затем мы исследовали факторы риска, связанные с Mts в ЦЛУ при МПРЩЖ. ТХ был значимым независимым фактором при Mts в ЦЛУ при МПРЩЖ, с ОШ = 0,227 (95% ДИ 0,126–0,406, $P < 0,001$; табл. 6). В работе использовались графики для прогнозирования и метастазирования мультифокальной опухоли (рис. 2 (А, В)). Значения ВПК и p , которые были рассчитаны для пациентов с ПКЩЖ и ПКЩЖ на фоне ТХ при доле мультифокальной опухоли, составили 54,5% ($P < 0,05$) и 84,3% ($P < 0,0001$) соответственно, что указывало на то, что значение АТ-ТПО может точно предсказать мультифокальную опухоль у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ. АТ-ТПО, возраст, размер опухоли и наличие мультифокальной опухоли были включены в многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 7). Мы создали многомерную модель для вычисления вероятности прогнозирования Mts в ЦЛУ. Также были получены и проанализированы графики рабочих характеристик для прогнозирования Mts в ЦЛУ как у пациентов с ПРЩЖ, так и у пациентов с ПРЩЖ на фоне ТХ (ВПК: 73,4% и 81,1% соответственно, $P < 0,0001$; рис. 2а (С, D)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тиреоидит Хашимото, также известный как хронический лимфоцитарный тиреоидит, был впервые описан Хакару Хашимото в 1912 году. ТХ — наиболее распространенная форма аутоиммунного заболевания щитовидной железы [10]. Заболеваемость ТХ составляет примерно от 0,3 до 1,5 случаев на 1000 человек в год [3]. Основные патологические отклонения включают лимфоцитарную инфильтрацию и оксифильные изменения, которые могут привести к фиброзным вариантам и атрофии паренхимы [11]. Широко распространено мнение, что ТХ связан с дисфункцией ЩЖ и развитием узлов в ЩЖ [12]. ПКЩЖ является еще одним из наиболее распространенных эндокринных злокачественных новообразований, и частота этого состояния быстро возросла в последние годы [13]. Взаимосвязь между ПКЩЖ и ТХ была впервые описана Дейли в 1955 году [14]. С тех пор многочисленные исследования были сосредоточены на этой связи, что по-прежнему остается спорным вопросом. В систематических обзорах литературы было обнаружено, что средняя распространенность ПКЩЖ у пациентов с ТХ составляет 1,2% в исследованиях ТАБ и 27,56% после тиреоидэктомии [15]. Напротив, при проведенном мета-анализе было показано, что сосуществование ТХ с ПКЩЖ встречалось чаще по сравнению с доброкачественными поражениями и другими карциномами щитовидной железы. Это открытие подразумевает, что ТХ действительно может быть фактором риска развития ПКЩЖ [6]. Хотя в некоторых клинических исследованиях сообщалось о положительной корреляции

между ТХ и ПКЩЖ, иммунологические механизмы этой связи остаются неизвестными.

Мультифокальность опухоли обычно присутствует у пациентов с ПКЩЖ, и распространенность колеблется от 18% до 87% [16]. Хотя для диагностики ПКЩЖ используются УЗИ высокого разрешения и ТАБ, некоторые небольшие очаги опухоли часто обнаруживаются после тиреоидэктомии [16]. Связь между Mts в ЛУ и МПКЩЖ остаются спорными. Некоторые исследования показали, что мультифокальная опухоль приводит к увеличению частоты к Mts в ЦЛУ [8], но другие исследования не обнаружили разницы между однофокальной и мультифокальной опухолью ПРЩЖ [9]. В настоящем исследовании мы обнаружили, что частота ТХ у пациентов с ПКЩЖ составила 36,3%, а у пациентов с МПКЩЖ частота ТХ составила 55,1%. Недавно исследования по этой теме аналогичным образом продемонстрировали, что распространенность ПКЩЖ у пациентов с ТХ составила $29,4\% \pm 58,3\%$ [17]. Частота ТХ была выше среди пациентов с МПКЩЖ по сравнению с пациентами с ПКЩЖ. Напротив, наше исследование показало, что МПРЩЖ встречается примерно в два раза чаще, чем ПКЩЖ у пациентов с ТХ, что позволяет предположить, что ТХ может предрасполагать развитие МПКЩЖ. Инвазия в капсулу железы отмечалась чаще, чем Mts ЦЛУ у ПКЩЖ с ТХ. Однако размеры опухоли, возраст на момент постановки диагноза и частота Mts в латеральные лимфатические узлы при ПКЩЖ на фоне ТХ и без него были одинаковыми. Наше исследование показало, что АТ-ТПО > 140 МЕ/мл предрасполагает возникновение МПРЩЖ; таким образом уделялось больше внимания мультифокальным опухолям при гистологически доказанном ТХ и ПКЩЖ во время операции. Хотя ПКЩЖ, как правило, является вялотекущим заболеванием с отличным прогнозом [20], важно снизить риск рецидива и послеоперационных осложнений. Определенные клинико-патологические особенности, такие как возраст на момент постановки диагноза, размер опухоли, экстраклеточная инвазия, Mts в ЛУ и отдаленные Mts, способны предположить риск рецидивов у пациентов после хирургического лечения [21–26]. В последнее время нет однозначных клинических исследований, которые показали бы, предрасполагает ли ТХ пациентов к рецидиву рака.

В нескольких статьях сообщалось, что наличие ТХ в ПРЩЖ связано с меньшим размером опухоли, меньшей инвазией опухоли, меньшей частотой Mts в ЛУ, менее выраженной стадией TNM и лучшим прогнозом [7, 27–29]. Напротив, в других исследованиях сообщалось, что ПКЩЖ на фоне ТХ, с большей вероятностью будут двусторонней и мультифокальной, приводящий к более высокой частоте Mts в ЛУ [30–32]. Мы заметили, что частота Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ была меньше, чем у пациентов без ТХ, и что разница была более значительной у пациентов с МПРЩЖ. Более того, не было статистически значимых различий в Mts в ЛЛУ. В многофакторном анализе было отмечено, что наличие ТХ было значительно связано с метастазированием в ЦЛУ у пациентов с МПРЩЖ, что указывало

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

на сложное взаимодействие метастазов в ЛУ при ПРЩЖ и ТХ. Мы использовали многомерную модель, которая включала АТ-ТПО, возраст, размер опухоли на момент постановки диагноза и мультифокальную опухоль. Чувствительность и специфичность Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ (значение вероятности: 0,513) составили 63,5% и 72,8% соответственно, а у пациентов с ПКЩЖ с ТХ (значение вероятности: 0,478) эти значения составили 64,1% и 84,2%. В последние годы взаимосвязь РЩЖ и ТХ вызвала большую озабоченность, но механизмы взаимосвязи между ними оставались неясными. На данный момент основным молекулярным открытием являются мутации онкогена BRAF (Raf-киназа В-типа) V600E и рекомбинация RET/PTC (перестроенная во время трансфекции) [33]. Хотя RET/PTC-индуцированная передача сигналов клетками ЩЖ опосредуется через путь MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа, [34]) было признано, что мутация BRAF является еще одной более вероятной причиной aberrантной активации [35]. Vozes A и соавт. [34] указали, что ТХ может быть активатором MAPK при развитии ПРЩЖ. Во многих исследованиях изучалась значительная связь мутации BRAF-V600E с Mts в ЛУ [37,38]. Некоторые исследования показали, что Mts в ЦЛУ сопровождалась высокой распространенностью мутации BRAF-V600E [39,40]. Связь мутации BRAF-V600E с ТХ при Mts в ЛУ пациентов с ПКЩЖ остается неизвестной. Кроме того, в других исследованиях сообщалось, что гены CST6 (цистатин Е/М) и CXCL14 (лиганд 14 хемокина (мотив С-Х-С)), которые имеют сильную корреляцию с мутацией BRAF-V600E, были связаны с Mts в ЦЛУ у пациентов с ПРЩЖ [41]. Тем не менее, до сих пор неизвестно, связаны ли эти гены и ТХ у пациентов с ПРЩЖ, является ли ТХ иммунным ответом на ПРЩЖ или просто случайным явлением. Элс и соавт. [40] постулировали несколько возможных патомеханизмов и сообщили, что карцинома щитовидной железы развивается несмотря на иммунные реакции или из-за них.

ТХ является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием ЩЖ и тиреоидоспецифический иммун-

ный ответ является одним из соответствующих патологических процессов. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали, что процесс иммунологического наблюдения за раком может уничтожать злокачественные клетки. Инфильтрация CD4 + , CD8 + и Th17-клеток играет важную роль в механизмах иммунного ответа при ПКЩЖ и приводит к снижению иммунного ответа, что приводит к благоприятному прогнозу [41]. Хотя в нескольких опубликованных исследованиях оценивалась связь между Mts в ЦЛУ у пациентов с ПКЩЖ и ТХ, мы подтверждаем выводы о том, что у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ отмечается низкая вероятность метастазирования в ЦЛУ. Наше исследование анализировалось с Mts в ЦЛУ у пациентов с МПРЩЖ, а также с влиянием ТХ на метастазирование в ЦЛУ у пациентов с МПРЩЖ. Мы также указали, что значение АТ-ТПО может предсказывать мультифокальные опухоли у пациентов с ПКЩЖ на фоне ТХ и оценили возможность прогнозирования метастазов в ЦЛУ. Кроме того, эта модель была применена в клинической практике. Тем не менее, наше исследование имело несколько ограничений.

Во-первых, наше исследование было ретроспективным и проводилось в одном центре. Многоцентровое проспективное исследование будет более полезным для оценки ТХ и Mts в ЦЛУ. Во-вторых, необходимы дополнительные исследования механизма молекулярной биологии для объяснения корреляций, наблюдаемых в будущем. Наконец, мы указали, что ТХ снижал риск Mts в ЦЛУ у пациентов с МПРЩЖ, а также улучшал прогноз у пациентов с ПКЩЖ с Mts в ЦЛУ [7]. Остается неизвестным, оказывает ли подобное влияние на пациентов с МПРЩЖ с метастазами в ЦЛУ. В заключение, наши результаты представляют собой последовательный анализ взаимосвязи между ТХ и ПРЩЖ, продемонстрировавший, что ТХ может влиять на Mts в ЛЛУ и взаимосвязан с мультифокальной опухолью, тем самым снижая риск метастазирования в ЦЛУ даже у пациентов с МПРЩЖ, что указывало на потенциальный защитный эффект.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Евгений В. Рябченко, к. м. н., заведующий хирургическим отделением № 2, «Межтерриториальный центр эндокринной хирургии» ГБУЗ «Краснодарская краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, доцент кафедры хирургии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, e-mail: rev7512@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-18-27

For citation: E. V. Ryabchenko. Metastases to lymph nodes from monofocal and multifocal papillary thyroid malignant tumors in patients with autoimmune thyroiditis. *Malignant Tumors*, 2023 (vol. 13), # 4, p. 18–27 (In Russ.).

METASTASES TO LYMPH NODES FROM MONOFOCAL AND MULTIFOCAL PAPILLARY THYROID MALIGNANT TUMORS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

E. V. Ryabchenko

Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The aim of this work was to study the risk factors for metastasis to the central and lateral neck lymph nodes in papillary thyroid carcinoma (PTC) and multifocal papillary thyroid carcinoma (MPCT), especially in patients with Hashimoto's thyroiditis (TH).

Methods: A retrospective analysis of 763 patients after thyroidectomy with bilateral central lymphadenectomy (CLE) was performed at the interterritorial Center for Endocrine Surgery in Krasnodar during the period from October 2011 to October 2021. All patients had official histological diagnoses of TH. To identify risk factors for metastasis (Mts) to the lymph nodes of the neck, a multifactorial logistic regression analysis was performed.

Results: In our study, 277 patients with SCLC and TC showed relatively low rates of Mts to the central lymph nodes (CLU) compared with patients with SCLC without TC (37.2% vs. 54.7%, $P < 0.001$). There were no statistically significant differences in Mts in lateral lymph nodes (LLN) ($P = 0.656$). Mts in the neck lymph nodes (LN) were histologically confirmed in 127 (45.8%) patients with PCT and TC, including 103 with Mts in the central nervous system and 24 LLN. There were no significant differences between Mts in lateral LN in case of TH and classic cases of MPCT; against the background of TH, there was a significant decrease in the risk of Mts in the CLN compared to cases with MPCT (35.7% vs. 72.4%, respectively, $P < 0.001$). In a multivariate analysis, TH was identified as an independent factor facilitating the course after lymphadenectomy to the central zone of all patients with PCT (odds ratio 0.369; 95% confidence interval (CI) 0.261–0.521; $P < 0.001$) and in patients with MPCT (odds ratio 0.227; 95% CI 0.126–0.406; $P < 0.001$). The level of antibodies to thyroid peroxidase (AT-TPO) > 140 IU/ml was established as the most sensitive and specific level for predicting MPCT based on the study. Antibodies to AT-TPO, age, tumor size, and multifocal tumor shape demonstrated the ability to predict Mts in the central nervous system in patients with PCT on the background of TC with a probability of 81.1% based on a multidimensional model. TH was associated with an increased prevalence of multifocal tumor with invasion of the gland capsule.

Conclusions: TH detection demonstrated the reduced risk of metastases to the CLN in patients with PCT and MPCT and indicated a potential protective effect. We found that the prognostic model is applicable for predicting a multifocal tumor and metastasis to the central nervous system in patients with PCT and TH.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, multifocal papillary cancer, papillary carcinoma, central lymphadenectomy, metastasis

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Evgeny V. Ryabchenko, MD, PhD, Head of the Surgical Department No. 2 of the "Interterritorial Center for Endocrine Surgery", Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Associate Professor of the Department of Surgery Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: rev7512@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cooper DS, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N Differentiated Thyroid C. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167–1214.

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

2. Kwak JY, Kim EK, Kim JK, et al. Dual priming oligonucleotide-based multiplex PCR analysis for detection of BRAFV600E mutation in FNAB samples of thyroid nodules in BRAFV600E mutation-prevalent area. *Head Neck* 2010; 32:490–498.
3. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol* 2012; 19:181–186.
4. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98:474–482.
5. Fugazzola L, Colombo C, Perrino M, et al. Papillary thyroid carcinoma and inflammation. *Frontiers Endocrinol* 2011; 2:88.
6. Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:343–349.
7. Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2009; 71:581–586.]
8. Liu Y, Lv HJ, Zhang SQ, Shi BY, Sun YS. The Impact of Coexistent Hashimoto's Thyroiditis on Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol* (2021) 12:772071:772071. doi: 10.3389/fendo.2021.772071
9. Schindler AM, van Melle G, Evequoz B, et al. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1991; 68:324–330.
10. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid* 2010; 20:601–606.
11. Bircan HY, Koc B, Akarsu C, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a prognostic factor for thyroid papillary microcarcinoma? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18:1910–1915.
12. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005; 71:874–878.]
13. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015; 47:127–141.
14. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 1955; 70:291–297.
15. Jayaprakash K, Kishanprasad H, Hegde P, et al. Hashimoto's thyroiditis with coexistent papillary carcinoma and non-Hodgkin lymphoma-thyroid. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4:268–270.
16. Mazeh H, Samet Y, Hochstein D, et al. Multifocality in well-differentiated thyroid carcinomas calls for total thyroidectomy. *Am J Surg* 2011; 201:770–775.
17. Zhang Y, Dai J, Wu T, et al. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:1021–1026.
18. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2015; 27:15–20.
19. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, et al. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005; 71:731–734.
20. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg* 2011; 254:653–660.
21. Vrachimis A, Gerss J, Stoyke M, et al. No significant difference in the prognostic value of the 5th and 7th editions of AJCC staging for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014; 80:911–917.
22. Kim KJ, Kim SM, Lee YS, et al. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:125–131.
23. Hyun SM, Song HY, Kim SY, et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:591–596.
24. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012; 22:1144–1152.
25. Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yuksel O, et al. Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. *Adv Ther* 2007; 24:510–516.
26. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 2008; 150:49–52.
27. Jin S, Sugitani I. Narrative Review of Management of Thyroid Surgery Complications. *Gland Surg* (2021) 10 (3):1135–46. doi: 10.21037/gs-20-859

28. Consorti F, Loponte M, Milazzo F, et al. Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur Surg Res* 2010; 45:333–337.
29. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, et al. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001; 25:632–637.
30. Kim HS, Choi YJ, Yun JS. Features of papillary thyroid microcarcinoma in the presence and absence of lymphocytic thyroiditis. *Endocr Pathol* 2010; 21:149–153.
31. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007; 28:742–762.
32. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007; 148:936–941.]
33. Melillo RM, Castellone MD, Guarino V, et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells. *J Clin Invest* 2005; 115:1068–1081.
34. Bozec A, Lassalle S, Hofman V, et al. The thyroid gland: a crossroad in inflammation-induced carcinoma? An ongoing debate with new therapeutic potential. *Curr Med Chem* 2010; 17:3449–3461.
35. Zeng RC, Jin LP, Chen ED, et al. Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF mutation status in papillary thyroid cancer. *Head Neck* 2015.
36. Jin L, Sebo TJ, Nakamura N, et al. BRAF mutation analysis in fine needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid. *Diagn Mol Pathol* 2006; 15:136–143.
37. Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246:466–470.
38. Jiang LH, Yin KX, Wen QL, Chen C, Tan Z. Predictive Risk-Scoring Model for Central Lymph Node Metastasis and Predictors of Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma. *Sci Rep* (2020) 10 (1):710. doi: 10.1038/s41598-019-55991-1
39. Oler G, Camacho CP, Hojaij FC, et al. Gene expression profiling of papillary thyroid carcinoma identifies transcripts correlated with BRAF mutational status and lymph node metastasis. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4735–4742.
40. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metabol* 2014; 25:656–664.
41. Cunha LL, Morari EC, Guihen AC, et al. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2012; 77:918–925.