

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-15-19

**Цитирование:** Козловска А., Топузов Э.Э., Рачинский С.В. Выявление факторов риска регионарного метастазирования дифференцированного рака щитовидной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3), 15–19

## ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Козловска<sup>1</sup>, Э.Э. Топузов<sup>1,2</sup>, С.В. Рачинский<sup>1</sup>

1. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

2. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

**Аннотация:** Трудность диагностики регионарных метастазов, особенно при поражении центрального уровня шеи, представляет основную проблему выбора объема хирургического вмешательства у пациентов с диагнозом дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ). Частота регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы шеи составляет в среднем 60%. В статье описан процесс поиска 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 папиллярного РЩЖ I–III стадии T1–4aN0–1bM0, которым было проведено хирургическое лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России в период с 2018 по 2019 гг. Согласно полученным в результате исследования данным выявлена связь регионарного метастазирования с интратиреоидной сосудистой инвазией первичной опухоли ( $p < 0,05$ ), тогда как многофокусность, экстратиреоидное распространение и наличие BRAF-мутации данной корреляции не продемонстрировали ( $p > 0,05$ ). После выполненного хирургического лечения у пациентов с дифференцированным РЩЖ при оценке послеоперационного гистологического материала следует акцентировать внимание на наличии интратиреоидной сосудистой инвазии первичной опухоли и при её обнаружении расширять объём лечения и выполнять завершающую тиреоидэктомию с лимфодиссекцией и последующей радиойодтерапией.

**Ключевые слова:** высокодифференцированный рак щитовидной железы, региональное метастазирование, лимфодиссекция, мутация гена BRAF, мультифокальность, экстратиреоидное распространение, эндовазкулярная инвазия.

Как и другие первичные злокачественные новообразования головы и шеи, рак щитовидной железы (РЩЖ) имеет постоянный характер распространения в шейные лимфатические узлы (ЛУ). Центральный уровень шеи (уровни VI и VII) поражается первым, за которым следует распространение в боковые отделы шеи (II–V) уровни и уже за ними — контралатеральная сторона. Очень редко происходит вовлечение ЛУ подподбородочной или подчелюстной областей (уровень I) [1]. «Прыгающие» метастазы в латеральные ЛУ при отсутствии поражения центрального уровня шеи выявляются до 20% случаев [2].

Трудность диагностики регионарных метастазов, особенно поражения центрального уровня шеи [3], представляет основную проблему выбора объема хирургического вмешательства у пациентов с дифференцированным РЩЖ. Частота регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы шеи составляет в среднем 60% [4,5] в зависимости от размера опухоли, возраста, пола и местного распространения.

Существующие методы дооперационной диагностики метастатических лимфатических узлов центральной и боковой групп шеи обладают низкой чувствительностью. Ультразвуковое исследование играет важную роль в обследовании

пациентов с диагнозом РЩЖ, как неизвазивное, быстрое и легко воспроизводимое исследование, благодаря широкой доступности высокочастотных линейных датчиков. Но лимфатические узлы центрального уровня шеи более трудно визуализировать при ультразвуковом исследовании в сравнении с лимфатическими узлами бокового отдела шеи из-за их близости к щитовидной железе и заполненной воздухом трахее. Чувствительность УЗИ для выявления лимфатических узлов бокового отдела шеи составляет 79% по сравнению с 26% центрального уровня [6].

Положительная роль терапевтической центральной лимфодиссекции (ЦЛД) при cN1 хорошо известна, в то время как выполнение профилактической лимфодиссекции у больных дифференцированным РЩЖ при отсутствии клинических проявлений метастазирования является противоречивым [7]. Многие пациенты имеют cN0, когда центральные лимфатические узлы не изменены при предоперационной визуализации или во время интраоперационного осмотра. Несмотря на то, что опытный хирург может выполнить ЦЛД без осложнений, польза для отдельного пациента зависит от значимости полученной в результате такого лечения информации.

**Собственные исследования. Вопросы онкохирургии**

J. Nixon и соавторы включили в свое исследование 1798 пациентов, которые получили первичное лечение папиллярного РЩЖ с 1986 по 2010 год в объеме тиреоидэктомии в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, и выявили, что 5-летние показатели онко-специфической и безрецидивной выживаемости в этой группе были 100% и 96,6%, соответственно. Только у 12 пациентов возник рецидив в ЛУ центрального уровня шеи (менее 1%). Следует отметить, что профилактическая ЦЛД хирургами данного центра не практикуется, а выполняется терапевтическая ЦЛД в случае верификации метастазов центрального уровня шеи в результате срочного исследования замороженных срезов подозрительных ЛУ [8].

Nabhan и Ringel также не рекомендуют рутинную профилактическую шейную лимфодиссекцию, за исключением случаев медуллярного рака щитовидной железы и/или более крупных опухолей с подозрением на локальную инвазию или опухолей с плохой дифференцировкой [9].

Существуют и сторонники профилактической ЦЛД. Кропотов и соавторы в своем исследовании пришли к выводу, что клиническое течение папиллярного РЩЖ характеризуется высоким процентом регионарного метастазирования в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи (41,5%), что приводит к необходимости выполнения тиреоидэктомии вместе с центральной ипсилатеральной лимфодиссекцией, не увеличивая частоту послеоперационных осложнений и развитием гипопаратиреоза только в 7,7% случаев [10].

В последние годы расширяются знания о геномных характеристиках рака щитовидной железы. Однако в настоящее время эти характеристики пока не влияют на рутинное ведение пациентов [11]. Возможно, молекулярная оценка мутации BRAF V600E поможет более селективно подойти к выполнению ЦЛД, более агрессивному хирургическому лечению, для улучшения результатов лечения больных дифференцированным РЩЖ. Исследование Полякова и соавторов показало, что мутация BRAF у пациентов с диагнозом папиллярный РЩЖ связана с инвазией опухоли в капсулу щитовидной железы, в результате чего авторы пришли к выводу, что наличие мутации BRAF V600E при папиллярном РЩЖ является необходимым фактором при планировании объема хирургического лечения в сторону его расширения. [12].

В исследование Bao-Ding Chen и соавт. было включено 182 пациента с диагнозом папиллярный РЩЖ, у которых размер первичной опухоли согласно данным дооперационного УЗИ был < 10 мм, была проведена тиреоидэктомия с плановой профилактической ЦЛД. В результате было выявлено несколько независимых прогностических факторов регионарного метастазирования у пациентов с cN0 папиллярным РЩЖ, таких как размер опухоли > 7 мм, выраженную гипозоногенность, мультифокальность и наличие мутации BRAFV600E. Данные факторы были предложены Bao-Ding Chen и соавторами хирургам для более точной оценки метастатического поражения ЛУ шеи у пациентов

с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы и проведения индивидуализированной профилактической ЦЛД [13].

Другие авторы пришли к выводу, что мутация BRAF не является плохим прогностическим фактором и не связана с неблагоприятным исходом, поэтому роль предоперационного молекулярного анализа ограничена улучшением диагностики при неопределенном цитологическом результате и все еще является спорной в отношении определения объема хирургического вмешательства и послеоперационного адъювантного лечения РЩЖ [14].

Именно поэтому целью нашего исследования стало выявление прогностических факторов регионарного метастазирования для определения необходимости проведения центральной и боковой лимфодиссекции у пациентов с дифференцированным РЩЖ и улучшения результатов лечения пациентов данной группы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 23 пациента с морфологическим диагнозом папиллярный РЩЖ I–III стадии T1–4aN0–1bM0, которым было проведено хирургическое лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологической диспансер» Минздрава России в период с 2018 по 2019 гг. Возраст пациентов варьировал от 23 до 71 лет, 19 из них (83%) были женщины, 4 (17%) пациента — мужчины. Пациентам выполнялось хирургическое вмешательство в объеме: гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия с центральной и/или боковой лимфодиссекцией в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению высокодифференцированного РЩЖ у взрослых от 2017 года, в последующем выполнялось патоморфологическое 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 группу составили пациенты с N0, 2 — пациенты с верифицированными региональными метастазами. У 12 (52%) пациентов выполнена шейная лимфодиссекция по показаниям.

## РЕЗУЛЬТАТЫ.

В первую группу пациентов вошли только женщины, во второй группе женщины составили 43% от общего числа, мужчины — 57%. Распределение пациентов по возрасту (>55 и <55 лет) в обеих группах было примерно одинаковым. При патоморфологическом исследовании выявлен мультифокальный характер роста РЩЖ (рис. 1) у 25% больных из 1 группы и у 43% — из 2 группы. Экстратиреоидное распространение (рис. 2) выявлено у 19% пациентов из 1 группы и 43% из 2 группы, следует отметить что только у одного пациента из 2 группы имелось массивное экстратиреоидное распространение

первичной опухоли с инвазией в грушевидный синус, во всех остальных случаях экстра tireоидное распространение было малым. Интратиреоидная сосудистая инвазия обнаружена у 25 (86%) больных. В результате выполненного молекулярно-генетического исследования операционного материала на предмет наличия мутации V600E в 600 кодоне гена BRAF у 50% пациентов в 1 группе и 57% во 2 группе выявлена BRAF мутация (табл. 1).

**Таблица 1. Результаты проведенного исследования**

Характеристика	1 группа	2 группа
Количество пациентов	16	7
Возраст, лет:		
> 55	56%	43%
< 55	44%	57%
Пол:		
мужской	–	43%
женский	100%	57%
Многофокусность	25%	43%
Экстратиреоидное распространение	19%	43%
Интратиреоидная сосудистая инвазия	25%	86%
Наличие BRAF-мутации	50%	57%

Выявлена связь регионарного метастазирования с интратиреоидной сосудистой инвазией первичной опухоли ( $p < 0,05$ ), тогда как мультифокальность, экстра tireоидное распространение и наличие BRAF-мутации данной корреляции не продемонстрировали ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

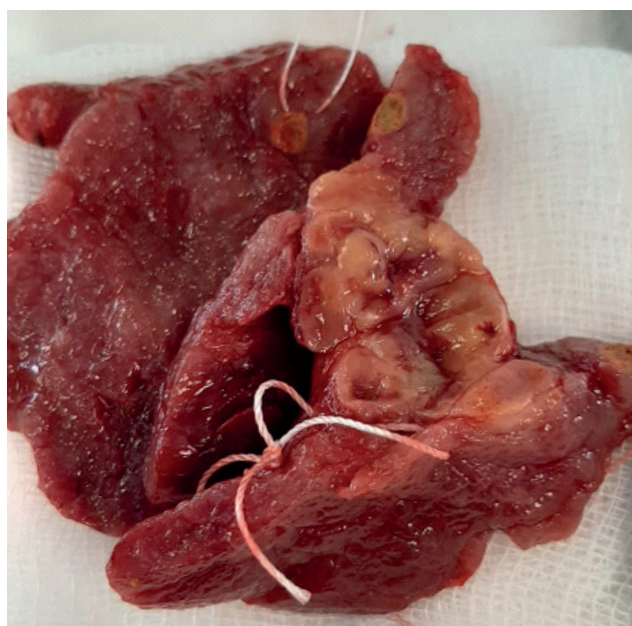
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате нашего исследования совершен поиск прогностических факторов регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ, выявлена взаимосвязь интратиреоидной сосудистой инвазии первичной опухоли с метастазированием в шейные ЛУ ( $p < 0,05$ ). После выполненного хирургического лечения у пациентов с дифференцированным РЩЖ при оценке послеоперационного гистологического материала, следует акцентировать внимание на наличии интратиреоидной сосудистой инвазии и при её обнаружении выполнять завершающую тиреоидэктомию с ЦЛД и последующей радиойодтерапией.

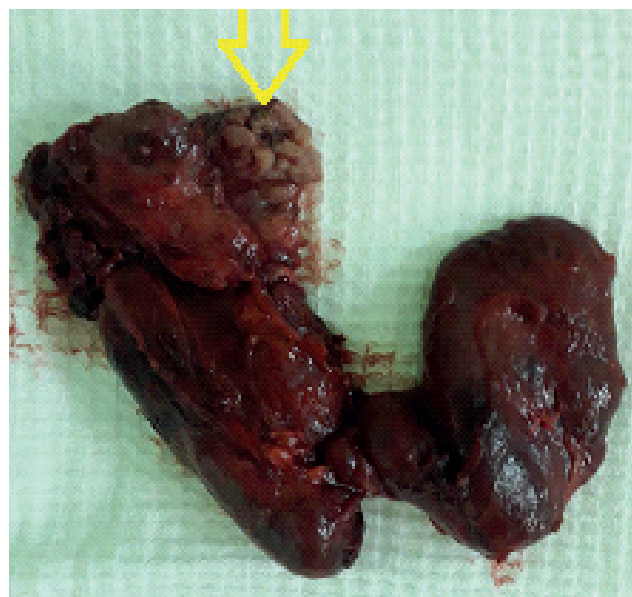
Необходимы дальнейшие исследования для поиска прогностических факторов регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ и разработка более персонализированной стратегии ведения данной группы пациентов, адаптированной к риску вторичного поражения лимфатических узлов шеи.

**Таблица 2. Результаты проведенного исследования (продолжение)**

Прогностический фактор	1 группа (N0)	2 группа (N+)	p
Мультифокальность	25%	43%	$> 0,05$
Экстратиреоидное распространение	19%	43%	$> 0,05$
Интратиреоидная сосудистая инвазия	25%	86%	$< 0,05$
Наличие BRAF-мутации	50%	57%	$> 0,05$



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



**Рисунок 2. Большое экстра tireоидное распространение опухоли.**

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Анастасия Козловска**, аспирант кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опделя, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: anastasija.kozlovskaja@gmail.com

**Эльдар Э. Топузов**, д. м. н. профессор, заведующий кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опделя, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный врач СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: eltop@inbox.ru

**Станислав В. Рачинский**, доцент кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опделя, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: stasnalench@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-15-19

For citation: Kozlovskaja A., Topuzov E. E., Rachinsky S. V. Identification of risk factors of regional metastasis of differentiated thyroid cancer. Malignant Tumours. 2020; 10 (3), 15–19 (In Russ.)

## IDENTIFICATION OF RISK FACTORS FOR REGIONAL METASTASES OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

A. Kozlovskaja<sup>1</sup>, E. E. Topuzov<sup>1,2</sup>, S. V. Rachinsky<sup>1</sup>

1. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

2. City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia

**Annotation:** Diagnostic difficulties of regional metastases, especially lesion of the central neck, is the main problem with choosing the type of surgical intervention for patients with differentiated thyroid cancer diagnosis. The frequency of differentiated thyroid cancer regional metastasis to the neck lymph nodes is about 60%. This article includes the search and identification of risk factors of differentiated thyroid cancer regional metastases, as well as a review of the literature on this problem. We have analyzed the results of surgical treatment of patients with papillary thyroid cancer of Stage I–III (T1–4aN0–1bM0) who underwent surgical treatment at the St. Petersburg State Healthcare Institution «City Clinical Oncology Center» in 2018–2019. As a result of the study, the data revealed a relationship between regional metastases and intrathyroid vascular invasion of the primary tumor ( $p < 0.05$ ), while multifocality, extrathyroid extension and the incidence of BRAF mutation have not demonstrated this correlation ( $p > 0.05$ ). After the surgical treatment we should focus on the presence of vascular invasion and, if it is detected, perform final thyroidectomy and central lymph node dissection with subsequent radioiodine therapy.

**Key words:** highly differentiated thyroid cancer, regional metastasis, lymph node dissection, BRAF gene mutation, multifocality, extrathyroid extension, endovascular invasion.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia Kozlovskaja**, post-graduate student of the Department of Hospital Surgery named after V. A. Oappel, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, e-mail: anastasija.kozlovskaja@gmail.com

**Eldar E. Topuzov**, MD, PhD, DSc, Prof, Head of the Department of Hospital Surgery named after V. A. Oappel, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Physician-in-Chief City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia, e-mail: eltop@inbox.ru

**Stanislav V. Rachinsky**, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after V. A. Oappel, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, e-mail: stasnalench@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Selective Modified Radical Neck Dissection for Papillary Thyroid Cancer — Is Level I, II and V Dissection Always Necessary? / Caron, N. R., Tan, Y. Y., Ogilvie, J. B. [и др.] // World Journal of Surgery.— 2006.— Vol. 30 (5) — P. 833–840. doi:10.1007/s00268-005-0358-5
2. Machens A. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment / Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H. // Arch. Surg.— 2004.— Vol. 139 (1) — P. 43–45. doi: 10.1001/archsurg.139.1.43.

3. Shirley, Lawrence A. The role of central neck lymph node dissection in the management of papillary thyroid cancer / Lawrence A. Shirley, Natalie B. Jones, John E. Phay // *Frontiers in Oncology*.— 2017.— Vol. 7 — P. 122. doi: 10.3389/fonc.2017.00122
4. Han L. 2108 Cases of Thyroid Cancer: Cervical Lymph Node Dissection or Not / Han L, Wu Z, Li W. // *Research Square*.— 2019. DOI: 10.21203/rs.3.rs-133510/v1. URL: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-133510/v1/d7e44c0d-f76c-4d43-b20c-6662b6d166d9.pdf>
5. Константинова Н. Н. Сравнительная частота регионарного метастазирования высокодифференцированного рака щитовидной железы / Константинова Н. Н., Евменова Т. Д., Дроздова Д. Э. // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2014. № 173 (5). С. 44–47. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-5-44-47>
6. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients / Lesnik D, Cunnane M, Zurakowski D et al. // *Head Neck*.— 2014.— Vol. 36 (2) — P. 191–202. doi: 10.1002/hed.23277. Epub 2013 Apr 2.
7. Wang1, Laura Y. Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management / Laura Y Wang1, Ian Ganly // *Future Oncology*.— 2016.— Vol. 12, № 7 — P. 981–994.
8. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection / I. J. Nixon1, L. Y. Wang1, I. Ganly1 [и др.] // *Br J Surg*.— 2016.— Vol. 103 (3).— P. 218–225. doi:10.1002/bjs.10036.
9. Nabhan, Fadi. Thyroid Nodules and Cancer Management Guidelines: Comparisons and Controversies / Fadi Nabhan, Matthew D. Ringel // *Endocr Relat Cancer*.— 2017.— Vol. 24 (2) — P. 13 — R26. doi:10.1530/ERC-16-0432.
10. Центральная шейная лимфодиссекция при хирургическом лечении папиллярного рака щитовидной железы / Кропотов М. А., Гривачев Е. А., Яковлева А. П. [и др.] // *Злокачественные опухоли*.— 2019 — № 2 — Т. 9 — С. 27–34. DOI: 10.18027/222450572019922734
11. Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management / Laura Y Wang1, Ian Ganly / *Future Oncol*.— 2016—12 (7) — p. 981–994. doi: 10.2217/fon.16.10.
12. Влияние статуса гена BRAF на выбор тактики хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы / А. П. Поляков, Н. Н. Волченко, Е. Н. Славнова [и др.] // *Опухоли головы и шеи*.— 2016.— № 4 — Т. 6 — С. 45–48. doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-4-45-48
13. A multivariable model of BRAFV600E and ultrasonographic features for predicting the risk of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma / Bao-Ding Chen, Zheng Zhang, Ke-Ke Wang et al. // *Cancer Management and Research*.— 2019.— Vol. 11 — P. 7211–7217. doi: 10.2147/CMAR.S199921.
14. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer / Xing M. // *Mol Cell Endocrinol*.— 2010.— Vol. 321 — P. 86–93. doi: 10.1016/j.mce.2009.10.012.
15. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma / Debora L S Danilovic, Erika U Lima1, Regina B Domingues [и др.] // *European Journal of Endocrinology*.— 2014.— Vol. 170, № 4.— P. 619–625. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0944>