

Оригинальное исследование | Original study

Оптимизация хирургической тактики лечения BRAF-положительного папиллярного рака щитовидной железы

© *М.Е. Борискова, У.В. Фарафонова*, П.А. Панкова, М.А. Быков, Э.А. Рамазанова*

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) имеет благоприятное течение и низкие показатели смертности. Однако, по данным статистики, сохраняется неуклонный рост заболеваемости и смертности, особенно в группе пациентов высокого риска. BRAF-мутация является маркером агрессивного течения ПРЩЖ.

Цель. Изучение взаимосвязи объема хирургического лечения и срока безрецидивной выживаемости пациентов с BRAF-положительным папиллярным раком щитовидной железы.

Методы. Исследование носит проспективный характер. В исследование были включены 80 пациентов с BRAF-положительным ПРЩЖ, оперированных на базе кафедры общей хирургии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова с 2009 по 2016 г. Хирургическая тактика определялась существующими клиническими рекомендациями, однако с 2010 г. пациентам с BRAF-положительным ПРЩЖ предлагалось выполнение тиреоидэктомии (ТЭ) с центральной лимфодиссекцией (ЦЛД). BRAF-статус определялся методом ПЦР в материале тонкоигольной аспирационной биопсии.

Результаты. Рецидив в срок наблюдения до 60 мес выявлен у 7 из 18 пациентов, оперированных в объеме геми/ТЭ. Среди же 62 пациентов группы ТЭ и ЦЛД рецидив выявлен лишь в 3 случаях. Среднее время рецидива также отличалось значительно, и рецидив в группе пациентов, перенесших геми/ТЭ без ЦЛД, выявляется раньше (53 и 59,61 мес). Также получены данные, что при BRAF-положительном статусе опухоли вне зависимости от стадии Т выполнение органосохраняющих операций без ЦЛД уступает по результатам предложенному хирургическому подходу.

Заключение. При наличии BRAF-положительной папиллярной карциномы показано выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, BRAF-мутация, тиреоидэктомия, центральная лимфодиссекция.

Surgical tactics optimization for treatment of BRAF positive papillary thyroid cancer

© *Marina E. Boriskova, Ulyana V. Farafonova*, Polina A. Pankova, Mihail A. Bikov, Elmira A. Ramazanova*

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Background. Papillary thyroid cancer (PTC) has a favorable course and low mortality rates. However, the incidence of morbidity and mortality continues to increase, especially in the high-risk group. BRAF mutation is a marker of the PTC aggressive course.

Aims. To study the relationship between surgical treatment tactics and the BRAF positive PTC prognosis.

Materials and methods. Our prospective study included 80 patients with BRAF positive PTC, operated from 2009 to 2016 y. Surgical tactics were determined by existing clinical guidelines. To the patients with BRAF positive thyroid cancer it is proposed to perform thyroidectomy with central compartment lymph node dissection. BRAF status was determined by the PCR method in fine needle aspiration biopsy material (FNAB).

Results. Recurrence was detected in 7 of the 18 patients of the hemi/thyroidectomy group. Among 62 patients from the group of thyroidectomy with central compartment lymph node dissection recurrence was detected only in 3 cases. The mean recurrence time also differed significantly, and in the group of patients with (hemi)thyroidectomy without central compartment lymph node dissection is detected earlier (53 months and 59.61 months). Also, organ-preserving operations without central compartment lymph node dissection in BRAF positive tumor has worse result, regardless of T stage.

Conclusions. In the presence of BRAF-positive PTC thyroidectomy with central compartment lymph node dissection is indicated.

Key words: papillary thyroid cancer, BRAF mutation, thyroidectomy, central compartment lymph node dissection.

Обоснование

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является одним из самых благоприятных по течению злокачественных новообразований. Современная тенденция онкотиреологии предполагает более сдержанный подход при решении вопроса об объеме оперативного лечения, что нашло свое отражение в клинических рекомендациях Американской тиреологической ассоциации 2015 г. [1] и Российских клинических рекомендациях 2016 г. [2]. Также в классификации TNM 8-го пересмотра внедрен ряд изменений в стадировании высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) [3]. Отличия TNM-классификации 7-го и 8-го пересмотра следующие: повышен возрастной критерий при стадировании с 45 до 55 лет; минимальная экстращитовидная инвазия, выявленная при гистологическом исследовании, убрана из определения стадии T3 и, таким образом, не влияет теперь ни на T-стадию, ни на стадирование в целом. Следует отметить, что все предлагаемые изменения не приведут к изменению показателей рак-ассоциированной смертности, но указаний на изменение количества рецидивов заболевания нет.

Также в апреле 2017 г. в журнале *Thyroid* опубликовано предложение группы авторов Американской тиреологической ассоциации реклассифицировать инкапсулированный вариант фолликулярного варианта папиллярного рака без инвазии в неинвазивную фолликулярную неоплазию с ядерными папиллярными признаками строения [4]. Данная инициатива основана на великолепном прогнозе для данного типа опухоли и предположении о психологическом комфорте пациента. И еще один документ, демонстрирующий позитивистский подход к проблеме ВДРЩЖ, представлен в мае 2017 г. Американским агентством по профилактике заболеваний (USPSTF). В документе рекомендована отмена скрининга рака щитовидной железы у пациентов без симптомов злокачественного поражения данной локализации. Рекомендация ссылается на экономическую целесообразность данного подхода, и приводятся данные исследований об отсутствии увеличения прироста смертности [5].

Однако в статье 2017 г., опубликованной в *JAMA* [6], указано, что распространенность рака щитовидной железы за последние 40 лет увеличивается на 3,6% в год, причем заболеваемость папиллярным раком растет на 4,4% в год. Смертность также растет на 1,1% в год в общей группе, а в группе папиллярного рака в запущенной стадии — на 2,9% в год. В корейском исследовании 2017 г. при анализе смертности от рака щитовидной железы за последние 20 лет

были получены интересные данные: отмечался неуклонный рост смертности от рака щитовидной железы до 2004 г., однако с 2005 по 2015 г. выявлена ежегодная тенденция к снижению данного показателя [7]. Представляют интерес рассуждения авторов о причинах данной тенденции. Среди возможных причин снижения смертности авторы указывают раннюю диагностику РЩЖ, изменение стратификации факторов риска и стандартизированный подход к диагностике и лечению.

Таким образом, количество агрессивно текущих форм ПРЩЖ не уменьшается, а определение прогностических критериев агрессивности, позволяющих выявить данные опухоли на ранних стадиях, остается приоритетным направлением онкотиреологии. Безусловно, адекватное первичное хирургическое лечение пациентов группы высокого риска позволит улучшить прогноз для пациентов данной группы.

Одним из самых перспективных направлений является молекулярно-генетическое типирование опухоли до операции с целью определения биологического потенциала. В клинических рекомендациях по молекулярной диагностике материала тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) щитовидной железы Европейской тиреологической ассоциации, опубликованных в 2017 г. [8], однозначно определено место молекулярно-генетической панели в диагностике ВДРЩЖ, однако далее в рекомендациях говорится о потенциальном снижении количества рецидивов ПРЩЖ при определении объема хирургического лечения, основываясь на результатах дооперационного молекулярно-генетического тестирования, в частности определения мутации BRAF V600E. Но это заявление, по мнению авторов, требует проведения дальнейших исследований.

В этой связи актуальным видится проспективное исследование клинической значимости наличия мутации гена BRAF и определение изменения прогноза пациентов группы высокого риска при коррекции объема хирургического лечения.

Цель

Изучить взаимосвязь объема хирургического лечения и срока безрецидивной выживаемости пациентов с BRAF-положительным папиллярным раком щитовидной железы.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное проспективное контролируемое нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: в наше исследование включали пациентов с диагнозом “папиллярный рак щитовидной железы”, у которых отсутствовали клинически и инструментально определяемые на дооперационном этапе признаки регионарного и отдаленного метастазирования и положительный BRAF-статус опухоли, проходившие оперативное лечение на базе кафедры общей хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. академика И.П. Павлова в период с 2009 по 2016 г. С 2009 г. всем пациентам с дооперационным диагнозом “папиллярный рак щитовидной железы” выполнялось определение BRAF-мутации в материале ТАБ. Всем пациентам с BRAF-положительным статусом опухоли, которые подходили под критерии включения, предлагалось участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов, выявленное в дооперационном периоде, отрицательный BRAF-статус опухоли, наличие отдаленных метастазов, а также нежелание пациента принимать участие в исследовании.

Критерием исключения из исследования стала невозможность сбора информации о пациенте в послеоперационном периоде.

Определение BRAF-статуса опухоли проводилось в материале, полученном при ТАБ. Определение мутации T1799A (V600E) в гене BRAF проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллель-специфичных праймеров.

Суть метода состоит в том, что для каждого образца ДНК ставятся параллельно две реакции ПЦР, в каждой из которых используется праймер, комплементарный одному из вариантов типизируемой мутации. В случае если в ДНК пациента мутация отсутствует, ПЦР проходит только в той пробирке, где использовался праймер, комплементарный аллелю нормы. Если же в ДНК пациента мутация есть, то ПЦР пройдет в обеих пробирках.

Общий праймер, используемый в обеих реакциях, имел нуклеотидную последовательность 5'-ggcscaaaatttaatacagtgga-3'. В качестве специфичного праймера для детекции аллеля нормы (аллель “Т”), а также оценки адекватности забранного материала использовался праймер с последовательностью 5'-gtgatttggctagctacagt-3', а для мутантного аллеля “А” – праймер 5'-gtgatttggctagctacaga-3' (все праймеры синтезированы ЗАО “Синтол”).

ПЦР проводились на амплификаторе “Терцик” (ООО “ДНК-Технология”, Москва). В качестве фермента для амплификации ДНК использовалась Hot-Taq полимеразы производства ЗАО “Силекс”. После

приготовления амплификационной смеси в пробирки добавляли 50 мкл минерального масла для предотвращения испарения во время реакции. ПЦР состояла из 40 циклов с предварительной денатурацией в течение 9 мин при 95 °С для активации полимеразы. Дальнейшие этапы денатурации, отжига и синтеза происходили в течение 35 с при 95, 58 и 72 °С соответственно. Детекцию продуктов амплификации осуществляли с помощью электрофореза в 7% полиакриламидном геле с окрашиванием раствором бромистого этидия (LOBA, Австрия) и последующей визуализацией в УФ-свете при длине волны 302 нм на приборе Gel Doc (BioRad, США). Считалось, что ПЦР прошла, если в соответствующей дорожке на геле наблюдался фрагмент весом 119 пар нуклеотидов. В качестве маркера молекулярного веса использовали ДНК-маркеры 100 bp (НПО “СибЭнзим”, Новосибирск).

Условия проведения

Все пациенты проходили оперативное лечение в клинике общей хирургии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова. В послеоперационном периоде всем пациентам не реже чем раз в полгода выполнялось УЗИ области щитовидной железы и регионарных лимфоузлов, определение уровня тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину; не реже раза в год – рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости. Пациенты находились на супрессивной гормональной терапии (поддерживался уровень тиреотропного гормона не выше 0,1 мМЕ/л при нормальном уровне свободного Т₄). Все обследования пациенты проходили амбулаторно. Данные о динамическом наблюдении собирались путем общения с пациентами по электронным средствам связи (пациенты высылали данные на электронную почту исследователей).

Продолжительность исследования

Период набора участников в исследование длился с 2009 по 2016 г. (включительно). Плановый период наблюдения участника исследования – 5 лет, в течение которых осуществлялось динамическое наблюдение путем заочных консультаций. Следует отметить, что исследование продолжается и публикуемые результаты являются промежуточными.

Описание медицинского вмешательства

Объем оперативного лечения определялся Российскими и Европейскими клиническими рекомендациями [9, 10]. С 2010 г. пациентам с BRAF-положительным статусом опухоли предлагалось выполнение тиреоидэктомии (ТЭ) с центральной лим-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от объема выполненной операции

Объем оперативного вмешательства	Количество пациентов
Гемитиреоидэктомия	6
Тиреоидэктомия	12
Тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией	62
Всего	80

фодиссекцией (ЦЛД). В табл. 1 представлено распределение пациентов по объему выполненного оперативного вмешательства.

Основной исход исследования

Основным исходом исследования считалось выявление в срок наблюдения до 60 мес рецидива заболевания в каждой из групп пациентов.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно был оценен период безрецидивной продолжительности жизни пациентов в зависимости от размера опухоли (Т-стадии).

Анализ в подгруппах

В исследовании сформировано две группы на основании объема оперативного вмешательства. В первую группу вошли пациенты с BRAF-положительным ПРЩЖ, получившие хирургическое лечение в объеме геми/тиреоидэктомии без центральной лимфодиссекции (геми/ТЭ). Вторую группу составили пациенты с BRAF-положительным ПРЩЖ, оперированные в объеме тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией (ТЭ + ЦЛД).

Также пациенты были разделены на две группы по Т-стадии: первую группу составили пациенты со стадией Т1 и Т2 (т.е. размер основного опухолевого очага до 4 см, без признаков инвазии), вторую группу – опухоли Т3 и Т4 (по системе TNM).

Методы регистрации исходов

Как минимум каждые 6 мес пациенты проходили УЗИ области щитовидной железы и регионарных лимфоузлов, выполнялось лабораторное определение уровня тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину (исследование не было централизованным, пациенты выполняли определение данных параметров амбулаторно). При выявлении подозрения на структурный рецидив заболевания (появление ткани, подозрительной на опухолевую) выполнялась ТАБ с последующим цитологическим исследованием материала. При выявлении рецидива заболевания выполнялось оперативное лечение с последующей радиойодтерапией (РЙТ). Именно структурный ре-

цидив заболевания фиксировался в нашем исследовании в качестве исхода.

При анализе безрецидивной выживаемости учитывались как биохимические (без обнаружения визуализируемой при дополнительном обследовании ткани), так и структурные рецидивы (рецидив подтверждался морфологически либо по данным скинтиграфии с I^{131} или ПЭТ). В случае биохимического рецидива заболевания (концентрация нестимулированного тиреоглобулина крови более 1,0 нг/мл) и при выраже антител к тиреоглобулину (появление/повышение антител при наблюдении в динамике) пациенты направлялись на РЙТ. Если при динамическом наблюдении выявлялся подозрительный на опухолевый очаг, данный факт также фиксировался в качестве исхода исследования.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова. На основании изучения анализа и представленной информации принято решение одобрить проведение данного исследования на заседании от 13 мая 2009 г., протокол №117.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Язык программирования “R” в рамках проекта GNU использован для статистической обработки данных (лицензия GNU GPL 2). Непрерывные переменные выражены для нормального распределения как среднее \pm стандартное отклонение, для неравномерного распределения – как медиана (межквартильный диапазон). Сравнение между различными группами проводилось с использованием теста Wilcoxon для непрерывных данных. Результатом наблюдения была выживаемость пациентов, которая оценивалась по кривой Каплана–Мейера. Различия в выживаемости анализировали с помощью логарифмического рангового теста (лог-ранк тест). Различия между группами считались статистически значимыми при значении коэффициента достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование вошло 80 пациентов, оперированных на кафедре общей хирургии. Средний возраст пациентов составил $51,3 \pm 13,9$ года; соотношение мужчин и женщин – 1 : 7,1 соответственно. В исследуемой группе пациентов средний возраст составил $48,8 \pm 11,2$ года, соотношение мужчин и женщин – 1 : 7,9 соответственно. У всех пациентов

Таблица 2. Распределение пациентов исследуемых групп по результатам планового гистологического исследования

	Т-стадия			N-стадия		
	1	2	3	pNx	pN0	pN1
Группа 1	7	5	6	18		
Группа 2	35	2	25		33	29

Примечание: Группа 1 – пациенты, оперированные в объеме геми/тиреоидэктомии без ЦЛД; группа 2 – в объеме ТЭ и ЦЛД.

до операции данных за метастатическое поражение лимфоузлов не было. Окончательное стадирование по системе TNM осуществлялось по результатам планового гистологического исследования. Распределение пациентов представлено в табл. 2. Мультицентричность выявлена у 2 пациентов первой группы и у 15 пациентов второй группы. РИТ проведена 6 пациентам первой группы и 40 пациентам второй группы. Медиана наблюдения составила 58 мес. Представленные результаты являются промежуточными, так как исследование действующее и набор пациентов в группы продолжается.

Основные результаты исследования

Из 80 BRAF-положительных пациентов 18 больных были оперированы до 2009 г., 62 – после 2009 г. с применением выработанной тактики лечения. При выполнении гемитиреоидэктомии или тиреоидэктомии без ЦЛД у пациентов с BRAF-положительной опухолью без признаков прорастания органной капсулы и неопределяемыми лимфоузлами на этапе дооперационного обследования мы получили рецидив заболевания у 7 из 18 пациентов.

С 2009 г. мы выполняли тиреоидэктомию с ЦЛД пациентам с BRAF-положительным статусом и опухолью папиллярного строения без признаков органной инвазии и регионарного или отдаленного метастазирования на дооперационном этапе. Из 62 пациентов исследуемой группы мы получили развитие рецидива в трех случаях в сроки до 60 мес (табл. 3).

Таким образом, при объеме операции 1 (геми/ТЭ без ЦЛД) вероятность рецидива при BRAF-поло-

жительном статусе опухоли в два раза больше в сравнении со вторым типом операции (ТЭ + ЦЛД).

Мы проанализировали время безрецидивной выживаемости у пациентов с BRAF-положительным статусом в зависимости от выбранной хирургической тактики. Нами был получен результат, согласно которому время безрецидивной выживаемости достоверно выше у пациентов группы тиреоидэктомии с ЦЛД (табл. 4).

Как видно из табл. 4, длительность безрецидивной продолжительности жизни на 6 мес больше у пациентов группы тиреоидэктомии с ЦЛД.

С целью визуализации данных различий были построены кривые дожития Каплана–Мейера (рис. 1).

Как видно из приведенных графиков, у пациентов с BRAF-положительным статусом опухоли выполнение органосохраняющей операции или тиреоидэктомии без ЦЛД приводит к достоверно более частому и более быстрому наступлению рецидива. Выполнение же у этой категории больных операции в объеме тиреоидэктомии с ЦЛД достоверно снижает риск развития рецидива.

В настоящее время одним из определяющих факторов в принятии решения о хирургической тактике лечения ПРЩЖ является размер опухоли и органная инвазия, то есть стадия Т по классификации TNM. Мы проанализировали взаимосвязь Т-стадии опухолевого процесса и объем операции у BRAF-положительных пациентов в исследуемых группах. Так как стадия Т1–2 согласно последним рекомендациям позволяет выполнять органосохраняющую операцию и не делать ЦЛД, мы объединили пациентов

Таблица 3. Взаимосвязь сочетания факторов BRAF и объема операции и рецидива ПРЩЖ

Тип операции	Общее количество	Рецидив	prob.rez
Геми/ТЭ без ЦЛД	18	7	0,389
ТЭ + ЦЛД	62	3	0,048

Примечание: $p = 0,0005$.

Таблица 4. Характеристики безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемых групп

Группа пациентов	Количество	Рецидив	Время до развития рецидива, мес	Отклонение, мес
Пациенты, оперированные в объеме геми/ТЭ	18	7	53,00	$\pm 3,17$
Пациенты, оперированные в объеме ТЭ + ЦЛД	62	3	59,61	$\pm 0,27$

Примечание: $p = 0,00005$.

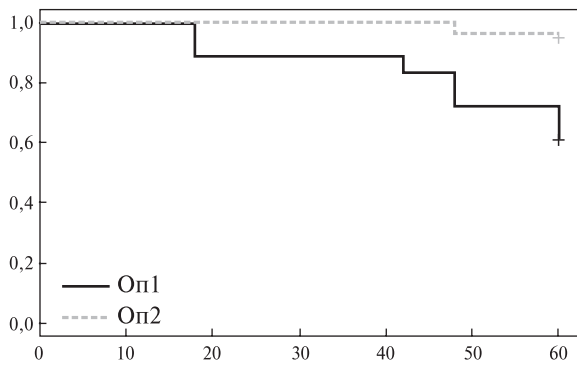


Рис. 1. Взаимосвязь времени наступления рецидива BRAF-положительного ПРЩЖ и объема оперативного лечения. *Примечание:* Оп1 – группа больных, оперированных в объеме геми/ТЭ; Оп2 – группа больных, оперированных в объеме ТЭ + ЦЛД; BRAF 1 – наличие мутации гена BRAF; $p = 0,0000494$.

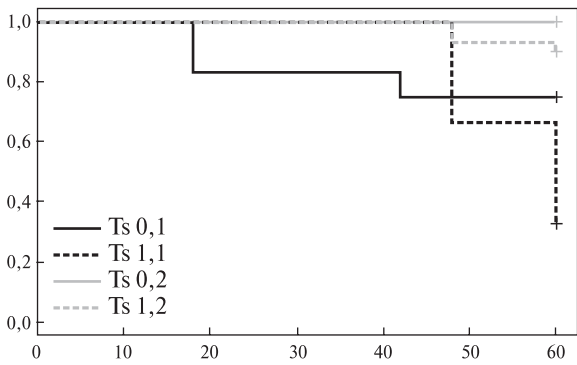


Рис. 2. Кривые дожития пациентов с BRAF-положительным статусом в зависимости от стадии Т и объема операции. *Примечание:* Ts 0,1 – стадия Т1,2, тип операции 1 (геми/ТЭ); Ts 1,1 – стадия Т3,4, тип операции 1 (геми/ТЭ); Ts 0,2 – стадия Т1,2, тип операции 2 (ТЭ + ЦЛД); Ts 1,2 – стадия Т3,4, тип операции 2 (ТЭ + ЦЛД); $p = 0,0000431$.

в две группы в зависимости от размера опухоли или капсульной инвазии – это Т1,2 и Т3,4. А также проанализировали, имеет ли значение характеристика Т-стадии при выборе хирургического вмешательства при BRAF-положительном ПРЩЖ (табл. 5).

Как видно из табл. 5, при любой стадии Т BRAF-положительной опухоли более оправдана предложенная нами хирургическая тактика, а именно выполнение тиреоидэктомии с ЦЛД. На рис. 2 представлены кривые дожития Каплана–Мейера в зависимости от Т-стадии и объема операции.

Таким образом, при выявлении на дооперационном этапе мутации гена BRAF выполнение тиреоидэктомии с ЦЛД вне зависимости от размера опухоли и наличия капсульной инвазии приводит к улучшению показателей безрецидивной продолжительности жизни, по данным нашего исследования.

Нежелательные явления

В связи с увеличением объема оперативного вмешательства оценена частота послеоперационного гипопаратиреоза и пареза голосовых складок. В группе пациентов, оперированных в объеме геми/тиреоидэктомии, частота перманентного гипопаратиреоза составила 16,6% (у 3 из 18 пациентов), в группе тиреоидэктомии с ЦЛД – 14,5% (у 9 из 62 пациентов). Статистически достоверной разницы не получено ($p = 0,085$). Частота пареза возвратного гортанного нерва также не отличалась достоверно: 11,1% в первой группе и 9,7% во второй группе ($p = 0,079$).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании достоверно продемонстрировано преимущество выполнения тиреоидэктомии с ЦЛД при BRAF-положительном ПРЩЖ с целью уменьшения риска рецидива заболевания.

Таблица 5. Характеристики выживаемости при BRAF-положительном статусе ПРЩЖ в зависимости от стадии Т и хирургической тактики

	Общее количество	Рецидив	Время развития рецидива, мес	Среднее отклонение, мес
G _r = 0	12	3	51,5	±4,55
G _r = 1	6	4	56,0	±2,31
G _r = 2	32	0	60,0	±0,00
G _r = 3	30	3	59,2	±0,55

Примечание: G_r = 0 – стадия Т1–2 и объем операции геми/ТЭ без ЦЛД; G_r = 1 – стадия Т3–4 и объем операции геми/ТЭ без ЦЛД; G_r = 2 – стадия Т1–2 и объем операции ТЭ + ЦЛД; G_r = 3 – стадия Т3–4 и объем операции ТЭ + ЦЛД; $p = 0,00004$.

Также выявлено отсутствие влияния размера опухолевого образования на стратификацию риска рецидива заболевания.

Обсуждение основного результата исследования

ПРЩЖ отличается разнообразием клинических особенностей течения и многочисленными морфологическими вариантами опухоли. Несмотря на большое количество научных публикаций, связанных с эпидемиологией, факторами риска, клиническим течением и результатами лечения этого заболевания, ряд аспектов, в первую очередь этиологии и патогенеза, объективной диагностики и тактики хирургического лечения РЩЖ, до сих пор не ясны. По мнению большинства исследователей, необходимы целенаправленные исследования на основе современных представлений о механизмах злокачественной трансформации тиреоцитов и молекулярных основах развития новообразования, что позволит, с одной стороны, расширить представления о канцерогенезе данного вида опухолей, с другой – оптимизировать тактику и стратегию их лечения, в том числе хирургического.

Вышеизложенное послужило основанием для выполнения данного исследования, целью которого явилась оптимизация хирургического лечения BRAF-положительного ПРЩЖ.

По данным ряда исследователей, в случаях ПРЩЖ микролокусы опухоли папиллярного строения в противоположной доле встречаются с частотой до 60–80% [11]. На основании этого предлагается выполнять тиреоидэктомию во всех случаях выявления папиллярного рака независимо от размера первичной опухоли. В настоящее время стандартной операцией при стадировании T1N0M0 является гемитиреоидэктомия. BRAF-мутация ассоциирована с повышенным риском мультицентричности опухоли, что было продемонстрировано в ряде исследований [12, 13]. Соответственно у пациентов с выявленной BRAF-мутацией мы можем с высокой долей вероятности прогнозировать мультицентричность опухоли, что позволит планировать адекватный объем операции, а именно тиреоидэктомию, независимо от размера опухоли. Также в нашем исследовании было продемонстрировано отсутствие влияния размера узлового образования на риск развития рецидива заболевания. В связи с чем рецидив BRAF-положительного рака щитовидной железы в случае выполнения органосохраняющей операции вызван неадекватным первичным объемом хирургического лечения.

Наиболее дискуссионным вопросом хирургической тактики лечения ПРЩЖ является вопрос

выполнения профилактической центральной лимфодиссекции. С одной стороны, по литературным данным, метастазы в центральную клетчатку шеи встречаются почти в 80% случаев папиллярного рака [14, 15], поэтому операция в объеме тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии без вмешательств на лимфатических путях является заведомо нерадикальной и приведет к прогрессированию опухолевого процесса. С другой стороны, центральная лимфодиссекция увеличивает процент осложнений, которые приводят к инвалидизации больного, таких как гипопаратиреоз и парезы гортани. В российских рекомендациях [2] консенсуса по данному вопросу достигнуто не было. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что выполнение тиреоидэктомии с ЦЛД именно в группе пациентов с BRAF-положительными опухолями снижало риск рецидива заболевания. Данные нашего исследования позволяют предложить наличие мутации гена BRAF в качестве фактора высокого риска, однако при выполнении адекватного объема первичного хирургического лечения вероятность рецидива ПРЩЖ снижается.

Ограничения исследования

Безусловно, данные нашего исследования требуют дальнейшего изучения и проведения проспективных рандомизированных исследований. Ограничением исследования явилась незначительная выборка BRAF-положительных пациентов с геми/тиреоидэктомией без ЦЛД, но методы статистической обработки результатов позволили сравнивать обе группы пациентов.

Заключение

В нашем исследовании доказано, что выполнение тиреоидэктомии и центральной лимфодиссекции у пациентов с BRAF-положительным ПРЩЖ позволяет увеличить безрецидивную выживаемость пациентов. Также в нашем исследовании получены данные о том, что принятие решения об объеме хирургического лечения на основании размера опухоли (T-стадии) в случае BRAF-положительного ПРЩЖ дает худшие результаты в сравнении с предложенной хирургической тактикой. Таким образом, внедрение в практику определения мутации BRAF позволяет планировать адекватный объем первичного хирургического лечения на дооперационном этапе и снизить частоту рецидивов ПРЩЖ. Однако для подтверждения полученных данных необходимо проведение дальнейших проспективных исследований.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена с привлечением средств гранта У.М.Н.И.К 2012 г.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности: Кытмановой Ольге Леонидовне, врачу лабораторной диагностики ООО “МедЛаб”, Санкт-Петербург; Зинкевич Ирине Томасовне, врачу лабораторной диагностики ООО “МедЛаб”, Санкт-Петербург; Петровой Нине Алексеевне, доценту кафедры математики СПбГУ.

Список литературы [References]

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9. – №3. – С. 7–14. [Bel'tsevich DG, Vanushko VE, Mel'nichenko GA, et al. Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):7-14. (In Russ.)] doi: 10.14341/serg201537-14.
- Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What changed and why? *Thyroid*. 2017;27(6):751-756. doi: 10.1089/thy.2017.0102.
- Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27(4):481-483. doi: 10.1089/thy.2016.0628.
- Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(18):1882-1887. doi: 10.1001/jama.2017.4011.
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719.
- Choi YM, Kim WG, Kwon H, et al. Changes in standardized mortality rates from thyroid cancer in Korea between 1985 and 2015: Analysis of Korean national data. *Cancer*. 2017;123(24):4808-4814. doi: 10.1002/cncr.30943.
- Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, et al. European Thyroid Association Guidelines regarding thyroid nodule molecular fine-needle aspiration cytology diagnostics. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):115-129. doi: 10.1159/000468519.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-142. doi: 10.1089/thy.2006.16.109.
- Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и IV Всероссийском тиреологическом конгрессе. // Эндокринная хирургия. – 2008. – Т. 2. – №1. – С. 3–5. [Diagnostika i lechenie differentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii, prinyaty na XI Rossiyskom onkologicheskom kongresse i IV Vserossiyskom tireoidologicheskom kongresse. *Endocrine Surgery*. 2008;2(1):3-5. (In Russ.)] doi: 10.14341/2306-3513-2008-1-3-5.
- Al Afif A, Williams BA, Rigby MH, et al. Multifocal papillary thyroid cancer increases the risk of central lymph node metastasis. *Thyroid*. 2015;25(9):1008-1012. doi: 10.1089/thy.2015.0130.
- Kimbrell HZ, Sholl AB, Ratnayaka S, et al. BRAF testing in multifocal papillary thyroid carcinoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015:486391. doi: 10.1155/2015/486391.
- Miccoli P, Basolo F. BRAF mutation status in papillary thyroid carcinoma: significance for surgical strategy. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(2):225-228. doi: 10.1007/s00423-013-1153-7.
- Liu LS, Liang J, Li JH, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1327-1338. doi: 10.1007/s00405-016-4302-0.
- Qu H, Sun GR, Liu Y, He QS. Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):124-132. doi: 10.1111/cen.12583.

Информация об авторах [Authors info]

*Фарафонова Ульяна Валентиновна, к.м.н., ассистент [Ulyana V. Farafonova, MD, PhD, assistant professor]; адрес: Россия, 194362, Санкт-Петербург, ул. Заречная, д. 19/1 [address: 19/1 Zarechnaya street, 194356, St. Petersburg, Russia]; <https://orcid.org/0000-0002-8941-4482>; eLibrary SPIN: 8260-5574; e-mail: medici@yandex.ru

Борискова Марина Евгеньевна, к.м.н., доцент [Marina E. Boriskova, MD, PhD, lecturer]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-6222>; eLibrary SPIN: 9356-9922; e-mail: boriskovam@gmail.com

Панкова Полина Александровна, к.м.н., ассистент [Polina A. Pankova, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-8604>; eLibrary SPIN: 7742-6501; e-mail: pollipank@mail.ru

Быков Михаил Андрианович, к.м.н., ассистент [Mikhail A. Bykov, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6806-1414>; eLibrary SPIN: 7072-7582; e-mail: dr.bykov@mail.ru

Рамазанова Эльмира Алибеевна, врач-хирург [Elmira A. Ramazanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-6741>; eLibrary SPIN: 9530-0301; e-mail: eliasik@mail.ru

Как цитировать [To cite this article]

Борискова М.Е., Фарафонова У.В., Панкова П.А., Быков М.А., Рамазанова Э.А. Оптимизация хирургической тактики лечения BRAF-положительного папиллярного рака щитовидной железы. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2018. – Т.14. – №1. – С. 25–33. doi: 10.14341/ket9424

Boriskova ME, Farafonova UV, Pankova PA, Bikov MA, Ramazanova EA. Surgical tactics optimization for treatment of BRAF positive papillary thyroid cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(1):25-33. doi: 10.14341/ket9424

Рукопись получена: 29.10.2017.

Рукопись одобрена: 13.05.2018.

Received: 29.10.2017.

Accepted: 13.05.2018.