

## ПРИХОВАНІ РАДІОЙОДЧУТЛИВІ ТА РАДІОЙОДРЕЗИСТЕНТНІ МЕТАСТАЗИ ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ\*

Гуда Б. Б., Остафійчук М. В.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»,  
м. Київ, Україна  
bguda@ukr.net*

Лікування пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози (ЩЗ) складається в основному з тиреоїдектомії, дисекції уражених лімфатичних вузлів ший, радіоїодної терапії (РЙТ) і гормональної супресії ТТГ шляхом прийому гормонів ЩЗ. Проте певний відсоток пацієнтів (5–15%) мають метастази, які не концентрують  $^{131}\text{I}$ , що призводить до клінікоонкологічних проблем і для лікарів і для пацієнтів та погіршення прогнозу для останніх [1]. І хоча 5-річне виживання хворих з метастазами наближається до 100%, проте за зниження чи відсутності поглинання радіоїоду клітинами метастазів на початку РЙТ чи поступово під час лікування термін виживаності хворих суттєво знижується (до 50–60%) при підвищеній частоті рецидивів [2, 3]. Найчастішими радіоїодрезистентними (РЙР)

пухлинами ЩЗ серед диференційованих є папілярні карциноми (ПК) [4]. Прогресуюча рецидивна та/чи метастатична ПК, яке є рефрактерною до радіоїоду, має суттєві обмеження щодо ефективності РЙТ.

Відомо, що активна концентрація йоду у клітинах ЩЗ залежить від функціонування натрій/йод симпортера (NIS) — білкового комплексу в базолатеральній плазматичній мембрані тиреоцитів, який транспортує йод всередину клітини, тоді як складний ферментативний механізм забезпечує організацію та зберігання йоду, зв'язуючи його з тиреоглобуліном (Тг) і гормонами ЩЗ [5, 6]. Для успішної РЙТ, тобто для накопичення тієї кількості радіоїоду, яка потрібна для того, щоб він ставав пухлиноцидним і його  $\beta$ -випромінення ефективно руйнувало пухлинні клітини вна-

\* Роботу виконано в рамках фундаментальних досліджень науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України».

Установою, яка фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори несуть відповідальність за опубліковану роботу.

Автори гарантують відсутність конкуруючих інтересів і власної фінансової зацікавленості при проведенні наукового пошуку та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 26.03.2024.

слідок пошкодження ДНК та активації апоптозу, необхідна достатня експресія, точна локалізація та активна функція NIS, а також участь інших тиреоїд-специфічних генів і факторів транскрипції (*TSH*, *TSHR*, *TPO*, *TG*, *PAX8*), які працюють разом, щоб полегшити накопичення йоду пухлинними клітинами. Зменшення експресії *NIS* призводить до втрати здатності клітин ПК концентрувати радіоїод, тоді як зниження експресії тиреоїдної пероксидази (*TPO*) призводить до гальмування його окислення і обмеження ефективного періоду напіввиведення. Втрата експресії чи функції компонентів транспорту і метаболізму йоду, першою чергою *NIS*, внаслідок активації онкогенних шляхів, зниження диференціювання пухлини, порушення механізмів впливу ТТГ, окисно-відновного дисбалансу, дисфункції імунної системи, а також порушення метаболізму і транспорту глюкози є основною причиною розвитку РЙР пухлинних клітин [7–13].

У хворих з ПК можливе формування як первинної, так і вторинної (індукованої) РЙР. Зважаючи на існування внутрішньопухлинної гетерогенності, обумовленої накопиченням мутацій під час прогресування захворювання [14, 15], первинна РЙР пов'язана з виживанням переважно низькодиференційованих клітин із властивою їм низькою авідністю до йоду. Імовірність прогресування цих уражень висока. Вторинна РЙР виникає внаслідок численних курсів РЙТ, використання необґрунтовано низької активності радіоїоду, розвитку станінгу та селфстанінгу (глушіння) при проведенні діагностичних сканувань, а також раннього використання променевої терапії на поопераційному етапі. У процесі розвитку вторинної РЙР метастазів ПК знижується експресія *TPO* і *Tg* [16, 17].

У науковій літературі та практичних рекомендаціях ідентифікація пацієнтів з РЙР раком ЩЗ виглядає складною через відсутність консенсусу щодо визначення точних критеріїв. Поряд з п'ятьма основними, які викладені у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (ATA) [18], розглядають низку інших: існування доказів наявності неавідних метастазів при проведенні пози-

тронно-емісійної томографії, інтегрованої з комп'ютерною томографією [19], агресивний генетичний профіль пухлини чи низьку її диференційованість [20], швидкий час подвоєння рівня *Tg* після тиреоїдектомії чи РЙТ [21]. Жоден із критеріїв сам по собі не вичує, що пухлина чи метастази будуть стійкими до дії радіоїоду [18, 22].

Передбачити виникнення РЙР метастазів до проведення операції та РЙТ дуже складно. Були зроблені певні спроби на цьому шляху, але реальні результати незначні з огляду на їх можливе практичне значення у клінічній практиці. Так, не виявлено вірогідних УЗД-ознак, які дозволили б проводити диференційну діагностику між РЙР і радіоїодчутливими (РЙЧ) метастазами, хоча кістозна дегенерація зустрічається у перших майже у 2 рази частіше [23]. Доводять, що фенотипова гетерогенність тиреоцитів разом із низькою експресією *TPO* та експресією *17-цитокератину* у клітинах пунктів метастазів є можливими цитологічними показниками доопераційного прогнозування РЙР, яка проявляється у післяопераційний період [17, 24].

Вважають також, що декілька клінічних характеристик можуть бути пов'язані з появою рефрактерності до радіоїоду. По-перше, це вік і стать пацієнта. Повідомили про значну зворотну кореляцію між авідністю до радіоїоду та різними віковими межами, такими як >45, ≥46, >48, >55, >60, >75 років [16, 25–27]. Водночас, прогностична роль віку у виникненні рефрактерності до радіоїоду не підтверджена іншими, навіть за врахування різних порогових значень [28]. Припускають також, що наявність широкої екстратиреоїдної інвазії чи агресивного гістологічного типу ПК можуть прогнозувати виникнення РЙР [9, 29, 30]. Комплексне виявлення низки мутацій (особливо одночасна присутність мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* і *TERT* [30, 31]) у первинній пухлині може сприяти прогнозу реакції пацієнтів на РЙТ [32]. Крім того, запропоновано враховувати зміни вмісту *Tg*, зокрема відношення змін рівня *Tg* до змін рівня ТТГ [33] чи розрахунок такого відношення за умов стимуляції синтезу ТТГ при відміні прийому тиреоїдних гормонів перед РЙТ [34].

Розробляють доволі складний метод прогнозування РЙР метастазів залежно від авідності первинної пухлини, яку визначають під час операції [35]. Залишається відкритим при цьому питання РЙР тих метастазів, які є прихованими для доопераційної діагностики і залишаються такими під час операції.

Зважаючи на важливість передбачення існування радіоїодрезистентних метаста-

зів у пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію у зв'язку з ПК ЩЗ, та прогнозу ефективності РЙТ, метою даної роботи було проведення порівняльного аналізу частоти низки клінічних характеристик захворювання з радіоїодрезистентними і радіоїодчутливими метастазами у пацієнтів, які за даними доопераційного обстеження мали статус пухлини N0.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення досліджень була сформована когорта пацієнтів, яких було обстежено та прооперовано у хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2000–2023 рр. Ретроспективно дані про пацієнтів отримані з клінічного реєстру хворих та включали вік і стать хворих, розміри пухлин та їх класифікацію за системою TNM (8 редакція), наявність агресивних характеристик ПК (мультифокальність, інвазія), а також супутнього хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ). У когорту (346 осіб; 279 жінок, 67 чоловіків) включено лише хворих з ПК, у яких на доопераційному етапі теоретично можна було передбачити можливість існування клінічно прихованих уражених лімфовузлів, але після обстеження (включно з УЗД та тонкоіголковою аспіраційною біопсією) не виявляли жодних ознак метастазування у лімфовузлах ший (статус N0). Усі хворі перенесли тотальну тиреоїдектомію, за необхідності сполучену з дисекцією лімфатичних вузлів (центральної чи/та латеральної), визначених при операції, а також поопераційну абляцію радіоїодом та (за показаннями) курс РЙТ.

Наявність двох і більше пухлинних вогнищ ПК незалежно від локалізації (однобічна чи двобічна) визначали як мультифокальність. За ступенем інвазії на основі результатів патоморфологічних досліджень виділяли окремо капсульну, інтра- чи екстратиреоїдну. ХАІТ був підтверджений результатами патоморфологічних експертиз про наявність лімфоцитарного тиреоїдиту.

Пацієнти когорти були розділені на 3 групи.

До першої ввійшли хворі з доопераційним статусом пухлини N0, у яких під час операції та за даними проведеної післяопераційної абляції радіоїодом не виявлено метастазів у лімфовузлах ший. Ця група включала 254 хворих і складала 73,4% від загальної кількості пацієнтів у когорті.

Друга група — це пацієнти з доопераційним статусом пухлини N0, у яких існування метастазів виявлено на радіоїодному скануванні після абляції радіоїодом і які були успішно проліковані при проведенні РЙТ (25 осіб, 7,2%). Пацієнти цієї групи мали РЙЧ-метастази ПК.

Третю групу склали хворі з РЙР метастазами ПК. Це пацієнти з доопераційним статусом пухлини N0, в яких згідно з критеріями АТА [18] у поопераційний період у результаті проведення РЙТ та сканування діагностовані РЙР метастази (67 осіб, 19,4%). Видалення РЙР метастазів виконували при повторних хірургічних втручаннях.

Статистичну обробку даних проводили за використання критерію узгодженості розподілів  $\chi^2$  Пірсона ( $P_{\chi}$ ), а також критерію Стьюдента ( $P$ ). Статистичні розрахунки виконані при використанні пакету комп'ютерних програм Statistica 12, StatSoft Inc. Критичний рівень значимості приймали за 0,05.

Проведення досліджень узгоджено з Комісією з питань біоетики Інституту. Усі хворі підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я від 14 лютого 2012 року, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 р. та її зміненого та доповненого варіанту 2000 р.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 346 пацієнтів когорти, в яких до операції не було виявлено ознак метастазування ПК (N0), після операції метастази були виявлені у 92 хворих (26,6%). Для жінок відсоток осіб з метастазами склав 23,7 (66/279), для чоловіків — 38,8 (26/67,  $P_{\chi^2} = 0,011$ ). Щодо частоти РЙР метастазів, то їх частота для жінок — 18,2% (51/279) і чоловіків — 23,8% (16/67) суттєво не відрізнялася ( $P_{\chi^2} = 0,297$ ).

Вік пацієнтів з ПК категорії N0 був дещо вищим, ніж хворих з РЙЧ чи РЙР метастазами (табл. 1) без суттєвої гендерної різниці. Розмір карцином у хворих перших двох груп вірогідно не відрізнявся, тоді як у пацієнтів з РЙР метастазами він був вищим. Тенденція щодо більшого розміру пухлин, метастази яких були РЙР, чітко простежена для жінок (13,1 ± 1,40 мм і 21,2 ± 1,74 мм для хворих з РЙЧ і РЙР метастазами відпо-

відно,  $P_t < 0,05$ ) і не була суттєвою для чоловіків (21,0 ± 5,20 мм і 23,4 ± 3,78 мм,  $P_t > 0,1$ ).

Аналіз розподілу хворих з РЙЧ і РЙР метастазами за категорією пухлини Т показав, що відсоток пацієнтів з ПК категорій Т1а-Т4а з РЙЧ метастазами не відрізнявся від такого за карцином, які не метастазують (перша група) (табл. 2). Водночас частка пухлин категорії Т1а з РЙР метастазами нижча порівняно з такою хворих з РЙЧ метастазами. Не спостерігали різниці між групами у частоті пухлин категорії Т1b, а відсоток пацієнтів з карциномами категорії Т2 з РЙР метастазами перевищував такий хворих з РЙЧ. Різниця у розподілі хворих з ПК категорій Т3-Т4 між групами відсутня.

Результати розподілу пацієнтів з ПК залежно від категорії N представлені у таблиці 3. Частота пухлин категорії N1а мен-

Таблиця 1

Вік хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози та розмір пухлин у пацієнтів трьох груп когорти,  $M \pm m$ 

Параметр	Метастази		
	відсутні (n = 254)	радіоодчутливі (n = 25)	радіоодрезистентні (n = 67)
Вік, роки	50,5 ± 0,80	43,2 ± 2,71 *	44,3 ± 1,84 *
Розмір, мм	13,9 ± 0,59	16,2 ± 2,21	21,7 ± 1,59 *#

Примітки:

\* — різниця з даними першої групи хворих вірогідна ( $P_t < 0,05$ );

# — різниця з даними другої групи хворих вірогідна ( $P_t < 0,05$ ).

Таблиця 2

## Кількість та відсоток у групах хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози категорії Т, n (%)

Категорія	Метастази		
	відсутні (n = 254)	радіоодчутливі (n = 25)	радіоодрезистентні (n = 67)
Т1а	118 (46,5)	8 (32,0)	8 (11,9) *
Т1b	73 (28,7)	8 (32,0)	23 (35,8)
Т2	27 (10,6)	2 (8,0)	18 (25,4) *
Т3а	7 (2,8)	2 (8,0)	6 (9,0)
Т3b	23 (9,1)	4 (16,0)	5 (7,5)
Т4а	6 (2,4)	1 (4,0)	6 (9,0)
Т4b	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)

Примітки:

\* — різниця з даними групи хворих «радіоодчутливі метастази» вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,05$ ).

ша, а категорії N1ab більша у групі хворих з РЙР метастазами порівняно з групою пацієнтів з РЙЧ метастазами. Аналогічне перегрупування спостерігали в групах жінок і чоловіків без гендерної різниці.

Аналіз частоти ПК з РЙР чи РЙЧ метастазами залежно від такої характеристики пухлин, як інвазійність, показав, що серед неметастатичних карцином третина є неінвазійними, тоді як частка метастатичних неінвазійних ПК утричі менша незалежно від того, чи є їх метастази РЙЧ чи РЙР (табл. 4). За інвазії пухлинних клітин у капсулу карциноми чи у тканину ЩЗ та за екстратиреоїдної інвазії відсоток хворих в групах пацієнтів з метастазами ПК вищий порівняно з таким у разі неінвазійних карцином. Вищою також є частка хворих як з РЙЧ, так і з РЙР метастазами порівняно з пацієнтами, у яких статус N0 зберігся і після операції, але різниці між даними другої і третьої груп (РЙЧ і РЙР метастази)

не відмічено. Аналогічні дані отримані при проведенні аналізу окремо для груп хворих жінок і чоловіків.

Не відрізняється вірогідно і частота карцином з РЙЧ і РЙР метастазами залежно від такого параметра, як мультифокальність (24,0% (6/25) і 32,8% (22/67) відповідно хворі з РЙЧ і РЙР метастазами,  $P_{\chi^2} = 0,412$ ).

За наявності у пацієнтів супутнього ХАІТ частка їх з РЙЧ метастазами дещо нижча, ніж у хворих з карциномами категорії N0 (перша група), тоді як відсоток пацієнтів з РЙР метастазами суттєво менший як відносно першої (у 10 разів), так і другої груп (у 7 разів) (табл. 5). Ця тенденція чітко прослідковується також окремо для хворих жінок і чоловіків; серед останніх навіть не було тих, хто мав ПК з РЙР метастазами та супутнього ХАІТ.

Аналіз розподілу хворих за групами ризику засвідчив, що пацієнти з ПК категорії N0 найчастіше мали I групу ризику (паці-

Таблиця 3

**Кількість та відсоток у групах хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози категорії N, n (%)**

Категорія	Метастази	
	радіоїодчутливі (n = 25)	радіоїодрезистентні (n = 67)
N1a	17 (68,0)	28 (41,8) *
N1b	6 (24,0)	19 (28,4)
N1ab	2 (8,0)	20 (29,9) *

Примітка.

\* — різниця з даними для групи «радіоїодчутливі метастази» вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,05$ ).

Таблиця 4

**Кількість та відсоток у групах хворих з неінвазійними та інвазійними папілярними карциномами щитоподібної залози, n (%)**

Пухлина	Метастази		
	відсутні (n = 254)	радіоїодчутливі (n = 25)	радіоїодрезистентні (n = 67)
Неінвазійна	79 (31,1)	3 (12,0) *	7 (10,4) *
З інвазією у капсулу пухлини	175 (68,9) §	22 (88,0) *§	60 (89,6) *§
З інтратиреоїдною інвазією	129 (50,8) §	15 (60,0) §	47 (67,0) *§
З екстратиреоїдною інвазією	31 (12,2) §	5 (20,0)	15 (22,4) *

Примітки:

\* — різниця з даними групи «метастази відсутні» вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,01$ );

§ — різниця з даними групи «неінвазійна» вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,01$ ).

енти з I групою — 80,0% (203/254), з II групою — 9,4% (24/254), з III групою — 10,6% (27/254)), тоді як хворі з метастазуючими карциномами мали II групу ризику: 80,0% (20/25) і 76,1% (51/67) відповідно хворих з РЙЧ і РЙР метастазами, тобто цей розподіл не пов'язаний з характером авідності метастазів.

Кількість метастатичних лімфовузлів центрального відсіку та їх частка серед загального числа видалених (метастатичні/видалені, М/В) запропоновані як прогностичні чинники метастазування до латеральних лімфовузлів та ризику рецидивів у пацієнтів з ПК [36–38]. В цьому дослідженні як загальна кількість видалених лімфовузлів (що логічно), так і кількість уражених метастазами лімфовузлів зростає зі збільшенням категорії N. Водночас величина М/В виявилася найвищою за метастазування карциноми лише у лімфовузлі

центрального компартменту лімфовідтоку, меншою за одночасного метастазування до центральних та латеральних лімфовузлів і найменшою за метастазування лише у латеральні (табл. 6).

Резистентність метастазів до радіоїоду становить значну клінічну проблему при проведенні цільової РЙТ у хворих, які перенесли тиреоїдектомію з приводу ПК ЩЗ. Пропонують певні критерії, які, на думку авторів, до чи під час оперативного втручання можуть бути корисними для передбачення існування РЙР метастазів ПК у лімфовузлах ший: деякі УЗД-ознаки і цитологічні особливості клітин пунктатів метастазів, авідність чи патологічні характеристики первинної пухлини, ряд клінічних характеристик [17, 23, 26, 30, 34, 35]. Існування прихованих лімфовузлів, які уражені метастазами ПК, особливо якщо вони є РЙР, подвоює проблему,

Таблиця 5

**Кількість та відсоток у групах хворих з папілярними карциномами щитоподібної залози і супутнім хронічним автоімунним тиреоїдитом, n (%)**

Група	Метастази		
	відсутні	радіоїодчутливі	радіоїодрезистентні
Усі хворі n	113 (44,5) 254	8 (32,0) 25	3 (4,5) ** 67
Жінки n	103 (48,4) 213	5 (33,3) 15	3 (5,9) ** 51
Чоловіки n	10 (24,4) # 41	3 (30,0) 10	0 (0,0) ** 16

Примітки:

\* — різниця з даними групи «метастази відсутні» вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,01$ );

\*\* — різниця з даними групи «радіоїодчутливі метастази» вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,02$ );

# — різниця з даними для жінок вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,05$ ).

Таблиця 6

**Кількість видалених лімфовузлів та співвідношення «метастатичні/видалені» у хворих з радіоїодрезистентними метастазами папілярних карцином залежно від категорії пухлини, М ± m**

Категорія	Видалені лімфовузли		М/В
	усі	уражені	
N1a (n = 28)	3,33 ± 1,06	2,56 ± 0,86	0,86 ± 0,06
N1b (n = 19)	11,75 ± 2,28 *	3,75 ± 0,47	0,35 ± 0,06 *
N1ab (n = 20)	15,00 ± 2,40 *	9,40 ± 2,27 **	0,57 ± 0,08 **,*

Примітки:

\* — різниця з даними для групи «N1a» вірогідна ( $P_t < 0,05$ );

\*\* — різниця з даними для групи «N1b» вірогідна ( $P_t < 0,05$ ).

бо становить загрозу подальшого широко-го метастазування карцином, виникнення рецидивів після проведення хірургічного лікування, низької (чи відсутності) ефективності радіоїодної терапії. Тому важливо мати результати аналізу низки клінічних характеристик захворювання, які могли б, у певній мірі, передбачити наявність РЙР метастазів у хворих, пухлини яких на доопераційному етапі мали статус N0.

Загальна частота метастазів у лімфовузлах шиї пацієнтів когорти (26,6%) ближча до нижчої межі даних, які наведені у літературі (19–90% [39, 40]) і також нижча, ніж у групі пацієнтів з РЙР метастазами ПК, що було визначено у нашій попередній роботі — 63,4% [41]. Зазначене пов'язано з обмеженнями характеристик створення когорти цього дослідження — пацієнти з доопераційним статусом пухлини N0. Це пояснення стосується і деяких кількісних результатів за іншими параметрами.

Частота метастазів у лімфовузлах шиї вища у хворих чоловіків, що цілком відповідає усталеним висновкам [42, 43]. Водночас, доведений факт, що чоловіча стать є суттєвим прогностичним чинником підвищеного ризику метастазування ПК, певно не стосується вищого ризику виникнення РЙР, бо чіткої вірогідної різниці у частоті РЙР метастазів у жінок і чоловіків не встановлено.

Прогностична роль віку хворих у виникненні рефрактерності до радіоїоду суперечлива [25–28]. У наших дослідженнях вік пацієнтів з ПК без метастазів був вищим, ніж тих, у кого діагностували РЙЧ чи РЙР метастази, проте він не відрізнявся між ними. Отже, вікові та гендерні характеристики хворих мало чим можуть допомогти у прогнозуванні виникнення саме РЙР метастазів ПК, хоча тенденція щодо більшого розміру пухлин, метастази яких були РЙР, чітко простежена у групі жінок, але не чоловіків.

Назагал, вважають, що розмір карциноми прямо пов'язаний з її агресивністю, зокрема і метастатичним потенціалом [40, 44]. Цей параметр є важливою складовою низки характеристик пухлин, які включають до прогностичних номограм ризику

виникнення метастазів [45]. За нашими даними, розмір карциноми сполучений з підвищенням частоти РЙР метастазів лише у разі пухлин, які не виходять за межі ЩЗ і діаметр яких не перевищує 4 см (категорії T1–T2). Найнижчу частоту РЙР метастазів порівняно з частотою РЙЧ спостерігали за пухлин категорії T1a, найвищу — за ПК категорії T2. При приєднанні інших характеристик пухлин (зокрема екстратиреоїдної інвазії, категорії T3 і T4) розмір карциноми вже не мав суттєвого значення для подальшого зростання частоти метастазів, рефрактерних до радіоїоду. Відсоток їх хоча і більший, ніж у групі хворих з ПК без метастазів, але не відрізняється від такого у групі пацієнтів з РЙЧ метастазами. Щодо частоти РЙР метастазів різної локалізації, то їх у 3,7 рази частіше реєстрували за широкого метастазування ПК порівняно з таким за пухлин, метастази яких є РЙЧ.

Збільшений ризик метастазування за інвазійних ПК відомий. Так, інвазія у капсулу карциноми прямо пов'язана з виникненням метастазів до лімфовузлів центрального компартменту лімфовідтоку, що підтверджено результатами багатofакторного логістичного регресійного аналізу [44, 46], а екстратиреоїдну вважають чи не найважливішим незалежним чинником ризику метастазування ПК [44, 47]. Аналіз даних, які були отримані нами при порівнянні частоти інвазійних характеристик ПК у групах хворих з РЙР і РЙЧ метастазами, не виявив зв'язку таких характеристик як інвазія у капсулу пухлини, інтратиреоїдна чи екстратиреоїдна інвазія, а також мультифокальний ріст пухлинних клітин, хоча частота пухлин як з РЙЧ, так і з РЙР метастазами була вищою порівняно з такою за інвазійних карцином, які не метастазували. Отже, інвазія пухлини дійсно є несприятливим чинником щодо метастазування ПК, проте власне на розвиток РЙР такі характеристики, певно, не впливають. А висновок інших авторів, що наявність екстратиреоїдної інвазії (але не інвазії в капсулу пухлини, капсулу залози, судинної чи інтратиреоїдної) можна розглядати як несприятливий гістологічний чинник, який асоційований з розвитком РЙР, ба-

зуються саме на порівнянні груп пацієнтів з РЙР метастазами та пацієнтів з неметастазуючими пухлинами [48].

Натомість нами встановлений чіткий зв'язок частоти РЙР метастазів та наявності у хворих ХАІТ: за асоціації автоімунного захворювання з ПК РЙР метастази у хворих зустрічаються значно рідше. Це відповідає думці про захист ХАІТ щодо посиленого метастазування ПК до лімфовузлів шиї [40, 49], хоча не усі автори притримуються таких висновків [44, 47, 50]. Підтверджують захисну роль ХАІТ результати досліджень щодо нижчої частоти мутацій *BRAF*<sup>V600E</sup> і вищої експресії NIS за ПК, яка асоційована з автоімунним захворюванням [51, 52]. Зважаючи на це, припускаємо, що ХАІТ захищає не тільки від посиленого метастазування ПК до лімфовузлів, але і від розвитку радіорефрактерності.

За даними літератури, хворі, у яких частка метастатичних лімфовузлів серед видалених при операції (М/В) дорівнює 0,30 чи більше, мають суттєво вищий ризик виникнення поопераційних рецидивів, а співвідношення М/В, яке дорівнює понад 0,65, вважають єдиним незалежним чинником виникнення рецидивів ПК категорії N1a [53, 54]. Для пацієнтів з РЙР метастазами, які уражають лімфовузли центрального компартменту, це співвідношення, за нашими даними, мало найвище значен-

ня порівняно з таким за широкого метастазування ПК (N1ab) чи за наявності метастазів у латеральних лімфовузлах шиї. Раніше ми показали, що і в когорті хворих без обмеження характеристик пухлин, максимальна кількість рецидивних метастазів була локалізована саме в центральному лімфатичному колекторі шиї (VI рівень) [41]. Отже, приховані метастази, що уражають лімфовузли центрального відсіку (які є першими на шляху метастазування), ймовірно, найчастіше можуть бути РЙР.

Аналіз результатів проведених досліджень не визначив можливі клінічні чинники, які могли б до операції бути прогностичними щодо існування РЙР прихованих метастазів ПК у лімфовузлах. Найрідше вони зустрічаються в хворих з мікрокарциномами без інвазійних характеристик та на фоні асоційованого з ПК ХАІТ, а агресивні морфологічні характеристики ПК є важливими для прогнозу підвищеного ризику виникнення як РЙЧ, так і РЙР метастазів у лімфовузлах шиї, особливо у центральному колекторі. Ці висновки обґрунтовують необхідність проведення профілактичної центральної лімфодисекції у хворих з доопераційним статусом карциноми N0, що дозволить уникнути, у більшості випадків, складнощів з поопераційним менеджментом пацієнтів з ПК ЩЗ.

## ВИСНОВКИ

Частота радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми у хворих з доопераційним статусом пухлини N0 не залежить від віку пацієнтів, їх статі, а також інвазійних характеристик пухлин. Найрідше приховані радіоїодрезистентні метастази зустрічаються у хворих з мікрокарциномами

та на фоні асоційованого з папілярною карциномою хронічного автоімунного тиреоїдиту. Визначення частки метастатичних лімфовузлів серед усіх видалених при лімфодисекції може бути корисним для прогнозу виникнення у післяопераційний період рецидиву захворювання.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

1. Faugeras L, Pirson A-S, Donckier J, et al. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10: 1758834017752853. doi: 10.1177/1758834017752853
2. Tumino D, Frasca F, Newbold K. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8: 312. doi: 10.3389/fendo.2017.00312
3. Laetitia G, Sven S, Fabrice J. *Cells* 2020;9(4): 830. doi: 10.3390/cells9040830
4. Leboulleux S, Lamartina L, Hadoux J, et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2022;31(7): 669-679. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2071696>
5. Yavuz S, Puckett Y. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559283/>
6. Koukkou E, Roupas N, Markou KB. *Minerva Med* 2017;108(2): 136-146. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.04923-0>
7. Zhang L, Li Z, Zhang M, et al. *Med Oncol* 2023;40(9): 258. doi: 10.1007/s12032-023-02098-3
8. Samimi H, Haghpanah V. *Cancer Cell Inter* 2022;22: 61. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02484-3>
9. Luo Y, Jiang H, Xu W, et al. *Front Oncol* 2020;10: 549882. doi: 10.3389/fonc.2020.549882
10. Tchekmedyan V, Dunn L, Sherman E, et al. *Thyroid* 2022;32(3): 273-282. doi: 10.1089/thy.2021.0565
11. Cazarin J, Dupuy C, Pires de Carvalho D. *Int J Mol Sci* 2022;23(11): 6129. doi: 10.3390/ijms23116129
12. Liu Y, Liu C, Pan Yu, et al. *Cell Death Discov* 2022; 423. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01214-y>
13. Ha LN, Irvani A, Nhung NT et al. *Cancer Imaging* 2021;21: 8. doi: 10.1186/s40644-020-00378-z
14. Hu J, Yuan IJ, Mirshahidi S, et al. *Int J Mol Sci* 2021;22: 1950. doi: 10.3390/ijms22041950
15. Ieni A, Vita R, Pizzimenti C, et al. *J Pers Med* 2021;11: 333. doi: 10.3390/jpm11050333
16. Wang C, Zhang X, Li H, et al. *PloS One* 2017;12(7): e0179664. doi: 10.1371/journal.pone.0179664
17. Zelinskaya H, Kvachenyuk A, Kulinichenko G, Moroz V. *Eureca: Life science* 2020;1: 3-10. <https://doi.org/10.21303/2504-5695.2020.001117>
18. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. *Thyroid* 2019; 29(4): 461-70. doi: 10.1089/thy.2018.0597
19. Heydarzadeh S, Moshtaghie AA, Daneshpoor M, Heydayati M. *Cell Commun Signal* 2020;18: 83. doi: 10.1186/s12964-020-00586-x
20. Shen X, Liu R, Xing M. *Endocr Relat Cancer* 2017;24: 41-52. doi: 10.1530/ERC-16-0402
21. Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12: 720723. doi: 10.3389/fendo.2021.720723
22. Abou Jokh Casas E, Repetto A, Rodriguez Gasén A, et al. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)* 2023;42(5): 325-334. doi: 10.1016/j.remnie.2023.07.003
23. Zelinskaya HV, Shovkovyi YeA. *Endokrynologia* 2019; 24(4): 311-317. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-4.311>
24. Tronko MD, Zelinskaya HV, Kvachenyuk AM, et al. *Probl Endocrine Pathol* 2019;4(70): 96-103
25. Saïe C, Wassermann J, Mathy E, et al. *Eur J Endocrinol* 2021;184: 667-676. doi: 10.1530/EJE-20-1073
26. Liu Y, Wang Y, Zhang W. *EJNMMI Res* 2022;12(1): 45. doi: 10.1186/s13550-022-00917-8
27. Kersting D, Seifert R, Kessler L, et al. *Cancers* 2021; 13(7): 1728. doi: 10.3390/cancers13071728
28. De la Fouchardière C, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, et al. *Eur J Cancer* 2018;92: 40-47. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.027
29. Ho AS, Luu M, Barrios L, et al. *JAMA Oncol* 2020;6: 706-713. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6851
30. Simões-Pereira J, Mourinho N, Ferreira TC, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106: e3911-e3922. doi: 10.1210/clinem/dgab436
31. Nakanishi K, Kikumori T, Miyajima N, et al. *Clin Nucl Med* 2018;43: 482-485. doi: 10.1097/RLU.0000000000002078
32. Cao J, Zhu X, Sun Y, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3470-3481. doi: 10.2967/jnumed.119.227652
33. Sponziello M, Brunelli C, Verrienti A, et al. *Endocrine* 2020;68: 458-465. doi: 10.1007/s12020-020-02271-y
34. Meng C, Song J, Long W, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14: 1109439. doi: 10.3389/fendo.2023.1109439
35. Nilsson JN, Grybäck P, Juhlin CC, et al. *Endocrine* 2023;82(2): 343-352. doi: 10.1007/s12020-023-03414-7
36. Ryu YJ, Kang SJ, Cho JS, et al. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(51): e13435. doi: 10.1097/MD.00000000000013435
37. Nam SH, Roh JL, Gong G, et al. *Thyroid* 2018;28(1): 88-95. doi: 10.1089/thy.2017.0334
38. Zheng CM, Ji YB, Song CM, et al. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2018;11(1): 58-64. doi: 10.21053/ceo.2017.00472
39. Kaewchur T, Namwongprom S, Waisayanand N, et al. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2021;36(1): 64-68. doi: 10.15605/jafes.036.01.10
40. Wang D, Hu J, Deng C, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14: 1108125. doi: 10.3389/fendo.2023.1108125
41. Ostafichuk MV, Kovalenko AY, Zelinska HV, Taraschenko YuM. *Endokrynologia* 2022;27(2): 114-123. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114

42. Liu C, Xiao C, Chen J, et al. *BMC Cancer* 2019;19(1): 622. doi: 10.1186/s12885-019-5835-6
43. Zheng X, Peng C, Gao M, et al. *Cancer Biol Med* 2019;16: 121-130. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0125
44. Liu J, Guo M. *Oncol Lett* 2023;26(4): 431. doi: 10.3892/ol.2023.14018
45. Zhao Y, Shi W, Dong F, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;13: 1098204. doi: 10.3389/fendo.2022.1098204
46. Lei J, Zhong J, Jiang K, et al. *Oncotarget* 2017;8: 27022-27033. doi: 10.18632/oncotarget.15388
47. Yan C, He X, Chen Z, Wang Y. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13: 807431. doi: 10.3389/fendo.2022.807431
48. Zelinskaya AV. *Endokrynologia* 2019;24, 2 :117-122. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.35
49. Song WJ, Um IC, Kwon SR, et al. *PLoS ONE* 2023; 18(11): e0294594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294594>
50. Zhan L, Feng HF, Yu XZ, et al. *BMC Surg* 2022;22(1): 235. doi: 10.1186/s12893-022-01635-7
51. Molnár C, Molnár S, Bedekovics J, et al. *Pathol Oncol Res* 2019;25(3): 1191-1197. doi: 10.1007/s12253-019-00580-w
52. Song YS, Park YJ. *Int J Thyroidol* 2018;11(2): 152-159. <https://doi.org/10.11106/ijt.2018.11.2.152>
53. Vas Nunes JH, Clark JR, Gao K, et al. *Thyroid* 2013; 23(7): 811-816. doi: 10.1089/thy.2012.0460
54. Ryu IS, Song CI, Choi SH, et al. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1): 277-283. doi: 10.1245/s10434-013-3258-1

## ПРИХОВАНІ РАДІОЙОДЧУТЛИВІ ТА РАДІОЙОДРЕЗИСТЕНТНІ МЕТАСТАЗИ ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

Гуда Б. Б., Остафійчук М. В.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,  
м. Київ, Україна  
bguda@ukr.net*

**Актуальність.** Резистентність метастазів до радіоїоду становить значну клініко-онкологічну проблему при проведенні цільової радіоїодтерапії у хворих, які перенесли тиреоїдектомію з приводу папілярної карциноми щитоподібної залози (ПК ЩЗ). Існування прихованих лімфовузлів, які уражені метастазами ПК, особливо якщо вони є радіоїодрезистентними (РІР), подвоює проблему, бо становить загрозу подальшого широкого метастазування карцином, виникнення рецидивів після проведення хірургічного лікування, низької ефективності радіоїодного лікування.

**Мета роботи.** Проаналізувати низку клініко-онкологічних характеристик захворювання, які могли б, у певній мірі, передбачити наявність радіоїодрезистентних метастазів у хворих, пухлини яких на основі результатів доопераційної діагностики мали статус N0.

**Матеріали та методи.** Когортне дослідження частоти РІР метастазів у лімфовузлах ший пацієнтів трьох груп — без метастазів, з радіоїодчутливими (РІЧ) і РІР метастазами — в залежності від низки клінічних параметрів (вік і стать пацієнтів, розмір пухлини та її інвазійні характеристики, наявність супутнього аутоімунного тиреоїдиту). Визначали частку уражених лімфовузлів до кількості видалених. Статистичну обробку даних проводили за використання критерію узгодженості розподілів  $\chi^2$  Пірсона, а також критерію Стьюдента.

**Результати.** Вікові та гендерні характеристики хворих не пов'язані з прогнозом існування РІР метастазів ПК, хоча тенденція щодо більшого розміру пухлин, метастази яких були РІР, простежена у групі жінок, але не чоловіків. Розмір карцином корелює з підвищенням частоти РІР метастазів лише у випадках пухлин, які не виходять за межі ЩЗ і діаметр яких не перевищує 4 см (категорії T1–T2). Найнижчу частоту РІР метастазів порівняно з частотою РІЧ метастазів спостерігали за пухлин категорії T1a, найвищу — за ПК категорії T2. Не виявили зв'язок частоти РІР метастазів з такими характеристиками ПК, як інвазія у капсулу пухлини, інтраїодна чи екстраїодна інвазія, а також мультифокальний ріст пухлинних клітин, хоча частота пухлин як з РІЧ, так і з РІР метастазами була вищою порівняно з такою за інвазійних карцином, які не метастазували. Встановлений чіткий зв'язок частоти РІР метастазів з наявністю у хворих тиреоїдиту: за асоціації з ПК аутоімунного захворювання РІР метастази зустрічаються значно рідше. Частка метастатичних лімфовузлів була найвищою серед видалених лімфовузлів центрального компартменту.

**Висновки.** Частота радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми у хворих з доопераційним статусом пухлини N0 не залежить від віку пацієнтів, їх статі, а також інвазійних характеристик пухлин. Найрідше приховані радіоїодрезистентні метастази зустрічаються в хворих з мікрокарциномою і на фоні асоційованого з папілярною карциномою аутоімунного тиреоїдиту. Визначення частки метастатичних лімфовузлів серед усіх видалених при лімфодисекції може бути корисним для прогнозу виникнення у післяопераційний період рецидиву захворювання.

**Ключові слова:** папілярна карцинома щитоподібної залози, приховані радіоїодрезистентні та радіоїодчутливі метастази, лімфовузли ший.

## HIDDEN RADIOIODINE-SENSITIVE AND RADIOIODINE-RESISTANT METASTASES OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA: CLINICAL ASPECTS

B. B. Guda, M. V. Ostafichuk

*SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine  
bguda@ukr.net*

**Background.** The resistance of metastases to radioiodine is a significant clinical problem during targeted radioiodine therapy in patients who underwent thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma (PTC). The existence of hidden lymph nodes that are affected by PTC metastases, especially if they are radioiodine-resistant (RIR), doubles the problem, because it poses a threat of further widespread metastasis of carcinomas, the occurrence of relapses after surgical treatment, low effectiveness of radioiodine treatment.

**Purpose.** To analyze a number of clinical and oncological characteristics of the disease, which could, to a certain extent, predict the presence of radioiodine-resistant metastases in patients whose tumors, based on the results of preoperative diagnostics, had the status N0.

**Materials and methods.** Cohort study of the frequency of metastases in the neck lymph nodes of patients of three groups — without metastases, with radioiodine-sensitive (RIS) metastases and RIR metastases — depending on a number of clinical parameters (age and sex of patients, tumor size and its invasive characteristics, presence of concomitant autoimmune thyroiditis). The proportion of affected lymph nodes to the number of removed ones was determined. Statistical data processing was performed using the Pearson's  $\chi^2$  distribution consistency criterion, as well as the Student's test.

**Results.** Age and gender characteristics of the patients are not associated with the prognosis of the existence of RIR metastases of PTC, although the trend towards a larger size of tumors whose metastases were RIR was observed in the group of women, but not in men. The size of the carcinomas is associated with an increase in the frequency of RIR metastases only in the case of tumors that do not go beyond the thyroid gland and whose diameter does not exceed 4 cm (categories T1–T2). The lowest frequency of RIR metastases compared to the frequency of RIS ones was observed for tumors of category T1a, the highest — for PTC of category T2. They did not reveal the relationship between the frequency of RIR metastases and such characteristics of PTC as invasion into the tumor capsule, intrathyroidal or extrathyroidal invasion, as well as multifocal growth of tumor cells, although the frequency of tumors with both RIR and RIS metastases was higher compared to that of invasive carcinomas, which did not metastasize. A clear connection between the frequency of RIR metastases and the presence of thyroiditis in patients has been established: in the association of an autoimmune disease with PTC, RIR metastases occurs much less often. The proportion of metastatic lymph nodes was the highest among the removed lymph nodes of the central compartment.

**Conclusions.** The frequency of radioiodine-resistant metastases of the papillary thyroid carcinoma in patients with preoperative tumor status N0 does not depend on the age of the patients, their gender, as well as the invasive characteristics of the tumors. Rarely, hidden radioiodine-resistant metastases occur in patients with microcarcinoma and against the background of papillary thyroid carcinoma-associated autoimmune thyroiditis. Determining the proportion of metastatic lymph nodes among all those removed during lymph node dissection can be useful for predicting recurrence of the disease in the postoperative period.

**Key words:** papillary thyroid carcinoma, hidden radioiodine-resistant and radioiodine-sensitive metastases, neck lymph nodes.