



*М.В. Фридман^{1,2,3}, Л.Ф. Левин⁴, Т.А. Леонова^{1,2}, П.Г. Киселев⁴,
 О.В. Красько⁵, В.А. Кондратович^{1,2}, А.В. Прохоров³*

Клинико-морфологическая характеристика пациентов с метастазами папиллярного рака щитовидной железы в головном мозге

¹Республиканский центр опухолей щитовидной железы, г. Минск, Беларусь

²УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск, Беларусь

³УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

⁴ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минский район, п. Лесное, Беларусь

⁵Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

*M.V. Fridman^{1,2,3}, L.F. Levin⁴, T.A. Leonova^{1,2}, P.G. Kiselev⁴, O.V. Krasko⁵, V.A. Kondratovich^{1,2},
 A.V. Prokharau³*

Clinical and Morphological Characteristics of Patients with Brain Metastases of Papillary Thyroid Carcinoma

¹Republican Centre for Thyroid Tumours, Minsk, Belarus

²Minsk Municipal Clinical Oncological Centre, Minsk, Belarus

³Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁴N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center for Oncology and Medical Radiology, Lesnoe, Belarus

⁵National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Введение. Для клинической картины папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) характерны метастазы в лимфатических узлах и, гораздо реже, внутренних органах — легких и костях скелета. Поражение этой опухолью головного мозга описано в единичных наблюдениях или сериях, включающих 5–10 пациентов.

Материалы и методы. По данным Белорусского канцер-регистра за 30-летний период наблюдения из 28 102 пациентов в возрастной группе ≥ 19 лет были идентифицированы 5 мужчин и 6 женщин от 38 до 74 лет к началу лечения ПРЩЖ и один ребенок (девочка) из 1 641 пациентов в возрасте ≤ 18 лет, у которых подтверждены церебральные метастазы на начальном этапе лечения, либо возникшие в процессе послеоперационного ведения.

Результаты. У мужчин заболевание протекало менее благоприятно: по завершению лечения первичной опухоли у них чаще обнаруживали рецидивы/прогрессирование опухолевого процесса ($p = 0,003$), более низкими были и показатели выживаемости после вовлечения в процесс головного мозга ($p = 0,059$). К неблагоприятным факторам прогноза можно отнести местную распространенность ПРЩЖ: при pT3-T4 значимо чаще были выявлены рецидивы/прогрессирование ($p = 0,04$) и снижение показателей выживаемости ($p = 0,034$). У пациентов с отдаленными метастазами отмечен повышенный риск развития рецидива/прогрессирования заболевания ($p = 0,027$), однако на показатели опухоль-специфической выживаемости наличие органных метастазов не оказало влияния ($p > 0,05$). Лечебная тактика после диагностики церебральных метастазов значительно различалась, тем не менее у пациентов, которым проводилась лучевая терапия или радиойодтерапия, самостоятельно или в комбинации с химиотерапией, либо как элемент комплексного лечения, выживаемость была выше ($p = 0,022$).

Introduction. As a rule, papillary thyroid carcinoma (PTC) is associated with lymph node metastases, while distant organ involvement such as the lungs and skeletal bones being relatively infrequent. Cerebral metastases are exceptionally rare, limited to individual case reports or small case series, including 5–10 patients each.

Material and methods. Over a 30-year observation period, according to the Belarusian Cancer Registry, out of 28102 patients (19 years or older), five males and six females aged 38 to 74 years at the onset of PTC treatment, and one paediatric patient (female) from a total of 1641 patients (18 years or younger), were identified with confirmed brain metastases either at the initial stages of treatment or during the follow-up.

Results. The disease course was less favorable in men, they succumbed to relapse/progression more frequently after primary tumor treatment ($p = 0.003$) and had reduced survival rates following brain involvement ($p = 0.059$). Local tumor extent, specifically pT3-T4 staging, was associated with a significantly increased risk of recurrences/progression ($p = 0.04$) and decreased survival rates ($p = 0.034$). Patients with distant metastases had an elevated risk of PTC relapse/progression ($p = 0.027$). However, the presence of organ-specific metastases did not affect tumor-specific survival rates ($p > 0.05$). Treatment approaches after diagnosing cerebral metastases varied, but patients who underwent radiation therapy or radiation iodine therapy, either as monotherapy or in combination with chemotherapy or as part of multimodal treatment, had better survival rates ($p = 0.022$).

Выводы. Представлена подробная клинико-морфологическая характеристика 12 пациентов с церебральными метастазами ПРЦЖ, которые развились после завершения радикального лечения первичной опухоли, стали финалом ее неоднократных рецидивов/прогрессирования, а также наблюдения, где ПРЦЖ дебютировал поражением головного мозга. Сформулированы рекомендации по своевременному выявлению очагов опухоли такой нетипичной локализации: следует включать в план обследования КТ/МРТ головного мозга в случаях распространения карциномы в лёгких и/или костях скелета (на любом этапе заболевания) для своевременной диагностики потенциально летальных интракраниальных метастазов.

Ключевые слова: папиллярный рак; щитовидная железа; церебральные метастазы

Для цитирования: Фридман М.В., Левин Л.Ф., Леонова Т.А., Киселев П.Г., Красько О.В., Кондратович В.А., Прохоров А.В. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с метастазами папиллярного рака щитовидной железы в головном мозге. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1065–1072. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1065-1072

✉ Контакты: Фридман Михаил Валерьевич, mfridman@tut.by

Conclusions. This study presents a detailed clinical and morphological characterization of 12 patients with cerebral metastases from PTC, which either developed after radical treatment for the primary tumor or presented as the initial manifestation of the disease. We provided recommendations for the timely detection of tumors in such atypical locations. CT/MRI of the brain should also be included in the diagnostic plan for patients with distant metastases to the lungs and/or bones (at any stage of the disease) for the prompt diagnosis of potentially life-threatening intracranial metastases.

Keywords: papillary cancer; thyroid; brain metastases

For citation: Fridman MV, Levin LF, Leonova TA, Kiselev PG, Krasko OV, Kondratovich VA, Prokharau AV. Clinical and Morphological Characteristics of Patients with Brain Metastases of Papillary Thyroid Carcinoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1065–1072 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1065-1072

Введение

Быстрый рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) зафиксирован во многих странах мира с 1980-х гг. По данным GLOBOCAN в 2020 г., РЩЖ диагностирован у 586 000 пациентов, заняв 9-е место. Стандартизованный (мировой стандарт) показатель заболеваемости среди женщин был равен 10,1 на 100 000 населения, что в 3 раза выше, чем среди мужчин. Общемировые данные свидетельствуют, что у женщин на каждые 20 случаев злокачественных новообразований одно обнаруживается в щитовидной железе [1]. С другой стороны, показатели смертности остаются низкими: 0,5 на 100 тыс. у женщин и 0,3 на 100 тыс. у мужчин [1]; по данным Белорусского канцер-регистра, стандартизованный показатель смертности на 100 тыс. населения и в 2011, и в 2015, и в 2020 гг. составлял всего 0,3. Это объясняется прежде всего тем, что большинство пациентов подвергаются лечению на ранней стадии заболевания, поскольку неограниченный доступ к визуализирующим технологиям, прежде всего ультрасонографии, дает возможность исследовать узловые образования небольших размеров, которые характерны для папиллярного рака щитовидной железы (ПРЦЖ), и обнаруживать заболевание на субклинической стадии. Так, согласно собственным наблюдениям, ежегодно оперативному лечению в Республиканском центре опухолей щитовидной железы (Минск, Беларусь) по поводу первичных тиреоидных злокачественных новообразований подвергаются более 1 000 людей в возрасте старше 18 лет, причем у 97 % из них диагностируется ПРЦЖ (у 65 % пациентов размер узла не превышает 10 мм).

Приводятся данные, что ПРЦЖ у взрослых — распространенное заболевание, имеющее

различную склонность к органному метастазированию (1–7 %), в т. ч. с редким вовлечением головного мозга (1 %) [2, 3]. Так, McWilliams и соавт. (2003) описали 16 наблюдений метастазов в головном мозге, выявленных за 25-летний период (из них у 10 пациентов диагностирован ПРЦЖ); еще 12 пациентов выявлены в материале de Figueiredo и соавт. (2014); Tahmasebi и соавт. (2013) представили данные на 9 пациентов; Tsuda и соавт. (2013) за 35 лет наблюдений выявили всего 5 пациентов с метастазами ПРЦЖ в головном мозге; о таком же количестве пациентов сообщают L.N. На с соавт. (2023) [4–8]. Для привлечения внимания к проблеме церебральных метастазов рака щитовидной железы Wu и соавт. (2021) объединили в одну группу как наблюдения с доказанными интракраниальными метастазами, так и пациентов с метастазами в костях черепа ($n = 22$; у 14 пациентов из этой объединенной когорты диагностирован папиллярный рак) [9]. По данным Dinneen и соавт. (1995) за 50 лет наблюдений у пациентов с ПРЦЖ преимущественно наблюдались метастазы в легких (71 %) и костях (20 %), первичные метастазы в головной мозг отмечены всего у 3 % пациентов, однако повторное прогрессирование приводило в совокупности к частоте поражения головного мозга в 18 % [10].

Таким образом, метастазы ПРЦЖ в головном мозге исключительно редки, и информация о клинико-морфологических характеристиках и результатах лечения заболевания на этой стадии распространения неполная и противоречивая. Превалентность пациентов с церебральными метастазами ПРЦЖ неизвестна (в Беларуси не ведется учет пациентов с метастатическим поражением головного мозга), насколько используемые в настоящее время подходы к диагностике и лечению позволяют своевременно выявить опу-

холевое поражение головного мозга и провести адекватное хирургическое или терапевтическое вмешательство также остается неизвестным. Выяснение этих актуальных вопросов и легло в основу проведенного исследования.

Как следствие, с целью улучшения диагностики и результатов лечения проведен анализ клинико-морфологических данных, ретроспективно собранных в группе пациентов с церебральными метастазами ПРЦЖ за 30-летний период наблюдения.

Материалы и методы

Дооперационный диагноз ПРЦЖ был установлен на основании клинических проявлений заболевания, результатов УЗИ и тонкоигольной биопсии опухоли под контролем УЗИ. Всем пациентам была проведена рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях с томографией шеи и средостения, а также ларингоскопия. Основным методом лечения было выполнение оперативных вмешательств в сочетании с курсами радиойодтерапии и супрессивной или заместительной гормонотерапии левотироксином, а также (по индивидуальным показаниям) была проведена дистанционная гамма-терапия и полихимиотерапия. Начальная стратификация по группам риска развития рецидива/прогрессирования у пациентов, страдающих ПРЦЖ, проведена на основании дооперационных данных, интраоперационной оценки (распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, резектабельность) и результатов послеоперационного морфологического, инструментальных и лабораторных исследований. Определение сывороточного тиреоглобулина (ТГ) было наиболее значимым методом динамического наблюдения. Каждые 6 мес. после проведенного лечения у пациентов были определены уровни тиреотропного гормона гипофиза, ТГ, Т4 свободного и антител к тиреоглобулину на фоне супрессивной или заместительной терапии, а также выполнен УЗИ-контроль органов шеи. Рентген-контроль органов грудной клетки пациенты проходили один раз в год.

У пациентов с ПРЦЖ в периоде динамического наблюдения метастатическое поражение головного мозга было выявлено по обращаемости и в связи с характерной клинической симптоматикой. При дифференциальной диагностике с первичными интракраниальными опухолями и метастазами других новообразований (обычно, распростра-

няются на головной мозг карциномы легкого, молочной железы, почки, толстого кишечника) были использованы клинические, биохимические и радиологические данные. Всем пациентам была проведена компьютерная томография головного мозга с контрастированием, дополненная, при необходимости, МРТ и сцинтиграфией с изотопом I-131. Основными методами лечения были хирургическое удаление (стандартное лечение крупных метастазов с выраженным отеком и масс-эффектом), разновидности лучевой терапии, в т. ч. применялась стереотаксическая радиохирургия на гамма-ноже (при множественных церебральных метастазах с максимальным диаметром до 30 мм) и химиотерапия.

По данным Белорусского канцер-регистра, с 1992 по 2022 гг. среди 28 102 взрослых пациентов и 1 641 детей в возрасте ≤ 18 лет, обнаружено 38 записей о наличии метастазов ПРЦЖ в головном мозге, однако в процессе верификации у подавляющего большинства пациентов эта информация не подтвердилась (рис. 1). Только в 12 наблюдениях диагноз был морфологически установлен по операционному материалу, полученному в результате хирургических вмешательств (удаление первичной опухоли щитовидной железы, рецидивов, метастатических очагов в головном мозге), либо имелась удостоверяющая информация (результаты рентгенологических, радиологических и биохимических исследований), доказывающая вовлечение головного мозга в метастатический процесс. Клинические данные о проведенном обследовании и лечении, рецидивах заболевания были получены из амбулаторных карт пациентов. Биопсийный материал дополнительно был окрашен по стандартной иммуногистохимической методике антителами к TTF1 (клон SPT24) и thyroglobulin (Tg, клон 1D4) в патологоанатомической лаборатории Республиканского центра опухолей щитовидной железы. Все наблюдения ПРЦЖ с церебральными метастазами были верифицированы, реклассифицированы и рестадированы в соответствии актуальными регламентирующими документами ВОЗ [11, 12]. Из анализа исключены те случаи, где диагноз ПРЦЖ устанавливался только по цитологическому материалу и многочисленные, закончившиеся летальным исходом, наблюдения, где медицинская документация оказалась утилизированной.

При анализе выживаемости рассматривались: 1) время наблюдения с момента установления диагноза ПРЦЖ до смерти от основного заболевания или прекращения наблюдения в связи с окончанием исследования; 2) время наблюдения с момента выявления церебральных метастазов до смерти от основного заболевания или прекращения наблюдения в связи с окончанием исследования. Событием в обоих случаях считали смерть от основного заболевания.

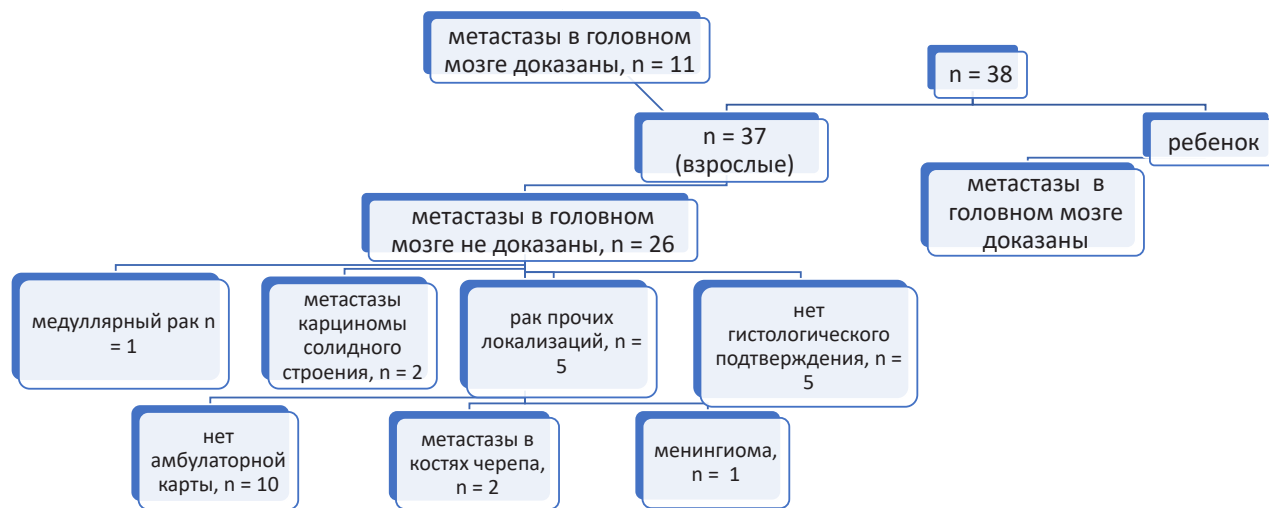


Рис. 1. Схематическое представление о включении и исключении пациентов из исследования

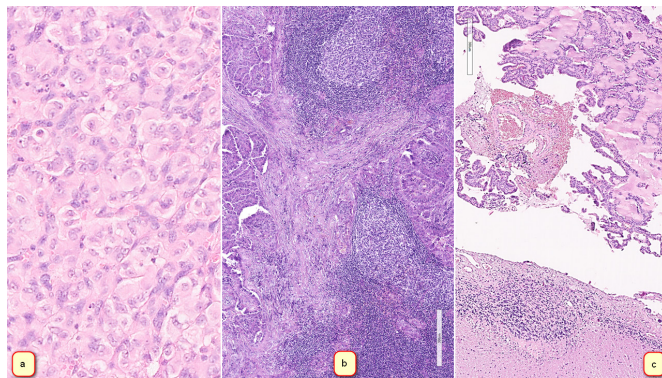


Рис. 2. Онкоцитарный вариант папиллярного рака щитовидной железы.
а — крупные опухолевые клетки с оксифильной цитоплазмой и округлым ядром с ядрышком, растут солидными пластами; б, с — метастазы в лимфатическом узле и мозжечке представлены сосочковыми структурами. Окраска — гематоксалин и эозин. Ув. 400 (а), 75 (б, с)

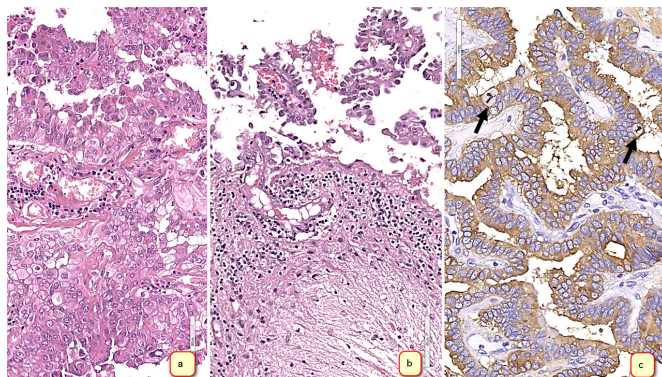


Рис. 3. Агрессивные варианты папиллярного рака щитовидной железы.
а — столбчатоклеточный (первичная опухоль); б — «мезонефroidный» (мозжечок); с — высококлеточный с повышенной митотической активностью (патологические митозы отмечены стрелками). Окраска — гематоксалин и эозин (а, б); иммуногистохимическое окрашивание с антителом thyroglobulin, clone 1D4 (с). Ув. 350 (а, б), 400 (с)

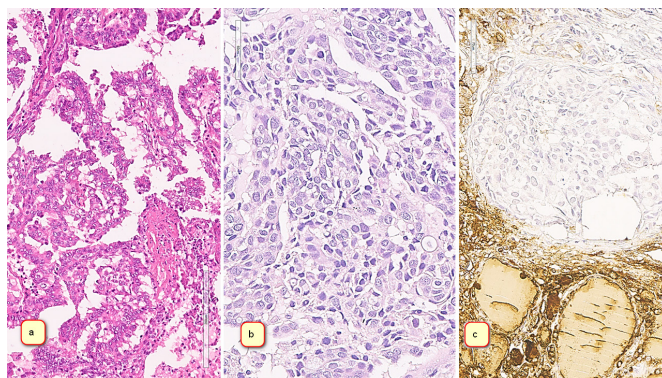


Рис. 4. Признаки снижения дифференцировки в папиллярном раке щитовидной железы.
а — фокусы некроза, б — солидная архитектура, утрата типичных для папиллярной карциномы ядерных изменений; с — отсутствие экспрессии thyroglobulin. Окраска гематоксалин и эозин (а, б), иммуногистохимическое окрашивание с антителом thyroglobulin, clone 1D4 (с). Ув. 200 (а), 400 (б), 300 (с)



Рис. 5. Компьютерные томограммы поражения костей черепа (а) и метастаза в мозжечок (б, стрелка)

Медианы наблюдений рассчитывались согласно Schemper и Smith (1996), метод 2 [13].

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплан – Майера, сравнения групп проводились по лог-ранк критерию. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ПРЦЖ с поражением головного мозга был установлен у 12 пациентов — 11 взрослых и одного ребенка. Медиана наблюдений с момента диагноза ПРЦЖ составила 17 лет, медиана наблюдений с момента выявления церебральных метастазов составила 4 года.

Так, метастатическое поражение головного мозга наблюдалось у 5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 38 до 74 лет к началу лечения ПРЦЖ (медиана — 60 лет). Размер новообразований в щитовидной железе варьировал от 7 до 110 мм (медиана — 49 мм). Опухоли с выраженным местным распространением (pT4a) обнаружены у четырех пациентов, регионарные метастазы у 7 человек (в 6 наблюдениях — N1b), отдаленные метастазы у трех (двое с метастазами в головном мозге). В I-й стадии ПРЦЖ выявлен у трех пациентов, во II-й — у 5, в III-й — у двух и в IVb — у одного пациента. При гистологическом исследовании наблюдались разнообразные варианты папиллярного рака, причем у двух пациентов выявлен считающийся неагрессивным онкоцитарный вариант (рис. 2), а в 5 наблюдениях опухоль была представлена преимущественно классическим ПРЦЖ, но с фокусами высоко- или столбчатоклеточного строения, «мезонефроидными» участками либо признаками снижения дифференцировки в виде появления очагов спонтанного некроза и/или повышенной митотической активности (рис. 3). Еще у 4 пациентов строение опухоли соответствовало низкодифференцированному ПРЦЖ (рис. 4).

Клиническое течение ПРЦЖ в описываемой группе взрослых пациентов проходило по нескольким сценариям. По первому из них в течение ближайшего периода наблюдения (2–4 года) после радикального оперативного вмешательства выявлено прогрессирование заболевания в регионарных лимфатических узлах ($n = 2$), отдаленные метастазы в легких ($n = 3$), костях скелета ($n = 1$). Еще у одного из пациентов достичь стабилизации заболевания длительное время не удавалось: после завершения радикальных операций обнаруживались резидуальные метастазы в лимфатических узлах и, несмотря на проводимое лечение (удаление метастатических очагов, радиойодтерапия), следовало еще несколько рецидивов.

В дальнейшем течение заболевания также имело некоторые различия: метастазы в головном мозге обнаруживались в короткий срок (7–36 мес.) после завершения лечения рецидива ($n = 6$) или через более длительный период (у одной пациентки метастаз в мозжечке манифестировал через 14 лет после завершения лечения рецидивов, на 25 году от начала заболевания).

Еще одним вариантом клинического течения было развитие отдаленных метастазов (и сразу в головном мозге) по прошествии более длительного временного промежутка (6–7 лет) после завершения радикального лечения ($n = 2$). И еще у двух пациентов ПРЦЖ дебютировал поражением головного мозга, причем один из них трехкратно был подвергнут нейрохирургическим вмешательствам по поводу «первичной» опухоли, и только по результатам третьей операции была установлена метастатическая природа новообразования.

Необходимо подчеркнуть, что все нейрохирургические вмешательства (у 6 пациентов) проводились по поводу «первичных» опухолей головного мозга.

Летальным исходом, связанным с прогрессированием ПРЦЖ, завершились истории болезни 5 пациентов, у одной пациентки отмечена смерть от других заболеваний на 17 году после удаления первичной опухоли в щитовидной железе.

Метастаз в головном мозге по второму сценарию также развился у пациентки, бывшей на момент лечения ПРЦЖ ребенком (9,5 лет). Возникновение опухоли было связано с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС (возраст во время «йодного удара» — 3 года), распространенность процесса соответствовала pT1bN1bM0 (размер опухоли — 15 мм, прорастание в жировую клетчатку за пределы капсулы щитовидной железы, по гистологическому строению — инвазивный фолликулярный вариант папиллярного рака). После проведения хирургического этапа лечения в объеме тотальной тиреоидэктомии с фасциально-фулярной центральной и ипсилатеральной лимфаденэктомией пациентке проведен курс дистанционной радиотерапии (суммарная доза — 30 Гр) и абляционный курс терапии радиоактивным йодом (активность — 1 ГБк). Спустя 5 лет (возраст — 15 лет) по завершении лечения при контрольной радиойоддиагностике были обнаружены метастазы в костях скелета, легких и головном мозге. В дальнейшем пациентке провели 4 курса терапии радиоактивным йодом (активность — 26,241 ГБк). В настоящее время, спустя 22 года после завершения лечения отмечается стабилизация, данные за прогрессирование заболевания отсутствуют.

Несмотря на небольшое количество наблюдений, результаты анализа показали, что у мужчин

заболевание протекало менее благоприятно: после завершения лечения у них чаще обнаруживали рецидивы/прогрессирование опухолевого процесса ($p = 0,003$), более низкими были и показатели выживаемости после вовлечения в процесс головного мозга ($p = 0,059$). Также к неблагоприятным факторам прогноза можно отнести распространенность опухоли в щитовидной железе (pT3-T4): при выраженном местном распространении опухоли также значимо чаще были выявлены рецидивы/прогрессирование ($p = 0,04$) и снижение показателей выживаемости ($p = 0,034$). Пациенты с отдаленными метастазами ПРЦЖ имели повышенный риск развития рецидива/прогрессирования заболевания ($p = 0,027$), однако на показатели опухоль-специфической выживаемости наличие органных метастазов не оказало влияния ($p > 0,05$). Лечебная тактика после диагностики церебральных метастазов значительно различалась, однако у пациентов, которым проводилась лучевая терапия или радиойодтерапия, самостоятельно или в комбинации с химиотерапией, либо как элемент комплексного лечения, выживаемость была выше ($p = 0,022$).

Обсуждение

Хотя ПРЦЖ стал распространенным заболеванием, морфологическая диагностика этой опухоли по-прежнему трудна. Особенно это касается пациентов с нетипичной локализацией метастаза и при отсутствии сведений о наличии опухоли в щитовидной железе. Такие ошибки весьма серьезны, они отражаются на тактике лечения и судьбе пациента. Как уже указывалось выше, в одном из наших наблюдений понадобилось более двух лет и три операции, чтобы диагностировать метастазы ПРЦЖ в головном мозге. Другая крайность — неправильная интерпретация гистологической картины у пациентов с анамнезом опухоли щитовидной железы. Так, при анализе протокола вскрытия одного из пациентов, отмеченных в базе данных Белорусского канцер-регистра, как умершего от метастаза ПРЦЖ в головном мозге, выяснилось, что в действительности новообразование оказалось менингиомой. Соответственно, чрезвычайно важно для диагностики церебральных метастазов иметь биохимическое подтверждение (необходимо ориентироваться на уровень тиреоглобулина) и данные результатов исследования с применением различных визуализирующих методик (рис. 5). Следует отметить, что у одного из пациентов изучаемой группы были получены отрицательные результаты сцинтиграфии (без признаков включения радиофармпрепарата)

за 9 мес. до обнаружения церебральных метастазов, но морфологическое исследование удаленного из головного мозга образования показало метастаз ПРЦЖ, причем иммунофенотип (Ck7+, TTF1+, Рах8+, слабая очаговая экспрессия Тg в цитоплазме единичных опухолевых клеток) свидетельствовал о радиойоднегативном характере опухоли.

В действующих в Беларуси «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных новообразований» всесторонне освещены вопросы дооперационной верификации РЦЖ, объем оперативного вмешательства и особенности ведения пациентов с целью профилактики рецидивов и развития отдаленных метастазов [14]. Следует отметить, что требования клинического протокола полностью соблюдены во всех изученных наблюдениях, за исключением одного пациента с поздней диагностикой метастатического поражения головного мозга. С одной стороны, малое количество наблюдений ПРЦЖ с церебральными метастазами доказывает, что лечебная тактика выбрана правильно и у подавляющего большинства пациентов агрессивное хирургическое лечение, дополненное курсами радиойодтерапии и супрессивной гормонотерапии, достаточно эффективно предотвращает возврат заболевания. С другой стороны, биологическое поведение опухоли в индивидуальных случаях остается непредсказуемым, и даже использование полного спектра возможностей лечения не гарантирует от генерализации процесса. Показательными примерами служит поражение головного мозга у девочки 9 лет и женщины в возрасте 61 года на момент операции с минимальной распространенностью опухолевого процесса (размеры узла в щитовидной железе — до 20 мм), развившееся по прошествии 5–7 лет после завершения лечения первичной опухоли.

Ответ на лечение церебральных метастазов ПРЦЖ также непредсказуем. В одних случаях эффективный контроль заболевания достигался после применения радиотерапии, системной химиотерапии и таргетных препаратов, которые вводились в схему лечения при наличии мутации в онкогене BRAF. Только хирургическое либо симптоматическое лечение метастазов ПРЦЖ в головном мозге было менее эффективным.

Интересно отметить, что возраст пациентов, региональное распространение и особенности морфологического строения не повышают риск неблагоприятного исхода. Тем не менее микроскопические особенности опухоли заслуживают особого внимания, поскольку могут быть потенциально связаны с повышенным риском развития рецидивов/прогрессирования после завершения лечения ПРЦЖ ($p = 0,062$).

Заключение

Нужно подчеркнуть, что представленная серия наблюдений редкого феномена (12 пациентов за 30-летний период наблюдения) не дает оснований для пересмотра практикуемых алгоритмов диагностики и лечения. Тем не менее знание о существовании такого рода нетипичных проявлений ПРЦЖ заставляет включать в обследование и КТ/МРТ головного мозга в случаях обнаружения опухолевых очагов в лёгких и/или костях скелета для своевременной диагностики потенциально летальных церебральных метастазов.

Выводы:

1. Метастатическое поражение головного мозга — исключительно редкий феномен (за 30-летний период наблюдения из 28 102 пациентов в возрастной группе ≥ 19 лет были идентифицированы 5 мужчин и 6 женщин (0,04 %) от 38 до 74 лет к началу лечения ПРЦЖ и один ребенок (девочка) из 1 641 пациентов (0,06 %) в возрасте ≤ 18 лет), который, как правило (9 из 12 пациентов), отмечался в период наблюдения после проведения стандартного лечения.

2. Риск развития рецидивов/прогрессирования у пациентов исследуемой группы ассоциирован с полом (у мужчин риск повышен, $p = 0,003$), морфологическим строением опухоли (при агрессивных и высоко агрессивных вариантах можно ожидать негативного развития событий после завершения основного блока стандартных лечебных мероприятий, $p = 0,062$), выраженным местным распространением опухоли в щитовидной железе ($p = 0,004$) и наличием отдаленных метастазов ($p = 0,027$).

3. На снижение показателей опухоль-специфической выживаемости после обнаружения церебральных метастазов наибольшее влияние оказали местное распространение опухоли (pT3-4 по сравнению с pT1-2, $p = 0,034$) и выбор тактики лечения (комбинированное/комплексное лечение с применением лучевой терапии либо радиойодтерапия показали лучшие результаты ($p = 0,022$) по сравнению с использованием только хирургического или симптоматического лечения).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Фридман М.В. — идея и разработка концепции научной работы, сбор и анализ материала, верификация диагноза, отбор пациентов в группу исследования, подготовка иллюстративного материала, составление черновика рукописи;

Левин Л.Ф. — подготовка данных канцер-регистра;

Леонова Т.А., Киселев П.Г. — верификация диагноза, отбор пациентов в группу исследования, редакция рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Краско О.В. — статистическая обработка данных;

Кондратович В.А., Прохоров В.А. — научная консультация, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Fridman M.V. conceptualized and developed the research concept, conducted data collection and analysis, verified diagnoses, selected patients for the study group, prepared illustrative material, and drafted the manuscript;

Levin L.F. prepared the cancer registry data;

Leonova T.A. and Kiselev P.G. verified diagnoses, selected patients for the study group, edited the manuscript, and critically reviewed it, contributing valuable intellectual content;

Krasko O.V. conducted statistical data analysis;

Kondratovich V.A. and Prokhorov V.A. provided scientific consultation and critically reviewed the manuscript, contributing valuable intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002;26(8):879-85. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6612-1>.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med.* 2007;32(6):440-4. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31805375ca>.
- McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 2003;98(2):356-62. <https://doi.org/10.1002/cncr.11488>.
- Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, et al. Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid.* 2014;24(2):270-6. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0061>.
- Tahmasebi FC, Farmer P, Powell SZ, et al. Brain metastases from papillary thyroid carcinomas. *Virchows Arch.*

- 2013;462(4):473-80. <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1394-4>.
7. Tsuda K, Tsurushima H, Takano S, et al. Brain metastasis from papillary thyroid carcinomas. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(5):817-819. <https://doi.org/10.3892/mco.2013.139>.
 8. Ha LN, Khanh LQ, Hanh NTM, et al. Screening and treatment of brain metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case series. *Thyroid Res*. 2023;16(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13044-023-00146-8>.
 9. Wu T, Jiao Z, Li Y, et al. Brain metastases from differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study of 22 patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:730025. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.730025>.
 10. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(7):2041-5. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608252>.
 11. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. Wiley-Blackwell, Hoboken. 2016;(8):51-54.
 12. WHO classification of tumours editorial board. *Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2022. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.
 13. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996;17(4):343-6. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(96\)00075-x](https://doi.org/10.1016/0197-2456(96)00075-x).
 14. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных заболеваний: клинический протокол / Министерство здравоохранения республики Беларусь. Минск: Профессиональные издания. 2019:443-457 [Diagnosis and Treatment Algorithms for Malignant Diseases: A Clinical Protocol. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: Professional Publications. 2019:443-457 (In Russ.)]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W-21833500p&p1=1>

Поступила в редакцию 13.06.2023
 Прошла рецензирование 19.07.2023
 Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Фридман Михаил Валерьевич / Fridman Mikhail Vasilevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9016-7434>.

Киселев Павел Геннадьевич / Kiselev Pavel Gennadevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-263X>.

Красько Ольга Владимировна / Krasko Olga Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>.

Левин Леонид Фимович / Levin Leonid Fimovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5303-7304>.

Леонова Татьяна Авенировна / Leonova Tatiana Avenirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5442-7364>.

Кондратович Виктор Александрович / Kondratovich Victor Aleksandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4181-2965>.

Прохоров Александр Викторович / Prokharau Alexander Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9429-0138>.