



Влияние экстраатиреоидной инвазии на метастазирование при папиллярном раке щитовидной железы

© В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, Д.А. Галушко, А.Г. Асмарян*

Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Россия

Обоснование. Течение и исход заболевания при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) во многом зависят от факторов прогноза. Одним из наиболее значимых факторов является наличие экстраатиреоидного распространения опухоли, которое может быть локальным и широким. Рост опухоли за пределы капсулы щитовидной железы (ЩЖ), по мнению ряда авторов, ассоциирован с повышенным риском регионарного и отдаленного метастазирования, приводя к увеличению частоты рецидивов и уменьшению выживаемости больных. По другим литературным данным, наличие микроскопической экстраатиреоидной инвазии (ЭТИ) не влияет на прогноз заболевания. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований и уточнение значения ЭТИ при ПРЩЖ.

Цель: оценить роль экстраатиреоидной инвазии в развитии процесса метастазирования у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы.

Методы. В исследование включено 233 пациента с первичным ПРЩЖ, которые прошли лечение в РНЦРР. Среди них было 185 больных с клинической стадией N0 и 48 пациентов с верифицированными регионарными метастазами (N1a–1b). Всем пациентам выполнялась тиреоидэктомия (ТЭ) с центральной шейной лимфодиссекцией (ЦШЛД). Больным с подтвержденными метастазами в лимфатические узлы выполнялась ТЭ в комбинации с различными вариантами шейных и, при необходимости, верхнемедиастинальных лимфодиссекций. В плане комбинированного лечения пациентам проводилась радиойодтерапия. При гистологическом исследовании оценивались вовлечение капсулы ЩЖ в опухоль и наличие метастазов в удаленных лимфатических узлах. Обработка информации осуществлялась в таблицах Microsoft Access и Excel, для анализа количественных признаков использовался однофакторный дисперсионный анализ, а качественных – критерий χ^2 -квадрат. Многофакторный анализ проводился с помощью программы SPSS 20.

Результаты. Прорастание капсулы ЩЖ выявлено у 111 (47,6%) больных: макроскопическая инвазия – у 19 (8,2%), микроскопическая – у 92 (39,5%). У 122 (52,4%) пациентов признаков ЭТИ не выявлено. Частота регионарных метастазов без и с ЭТИ составила 35,8 и 62,2% (что достоверно чаще ($p = 0,000$, $\chi^2 = 21,342$)) соответственно. При микроскопической и макроскопической инвазии частота лимфогенных метастазов составила 56,5 и 94,7%, а отдаленных – 1,1 и 21% соответственно. Наличие ЭТИ достоверно чаще встречалось при неинкапсулированных опухолях ($p = 0,000$, $\chi^2 = 15,122$) и при увеличении размера первичной карциномы от 1 до 2 см и более ($p = 0,026$, $\chi^2 = 7,293$). У пациентов с клинической стадией N0 экстраатиреоидное распространение зафиксировано в 41%, при N1 – в 72,9% случаев, что значимо чаще ($p = 0,000$, $\chi^2 = 14,235$).

Заключение. Экстраатиреоидное распространение является предиктором развития метастазов. Наличие локальной ЭТИ диктует необходимость применения более агрессивных лечебных подходов у пациентов с ранними стадиями ПРЩЖ, включающих применение ТЭ в сочетании с ЦШЛД с последующей радиойодтерапией. Широкая ЭТИ существенно повышает риск как регионарных, так и отдаленных метастазов.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, экстраатиреоидная инвазия, экстраатиреоидное распространение, скрытый метастаз, центральная шейная лимфодиссекция.

The influence of extrathyroidal extension in development of metastasis in papillary thyroid cancer

© Vladimir A. Solodkiy, Dmitriy K. Fomin, Dmitriy A. Galushko, Hayk G. Asmaryan*

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Background: Papillary thyroid cancer (PTC) course and outcome very much depend on prognosis factors. One of the most significant factors is extrathyroidal extension (ETE), which can be local or extensive. In the view of some authors, tumor grow beyond the thyroid capsule is associated with high risk locoregional and distant metastasis, which increase disease recurrence and reduce survival. Some others do not see influence of minimal ETE on disease prognosis, so we need more trials to clarify the role of ETE in PTC.

Aims: To evaluate the ETE role in development of metastasis in PTC patients.

Materials and methods: The study includes 233 patients with PTC who receive treatment in RSCRR. 185 patients had clinical N0 stage, 48 patients were with verified N1a–1b. All patients with cN0 underwent thyroidectomy with central neck dissection, patients with N1 – thyroidectomy combined with different neck dissections, also superior mediastinal lymphadenectomy if required. Within combination treatment the radioiodine therapy was carried out. The histology evaluated thyroid capsule involvement and lymph node metastasis. Data processing was carried out in a Microsoft Access database, a one-factor dispersion analysis was used for the analysis of the quantitative signs, and a χ -square criterion was used for qualitative ones. Multifactor analysis was done in SPSS20 program.

Results: Thyroid capsule extension was detected in 111 cases (47.6%), from which 92 were microscopic. 122 patients did not have ETE. The frequency of lymph node metastasis with or without ETE was 62.2% and 35.8% respectively, which is significantly more often ($p = 0.000$, $\chi^2 = 21.342$). In microscopic and macroscopic extension regional metastasis were 56.5% and 94.7%, distant metastasis – 1.1 and 21% respectively. Statistically significant, the ETE was more prevalent in non-encapsulated tumor cases ($p = 0.000$, $\chi^2 = 15.122$), and if the tumor size was more than 1 cm ($p = 0.026$, $\chi^2 = 7.293$). Only 41% of patients with cN0 had ETE, and patients with N1 – 72.9%, which is statistically significant ($p = 0.000$, $\chi^2 = 14.235$).

Conclusion: ETE is a predictor of PTC metastasis. The presence of ETE requires the necessity to apply the more aggressive treatment of PTC including thyroidectomy with central neck dissection and radioiodine therapy. Gross ETE significantly increases the risk of regional together with distant metastasis.

Keywords: papillary thyroid cancer, extrathyroidal extension, central neck dissection, hidden metastasis.

Обоснование

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) – самый часто встречающийся морфологический тип злокачественных опухолей данного органа (около 90 и 75–92% по разным источникам) [1–3]. Это вариант опухоли с относительно хорошим прогнозом и низким уровнем смертности. Несмотря на это, ПРЩЖ чаще всего распространяется лимфогенным путем, что и обуславливает высокий процент локорегионарных рецидивов [4]. Множество клиничко-морфологических и молекулярно-биологических факторов влияют на прогноз ПРЩЖ, некоторые из них являются факторами риска рецидива опухоли высокой, средней или низкой степени [5]. Одним из таких факторов является экстратиреоидная инвазия (ЭТИ). ЭТИ – это выход опухоли за пределы капсулы щитовидной железы (ЩЖ). Такое распространение может быть как минимальным – с поражением окружающей жировой клетчатки и передних мышц шеи, так и более широким – поражающим трахею, структуры гортани, возвратный гортанный нерв, глотку, пищевод и магистральные сосуды [6]. Классификация ЭТИ в основном направлена на определение степени инвазии. В литературе и в рекомендациях разных обществ встречаются такие типы, как микроскопическая (не определяемая визуально) и макроскопическая (опре-

деляемая визуально, видимая глазом); минимальная или локальная (инвазия жировой клетчатки и передних мышц) и обширная или широкая (инвазия возвратного нерва, трахеи, гортани, глотки, пищевода, магистральных сосудов, подкожной клетчатки и кожи) [7–10]. Впервые на неблагоприятный прогноз у пациентов с ПРЩЖ с локальной и широкой ЭТИ обратили внимание L.V. Woolner и соавт. в 1961 г. [11]. А в 1986 г. W.M. McCoshauey и соавт. сообщили, что у пациентов с ПРЩЖ, у которых была обнаружена макроскопическая ЭТИ, во время операции был повышен риск местного и регионарного рецидива и отдаленных метастазов [12]. В 1988 г. В. Cadu и R. Rossi выделили группу риска ПРЩЖ и предложили систему AMES, включающую большую инвазию капсулы ЩЖ [13]. В последних рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации ЭТИ занимает среднюю позицию в структуре факторов риска рецидива [5]. Но нужно отметить, что в той же классификации ЭТИ с выявленной мутацией BRAF^{600E} является фактором риска рецидива высокой степени (10–40%) [5]. Некоторые авторы отмечают роль ЭТИ как предиктора лимфогенного метастазирования, однако пока не существует единого мнения о ее влиянии на безрецидивную и общую выживаемость [14–16]. Согласно последней (8-й) редакции TNM-

классификации рака щитовидной железы, наличие минимальной ЭТИ не влияет на определение стадии заболевания, однако роль ЭТИ как прогностического фактора, предиктора регионарного распространения опухоли и как фактора, определяющего тактику лечения, остается дискуссионной, и только дальнейшие исследования могут прояснить данный вопрос.

Цель

Оценить влияние экстратиреоидной инвазии в развитии регионарных и отдаленных метастазов у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное одноцентровое неконтролируемое исследование, планировалось провести детальный анализ группы пациентов с ДРЩЖ с клинической стадией cT1-4N0-1bM0-1, прошедших хирургическое лечение в ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России.

Критерии соответствия

В исследование включены все пациенты независимо от пола и возраста, у которых по данным обследования (УЗИ щитовидной железы, шейных лимфатических узлов и органов брюшной полости, цитологическое исследование, КТ органов грудной клетки, остеосцинтиграфия) впервые выявлен папиллярный рак. В исследование не входили больные, которым по тяжести сопутствующих заболеваний проведение хирургического лечения противопоказано, и пациенты с другими морфологическими формами рака щитовидной железы (фолликулярным, медуллярным, низкодифференцированным, анапластическим).

Условия проведения

Исследование является моноцентровым. Оно проводилось в ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования – 7 лет, начало исследования в 2012 г.

Описание медицинского вмешательства

Больным ПРЩЖ с клиническими стадиями T1-3N0M0 проводилось хирургическое лечение в объеме стандартной тиреоидэктомии с профилактической двусторонней центральной шейной лимфодиссекцией (ЦШЛД). Границами лимфодиссекции являлись: сверху – подъязычная кость, латерально – медиальные края общих сонных артерий и брахиоцефального ствола справа, снизу – яремная вырезка, сзади – превертебральная фасция [18].

Основной исход исследования

В качестве основного исхода исследования выступала частота изменения клинического диагноза по данным послеоперационного морфологического исследования.

Анализ в подгруппах

В ходе статистической обработки результатов исследования для выявления значимости отдельных факторов в прогнозировании риска метастатического поражения лимфатических узлов участники были разделены на подгруппы по нескольким признакам: возраст (группа ≤45 лет и группа >45 лет), пол (мужской, женский), размер опухоли (группа ≤1 см и группа >1 см), мультифокальность (есть или нет), наличие фоновых заболеваний (есть или нет).

Методы регистрации исходов

Для регистрации основного исхода исследования использовалось патоморфологическое исследование послеоперационного материала. Выявление скрытых метастазов в лимфоузлах VI группы и выход опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, приводящие к изменению клинической стадии заболевания.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проводилась, протокол был одобрен на независимом этическом комитете ФГБУ “Российский научный

центр рентгенорадиологии” Минздрава России (заседание №2 от 26.02.2012).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался. Методы статистического анализа данных: обработка информации осуществлялась в базе данных Microsoft Access, при помощи таблиц Microsoft Excel и программы Biostat (AnalystSoft Inc., Республика Беларусь). Для анализа количественных признаков использовался однофакторный дисперсионный анализ, а качественных – критерий χ -квадрат. Многофакторный анализ проведен в программе SPSS 20 (IBM Company, США). Переменные со значением p меньше чем 0,05 в одномерном анализе были включены в многофакторный логистический регрессионный анализ для определения отношения шансов.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В РНЦРР с 2012 г. проведено хирургическое и комбинированное лечение 243 больным по поводу впервые выявленного ПРЦЖ. ЭТИ имела место в 111 случаях, отсутствие экстратиреоидного распространения – у 122 больных. У 10 пациентов было выявлено врастание опухоли в капсулу ЩЖ без явных признаков выхода в окружающие ткани, в связи с чем из дальнейшего анализа они были исключены. Таким образом, статистической обработке подвергнуты результаты обследования и лечения 233 пациентов. Во всех случаях ПРЦЖ был подтвержден при плановом гистологическом исследовании. Стадирование проводилось согласно классификации TNM (UICC) 2017 г., 8-я редакция. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Среди пациентов преобладали женщины – 199 (85,4%), соотношение к мужчинам – 5,9:1. Возраст колебался от 18 до 79 лет и составил в среднем $50,7 \pm 13,4$ года. Несколько больше (57,5%) было пациентов 55 лет и старше. Размер опухоли колебался от 0,3 до 6,5 см (в среднем $1,37 \pm 0,9$ см).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ПРЦЖ

Клинические характеристики	Количество больных, n (%)
Пол:	
женщины	199 (85,4%)
мужчины	34 (14,6%)
Возраст:	
<55 лет	134 (57,5%)
≥55 лет	99 (42,5%)
Количество фокусов:	
солитарная опухоль	164 (70,4%)
мультицентрический рост	69 (29,6%)
поражение обеих долей	50 (21,6%)
Размер опухоли:	
≤1 см	104 (44,6%)
1,1–2 см	97 (41,6%)
2,1–4 см	29 (12,5%)
более 4 см	3 (1,3%)
Наличие капсулы узла:	
нет	166 (71,2%)
есть	67 (22,8%)
Вариант папиллярного рака:	
типичный	158 (67,8%)
фолликулярный	37 (15,9%)
смешанный	21 (9%)
другое	17 (7,3%)
Регионарные метастазы:	
N0	124 (53,2%)
N1	109 (46,8%)
Отдаленные метастазы:	
M0	228 (97,9%)
M1	5 (2,1%)

Размер опухоли ≤1 см имел место у 104 (44,6%), 1,1–2 см – у 97 (41,6%), 2,1–4 см – у 29 (12,5%), более 4 см – у 3 (1,3%) больных. Таким образом, у 86,2% больных максимальный размер опухоли не превышал 2 см. Мультицентрический рост зафиксирован в 69 (29,6%) случаях, поражение обеих долей – в 50 (21,6%). У подавляющего числа пациентов ($n = 166$, 71,2%) опухоль не имела собственной капсулы. Типичный вариант ПРЦЖ встретился у 158 (67,8%) больных, фолликулярный – у 37 (15,9%), смешанный – у 21 (9%), другие варианты – у 16 (7,3%) пациентов. 162 (69,5%) больных имели фоновые заболевания щитовидной железы: хронический аутоиммунный тиреоидит – у 122, нетоксический зоб – у 47, токсический зоб – у 5, аденомы – у 26 пациентов. На этапе предоперационного обследования у 48 (20,6%) паци-

Таблица 2. Объемы хирургических вмешательств у 233 пациентов

Клинические стадии	Объемы операций	Количество пациентов, <i>n</i> (%)
T1-2N0M0	ТЭ + профилактическая ЦШЛД	185 (79,4%)
T1-2N1aM0	ТЭ + лечебная ЦШЛД	4 (1,7%)
T1-3N1bM0-1	ТЭ + фасциально-футлярная шейная лимфодиссекция (II–VI уровни) с одной стороны	37 (15,9%)/9 ВМЛД*
T1-4N1bM0-1	ТЭ + фасциально-футлярная шейная лимфодиссекция (II–VI) уровни) с двух сторон	7 (3%)/4 ВМЛД*

* ВМЛД – верхнемедиастинальная лимфодиссекция.

ентов выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы. У 46 из них метастазы были подтверждены после тонкоигольной аспирационной биопсии по данным цитологического исследования либо по высокому уровню тиреоглобулина в смыве из иглы. У 5 (2,2%) пациентов диагностировано метастатическое поражение отдаленных органов.

Всем пациентам выполнялась тиреоидэктомия (ТЭ) и ЦШЛД (VI уровень), которая в 185 (79,4%) случаях носила профилактический характер. У 48 больных с клинически и морфологически подтвержденными метастазами в 37 (15,9%) случаях выполнена односторонняя фасциально-футлярная шейная лимфодиссекция (II–V уровни), в 7 (14,6%) случаях лимфодиссекция была двусторонней, в 4 (1,7%) случаях произведена лечебная ЦШЛД, 13 (27,1%) пациентам в связи с наличием структурно измененных лимфатических узлов по данным КТ дополнительно проводилось удаление клетчатки верхнего отдела средостения. Данные об операциях представлены в табл. 2. Наличие ЭТИ оценивалось макроскопически интраоперационно и обязательно подтверждалось при плановом гистологическом исследовании.

Основные результаты исследования

Как было показано выше, прорастание капсулы щитовидной железы выявлено у 111 (47,6%) больных. Макроскопическая инвазия, визуализированная интраоперационно, имела место в 19 (8,2%) случаях, у остальных 92 (39,5%) пациентов экстратиреоидное распространение зафиксировано только микроскопически. В 122 (52,4%) случаях признаков ЭТИ не выявлено. Распределение характеристик пациентов в зависи-

мости от наличия экстратиреоидного распространения представлено в табл. 3.

Как видно из представленных данных, наличие экстратиреоидного распространения достоверно чаще встречалось при неинкапсулированных опухолях ($p = 0,000$, $\chi^2 = 15,122$), при увеличении размера первичной карциномы ($p = 0,026$, $\chi^2 = 7,293$) и было четко ассоциировано с наличием регионарных метастазов ($p = 0,000$, $\chi^2 = 21,342$). Размер первичной опухоли у пациентов с ЭТИ был значимо больше, чем в группе без экстратиреоидного распространения ($1,6 \pm 1,1$ см против $1,2 \pm 0,6$ см, $p = 0,000$). Все пациенты с отдаленными метастазами имели ЭТИ и регионарные метастазы. Прорастание капсулы ЩЖ не зависело от пола, возраста пациентов, количества фокусов опухоли и не отличалось при типичном или фолликулярном варианте папиллярного рака. Однако у мужчин ЭТИ встречалась существенно чаще, чем у женщин, и отсутствие различий связано, вероятно, с малочисленностью мужской группы. Среди пациентов без ЭТИ лимфогенные метастазы выявлены в 35,8%, при наличии ЭТИ – в 62,2% случаев. Следует отметить, что в группе микроскопического экстратиреоидного распространения ($n = 92$) поражение регионарных лимфатических узлов имело место у 52 (56,5%), органные метастазы – у 1 (1,1%) больного. Среди 19 пациентов с макроскопической ЭТИ лимфогенные метастазы выявлены в 18 (94,7%) и отдаленные – в 4 (21%) случаях. Таким образом, прослеживается довольно четкая тенденция в виде увеличения частоты регионарного и отдаленного метастазирования в зависимости от степени вовлечения анатомической капсулы ЩЖ. Фоновые заболевания, в частности наибо-

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия ЭТИ

Характеристики 233 пациентов	Количество больных, <i>n</i>	ЭТИ+, <i>n</i> = 111	ЭТИ-, <i>n</i> = 122	<i>p</i> , χ^2
Пол:				
женщины	199	90 (45,2%)	109 (54,8%)	<i>p</i> = 0,11
мужчины	34	21 (61,8%)	13 (38,2%)	χ^2 = 2,556
Возраст:				
<55 лет	134	65 (48,5%)	69 (51,5%)	<i>p</i> = 0,86
≥55 лет	99	46 (46,5%)	53 (53,5%)	χ^2 = 0,031
Количество фокусов:				
солитарная опухоль	164	75 (45,7%)	89 (54,3%)	<i>p</i> = 0,276
мультицентрический рост	69	36 (52,2%)	33 (47,8%)	χ^2 = 2,574
поражение обеих долей	50	29 (58%)	21 (42%)	
Размер опухоли:				
≤1 см	104	40 (38,5%)	64 (61,5%)	<i>p</i> = 0,026
1, 1–2 см	97	51 (52,6%)	46 (47,4%)	χ^2 = 7,293
>2,1 см	32	20 (62,5%)	12 (37,5%)	
Наличие капсулы узла:				
нет	166	93 (56%)	73 (44%)	<i>p</i> = 0,000
есть	67	18 (26,9%)	49 (73,1%)	χ^2 = 15,122
Вариант папиллярного рака:				
типичный	158	72 (45,6%)	86 (54,4%)	<i>p</i> = 0,942
фолликулярный	37	16 (43,2%)	21 (56,8%)	χ^2 = 0,005
смешанный	21	14 (66,7%)	7 (33,3%)	
другое	17	9 (52,9%)	8 (47,1%)	
Метастазы в лимфатические узлы:				
N0	124	41 (33,1%)	83 (66,9%)	<i>p</i> = 0,000
N1	109	70 (62,2%)	39 (35,8%)	χ^2 = 21,342
Метастазы отдаленные:				
M0	228	106 (46,5%)	122 (53,5%)	<i>p</i> = 0,055
M1	5	5 (100%)	0 (0%)	χ^2 = 3,676

лее часто присутствующий хронический аутоиммунный тиреоидит, встречались одинаково часто в группах с и без ЭТИ.

Как было показано выше, среди 233 пациентов клиническая стадия N0 имела в 185 и N1 – в 48 случаях. После профилактической ЦШЛД при гистологическом исследовании метастазы в VI группе лимфатических узлов выявлены у 61 (33%) больного, ЭТИ в этой группе зафиксирована в 76 (41%) случаях. При наличии прорастания капсулы ЩЖ скрытые метастазы в центральных лимфатических узлах выявлены у 35 (46,1%) больных, при отсутствии экстраклеточного распространения – у 26 (23,9%), что достоверно чаще (*p* = 0,003, χ^2 = 9,006). При многофакторном анализе прорастание капсулы ЩЖ явилось наиболее значимым фактором,

отвечающим за развитие скрытых метастазов в центральной зоне (*p* = 0,001, ОШ 3,422, 95% ДИ 1,665–7,031). В группе пациентов с клинически определяемыми метастазами (*n* = 48) экстраклеточное распространение опухоли выявлено в 35 (72,9%) случаях, что достоверно чаще, чем в группе с клинической стадией N0 (*p* = 0,000, χ^2 = 14,235).

Дополнительные результаты исследования

Интересен факт, что среди 10 пациентов, не вошедших в исследование, с врастанием опухоли в анатомическую капсулу ЩЖ, но без выхода за ее пределы, регионарные метастазы выявлялись существенно чаще, чем в группе без ЭТИ (60% против 35,8%). Однако малочисленность данной группы пока не по-

зволяет судить о значении данного факта. Следует отметить, что интерпретация интраоперационной макроскопической картины достаточно субъективна, так, из 26 пациентов с визуальным прорастанием капсулы ЩЖ у 7 (26,9%) наличие ЭТИ при гистологическом исследовании не подтвердилось. При анализе первичных гистологических заключений группы из 106 пациентов, оперированных в РНЦРР повторно, по поводу регионарного рецидива, частота ЭТИ составила 64,2%, что дополнительно свидетельствует о значительном влиянии экстратиреоидного распространения в развитии метастазов при ПРЩЖ.

Нежелательные явления

Нежелательные явления не наблюдались.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Таким образом, неинкапсулированный вариант карциномы, размер опухоли 1 см и более достоверно повышают частоту ЭТИ и ассоциируются с высоким риском в первую очередь регионарного метастазирования. Учитывая высокую вероятность лимфогенных метастазов, при наличии или подозрении на ЭТИ оправданы более агрессивные подходы к лечению, а именно выполнение ТЭ и ЦШЛД и проведение радиойодтерапии.

Обсуждение основного результата исследования

Вопросы хирургического лечения ранних стадий ПРЩЖ остаются дискуссионными. На протяжении многих лет, согласно рекомендациям многочисленных организаций (NCCN, Американская тиреоидологическая ассоциация (ATA), Европейский консенсус 2006 г.), ТЭ являлась основным объемом хирургического вмешательства при ПРЩЖ, особенно при размере карциномы более 1 см. В системе TNM (UICC) 2003, 2010 гг. (6-я и 7-я редакции) любая опухоль с минимальным выходом за пределы капсулы ЩЖ трактовалась как Т3 и у пациентов старше 45 лет соответствовала III стадии заболевания. Наличие ЭТИ в рекомендациях ATA

2009 г. требовало выполнения ТЭ и ЦШЛД. В 8-м издании системы TNM (UICC) 2017 г. значение ЭТИ существенно пересмотрено, наличие локального экстратиреоидного распространения не влияет на категорию Т и она кодируется исходя из размера опухоли. Только широкая инвазия передних мышц шеи обозначается как Т3, однако критерии глубины их поражения отсутствуют. Причиной изменений классификации явились высокие цифры выживаемости при наличии локальной ЭТИ, которые практически не отличались от Т1-2. Впоследствии рекомендации были пересмотрены, и в последних из них (NCCN с 2017 г., ATA 2015 г.) при опухолях, ограниченных ЩЖ, отсутствии регионарных и отдаленных метастазов, а также других факторов неблагоприятного прогноза допускается выполнение гемитиреоидэктомии. К сожалению, не все факторы прогноза можно учесть до операции. Часть из них, такие как неблагоприятный вариант карциномы, наличие ЭТИ, ангиолимфатической инвазии, скрытых метастазов в лимфатических узлах, выявляются только при плановом гистологическом исследовании, что может служить причиной тактических ошибок при выборе первичного объема хирургического лечения и последующих рецидивов. В большинстве случаев наличие локальной ЭТИ является находкой морфологов. Так, согласно нашим данным, у больных с размером опухоли ≤1 см, что соответствует микрокарциноме, прорастание капсулы ЩЖ выявляется в 38,5% случаев, доля регионарного метастазирования составляет 36,5%, причем частота скрытых метастазов, не обнаруженных на этапе предоперационной диагностики при УЗИ и КТ, достигает 25%. При увеличении степени экстратиреоидного распространения от микроскопической к макроскопической частота регионарных метастазов растет, а при широкой инвазии выявляются отдаленные метастазы.

Ограничения исследования

Из-за небольшой выборки группы мужчин и агрессивных форм папиллярного рака щитовидной железы не представляется возможным статистически достоверно оценить значимость данных факторов.

Заключение

Таким образом, учитывая высокую вероятность лимфогенных метастазов при наличии ЭТИ (даже при отсутствии клинико-инструментальных данных о поражении лимфатических узлов) оправдан более агрессивный подход к лечению, а именно выполнение тиреоидэктомии и профилактической центральной лимфодиссекции. В клинической практике следует максимально скрупулезно оценивать взаимоотношение опухоли и анатомической капсулы ЩЖ и, при выявлении или подозрении на экстра-тиреоидное распространение опухоли, проводить соответствующее радикальное лечение.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

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

Список литературы (References)

- Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009;115(16):3801-3807. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.24416>.
- 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2719>.
- Vuong HG, Altibi AM, Abdelhamid AH, et al. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: a systematic review. *Oncotarget*. 2017;8(6):10637-10649. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12885>.
- Sun W, Lan X, Zhang H, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in CN0 papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139021. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139021>.
- 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: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
- Woo CG, Sung CO, Choi YM, et al. Clinicopathological significance of minimal extrathyroid extension in solitary papillary thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3: S728-733. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4659-0>.
- Mete O, Rotstein L, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):386-391. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0832-7>.
- Park JS, Chang JW, Liu L, et al. Clinical implications of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2017;72(2):183-187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.008>.
- Shaha AR. Extrathyroidal extension – what does it mean. *Oral Oncol*. 2017;68(3):50-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.03.008>.
- Hotomi M, Sugitani I, Toda K, et al. A novel definition of extrathyroidal invasion for patients with papillary thyroid carcinoma for predicting prognosis. *World J Surg*. 2012;36(6): 1231-1240. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1518-z>.
- Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, et al. Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty year period. *Am J Surg*. 1961;102(3):354-387. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(61\)90527-X](https://doi.org/10.1016/0002-9610(61)90527-X).
- McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc*. 1986;61(12):978-996. doi: [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62641-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62641-X).
- Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104(6): 947-953.
- Youngwirth LM, Adam MA, Scheri RP, et al. Extrathyroidal extension is associated with compromised survival in patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2017;27(5):626-631. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0132>.
- Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, et al. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or post-operative tumor recurrence. *Surgery*. 2016;159(1):11-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.046>.
- Shin JH, Ha TK, Park HK, et al. Implication of minimal extrathyroidal extension as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg*. 2013;11(9):944-947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2013.06.015>.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind K, editors. *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.

Информация об авторах (Authors info)

Солодкий Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН [Vladimir A. Solodkiy, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 9556-6556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>; e-mail: director@rncrr.ru

Фомин Дмитрий Кириллович, д.м.н., профессор [Dmitri K. Fomin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7316-3519>; eLibrary SPIN: 4593-1292; e-mail: dkfomin@yandex.ru

Галушко Дмитрий Анатольевич, к.м.н. [Dmitri A. Galushko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4484-9423>; eLibrary SPIN: 6890-1367; e-mail: DGalushco@list.ru

***Асмарян Айк Гарникович**, к.м.н. [Hayk G. Asmaryan, MD, PhD]; адрес: ул. Профсоюзная, д. 86, Москва, 117997, Россия [address: 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0344-9738>; eLibrary SPIN: 6671-6620; e-mail: asmaryan@gmail.com

Как цитировать

Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г. Влияние экстращитовидной инвазии на метастазирование при папиллярном раке щитовидной железы // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13. – №4. – С. 183-191. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12236>

To cite this article

Solodkiy VA, Fomin DK, Galushko DA, Asmaryan HG. The influence of extrathyroidal extension in development of metastasis in papillary thyroid cancer. *Endocrine surgery*. 2019;13(4): 183-191. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12236>

Рукопись получена: 16.12.2019. **Рукопись одобрена:** 10.02.2020. **Опубликована online:** 17.02.2020.
Received: 16.12.2019. **Accepted:** 10.02.2020. **Published online:** 17.02.2020.