

ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТДЕЛЬНАЯ НОЗОЛОГИЯ ИЛИ ОДНА ИЗ СТАДИЙ РАЗВИТИЯ РАКА?



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

Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. На фоне улучшения диагностики в течение последних десятилетий во всем мире наблюдается рост заболеваемости папиллярной микрокарциномой щитовидной железы (ПМЦЖ). Существует множество различных мнений о степени агрессивности данной группы опухолей, а также о тактике ведения больных ПМЦЖ.

ЦЕЛЬ. Выявить факторы прогноза, отвечающие за особенности клинического течения ПМЦЖ, в том числе более агрессивного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 109 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы с размером опухоли ≤ 1 см, а также отсутствием клинических данных о регионарных и отдаленных метастазах. Всем больным на первом этапе проведено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии с двусторонней центральной шейной лимфодиссекцией. У 26,6% пациентов при гистологическом исследовании выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов центральной группы. Скрытые метастазы выявлены у 24,2% женщин и 43% мужчин, у 36,7% пациентов < 55 и у 14,3% ≥ 55 лет, у 29,5% — с отсутствием капсулы узла и у 19,3% — с инкапсулированными опухолями, у 48,1% — с мультицентрическим ростом и у 19,5% — с солитарным новообразованием, у 21,7% — с размером опухоли $\leq 0,5$ см и у 27,9% — с узлом 0,6–1 см, у 24% — с отсутствием прорастания капсулы щитовидной железы и у 31% — с наличием экстращитовидной инвазии, у 21% — с типичным, у 26% — с фолликулярным и у 43% — со смешанным вариантом папиллярного рака. 95 пациентам проведена радиойодтерапия. Дополнительных метастазов у них выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При проведении однофакторного анализа основными признаками, влияющими на развитие метастазов в центральной зоне, явились: возраст до 55 лет ($p=0,009$; $\chi^2=6,919$) и мультицентрическое поражение ($p=0,004$; $\chi^2=8,530$), при многофакторном анализе аналогичным образом — возраст моложе 55 лет ($p=0,000$; Exp B=0,011; ДИ 95,0% 0,001–0,106) и многофокусность ($p=0,027$; Exp B=2,686; ДИ 95,0% 1,119–6,448).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПМЦЖ, на наш взгляд, не следует рассматривать как отдельную группу опухолей, а определение тактики лечения должно опираться не только на размеры опухоли, но и на другие клинические и, в перспективе, биологические параметры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: папиллярная микрокарцинома щитовидной железы; факторы риска; метастазы в лимфатические узлы; центральная шейная лимфодиссекция.

PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA: DISTINCT FORM OR CANCER GROWTH STAGE?

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

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

BACKGROUND. Over the past decades an increase in the incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) has been observed throughout the world owing to the improved diagnostics. There are many different opinions about the aggressiveness degree of this group of tumors, as well as about the tactics of managing patients with PTMC.

AIM of the study is the identification of the prognostic factors responsible for the features of the clinical course, including the more aggressive one.

MATERIALS AND METHODS. A study was carried out with a detailed analysis of a group of patients with papillary thyroid cancer ≤ 1 cm in size and the existing clinical data of regional and distant metastases. All patients underwent thyroidectomy with bilateral central cervical lymph node dissection. Factors such as gender, patient age, bilaterality, extrathyroid extension, the presence or absence of a capsule around the tumor node, the absence or presence of metastases in the central part were assessed. In 26.6% histological examination revealed metastatic lesions of the central group lymph nodes. Latent metastases were detected in 24.2% of women and 43% of men, in 36.7% of patients < 55 and in 14.3% of patients ≥ 55 years, in 29.5% with the absence of the node capsule and in 19.3% with encapsulated tumors, in 48.1% with multicentric growth and in 19.5% with a solitary neoplasm, in 21.7% with a tumor size ≤ 0.5 cm and in 27.9% with a node of 0.6–1 cm, in 24% with the absence of invasion of the thyroid capsule and in 31% with the presence of extrathyroid invasion, in 21% of patients with



typical, in 26% with follicular and 43% with mixed papillary cancer. 95 patients received radioiodine therapy. No additional metastases were found in them.

RESULTS. When conducting univariate analysis, the main signs influencing the development of metastases in the central zone were age up to 55 years ($p = 0.009$, $\chi^2 = 6.919$) and multicentric neoplasm ($p = 0.004$, $\chi^2 = 8.530$); in multivariate analysis, similarly, age younger 55 years ($p = 0.000$, Exp B = 0.011, CI 95.0% 0.001–0.106) and multifocality ($p = 0.027$, Exp B = 2.686, CI 95.0% 1.119–6.448).

CONCLUSION. PTMC is not a separate group or tumor morphotype, and the determination of treatment tactics for this group of patients should be based not only on the size of the tumor, but on the clinical and biological parameters of the tumor.

KEYWORDS: papillary thyroid microcarcinoma; Risk factors; Lymph node metastasis; Central lymph node dissection.

ОБОСНОВАНИЕ

В течение последних десятилетий в России, как и во всем мире, наблюдается быстрый рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), причем происходит он за счет дифференцированных форм [1–3]. Тиреоидная карцинома — относительно редкая опухоль, и ее доля среди другой онкопатологии в РФ в 2018 г. составила 2,2% [3]. Число новых случаев РЩЖ в различных странах колеблется от 5,7 до 10 на 100 тыс. человек в год [1, 3–5]. Заболеваемость в Российской Федерации увеличилась с 6,8 на 100 тыс. в 2012 г. до 8,9 на 100 тыс. населения в 2018 г., когда было диагностировано 13 067 первичных больных РЩЖ, прирост за 7 лет составил 34,6% [3]. Рост показателей обусловлен в основном улучшением качества диагностики. Широкое применение ультразвукового исследования, улучшение визуализирующих параметров современных сонографических аппаратов дают возможность выявить узлы щитовидной железы на доклинической стадии, когда опухоль еще не вызывает жалоб и недоступна пальпации. Кроме того, ультразвуковая навигация является основой морфологической верификации небольших по размеру узлов. 85–90% злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) представлены папиллярным раком, особенностью которого является склонность к лимфогенному метастазированию [4–6]. Согласно данным «канцер-регистра» США, около половины новых случаев РЩЖ составили опухоли размером до 1 см, а в Европе доля вышеназванных карцином за 30 лет увеличилась с 18 до 40%. Аналогичные результаты приводят и ученые из Китая и Японии [7–9]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы (ПМЩЖ) — это злокачественная опухоль размером ≤ 1 см [10]. Тактика лечения больных данной категории остается дискуссионной. Некоторые авторы предлагают рассматривать ПМЩЖ как отдельный тип опухолей ЩЖ. Они называют их «патоморфологическими инциденталомы» — клиническими неактивными опухолями, выявляющимися в основном при аутопсии или при хирургических вмешательствах по поводу доброкачественных или неопухолевых процессов ЩЖ [11, 12]. Часть исследователей, ссылаясь на медленный рост ПМЩЖ и отсутствие клинической реализации регионарных метастазов, рекомендуют проведение активного динамического наблюдения [13]. Немало авторов, которые рекомендуют более агрессивный подход. Последние ссылаются на довольно высокую частоту

выявления скрытых метастазов в регионарных лимфатических узлах, достигающую 34%, причем в 1,5% случаев диагностируются и отдаленные метастазы [14–16]. Проведение тиреоидэктомии с удалением лимфатических узлов VI группы предлагают некоторые китайские исследователи, в некоторых случаях операция дополняется радиойодтерапией (РЙТ) [14]. Выполнение гемитиреоидэктомии с ипсилатеральной паратрахеальной лимфодиссекцией и обязательной интраоперационной ревизией противоположной доли предлагают некоторые азиатские авторы [17]. Согласно современным рекомендациям Американской тиреологической ассоциации (АТА) и Американской национальной комплексной онкологической сети (NCCN), при опухоли, соответствующей параметрам ПМЩЖ, и отсутствии клинических данных о наличии регионарных или отдаленных метастазов предлагается либо активное наблюдение, либо выполнение гемитиреоидэктомии. Основным показанием к операции считается подозрение на инвазию анатомической капсулы ЩЖ, особенно если опухоль располагается по задней поверхности ЩЖ или примыкает к трахее. При выявлении факторов неблагоприятного прогноза после операции (положительный край резекции, «обширное» экстратиреоидное распространение, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка опухоли, подтверждение регионарных метастазов или поражения контралатеральной доли ЩЖ), те же рекомендации предлагают выполнить окончательную тиреоидэктомию с или без центральной лимфодиссекцией [18, 19]. По данным некоторых авторов, рецидивы в течение первых десяти лет после гемитиреоидэктомии встречаются в 24% случаев, после тиреоидэктомии — в 11%, при этом общая выживаемость находится на высоком уровне: 10-летняя составляет 98–99%, 20-летняя — 95–97% [2, 8, 19]. Учитывая отсутствие единого мнения относительно тактики лечения больных с ПМЩЖ, целесообразно продолжение исследований, направленных на выявление клинических, морфологических и, в перспективе, молекулярно-генетических факторов неблагоприятного прогноза, которые позволят клиницистам дифференцированно подходить к решению данной проблемы.

ЦЕЛЬ

Выявить факторы прогноза, отвечающие за особенности клинического течения, в том числе более агрессивного, у больных с ПМЩЖ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное неконтролируемое одноцентровое исследование с детальным анализом группы пациентов с папиллярным РЩЖ (клиническая стадия cT1aN0M0), которые проходили лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Критерии соответствия

В исследование включены взрослые пациенты, независимо от пола и возраста, у которых по данным комплексного обследования впервые выявлен папиллярный РЩЖ с размером узла ≤ 1 см и отсутствием клинических данных регионарных и отдаленных метастазов.

Условия проведения

Исследование является моноцентровым, проводилось в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Начало исследования в 2012 г. Продолжительность исследования 8 лет.

Основной исход исследования

В качестве основного исхода исследования выступала частота выявления факторов риска агрессивного течения заболевания и параметры, влияющие на них.

Анализ в подгруппах

Для определения значимости отдельных факторов пациенты были разделены на подгруппы по нескольким признакам: по возрасту — группа < 55 лет и группа ≥ 55 лет; по полу — мужчины и женщины; по мультицентричности — есть или нет, по наличию или отсутствию капсулы вокруг опухолевого узла, по размеру опухоли — $\leq 0,5$ см и $0,6-1$ см, по варианту папиллярного рака — типичный, фолликулярный, смешанный, по экстратиреоидному распространению — есть или нет и по регионарному метастазированию — отсутствие или наличие.

Методы регистрации исходов

Для выявления регионарных метастазов, возможного выхода опухоли за пределы капсулы ЩЖ, определения наличия или отсутствия капсулы опухолевого узла использовалось патоморфологическое исследование послеоперационного материала.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России №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 StatPlus (AnalystSoft

Inc., США). Для оценки количественных признаков использовался однофакторный дисперсионный анализ, а качественных — критерий χ -квадрат и многофакторный анализ, который проводился в программе SPSS 20. Достоверными считали признаки с уровнем $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

С 2012 г. проведено лечение 288 пациентов с первично выявленным папиллярным РЩЖ. В исследование вошли 109 больных, которые, согласно классификации TNM (UCCI) 2017 г. (8-я редакция), имели стадию заболевания cT1aN0M0, что соответствовало микрокарциноме. Ее доля среди группы папиллярного рака составила 37,8%. Всем больным в рамках научного исследования на первом этапе проведено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии с двусторонней центральной шейной лимфодиссекцией. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Возраст больных колебался от 18 до 77 лет и составил в среднем $50,9 \pm 13,1$ года. Почти половина пациентов (48,6%) на момент постановки диагноза были среднего возраста (от 40 до 60 лет). В исследуемой группе с существенным перевесом преобладали женщины (87,2%). Соотношение пациентов женского и мужского пола составило 6,8:1. Размер опухолевого узла был в диапазоне от 3 до 10 мм и составил в среднем $0,64 \pm 0,16$ см. 21,1% больных имели

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Клинические характеристики	Количество больных N=109
Пол	
женщины	95 (87,2%)
мужчины	14 (12,8%)
Возраст	
< 55 лет	60 (55%)
≥ 55 лет	49 (45%)
Капсула узла	
нет	78 (71,6%)
есть	31 (28,4%)
Мультицентрический рост	
нет	82 (75,3%)
есть	27 (24,7%)
Размер узла	
$\leq 0,5$ см	23 (21,1%)
$0,6-1$ см	86 (78,9%)
Экстратиреоидная инвазия	
нет	67 (61,5%)
есть	42 (38,5%)
Варианты рака	
типичный	76 (69,8%)
фолликулярный	15 (13,7%)
смешанный	14 (12,8%)
другие	4 (3,7%)
Регионарные метастазы	
pN0	80 (73,4%)
pN1a	29 (26,6%)

опухоль размером 0,5 см и меньше. Инкапсулированные карциномы встретились менее чем у трети больных (28,4%). У 27 (24,7%) пациентов имел место мультицентрический рост, причем в 16 (15%) случаях отмечалось поражение обеих долей ЩЖ. Экстратиреоидное распространение карциномы зафиксировано у 42 (38,5%) больных. Типичный вариант папиллярного рака встретился в 76 (69,7%), фолликулярный — в 15 (13,8%), смешанный — в 14 (12,8%) и другие виды (онкоцитарные, криброзно-морулярный и высококлеточный) — в 4 (3,7%) случаях. Количество удаленных лимфатических узлов центральной зоны колебалось от 5 до 29 и составило в среднем $11,7 \pm 6,9$.

95 (87,2%) больным дополнительно проведена РИТ. По данным посттерапевтической скинтиграфии всего тела и однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией, дополнительных метастазов в исследуемой группе выявлено не было.

Период наблюдения достигает 8 лет (средний период составил $4,2 \pm 3,1$ года).

Основные результаты исследования

При анализе факторов, влияющих на стратификацию рисков, и, соответственно, на тактику лечения и наблюдения принималось во внимание, в том числе, наличие скрытых метастазов центральной зоны.

Несмотря на размеры опухоли и отсутствие клинических данных о наличии регионарного распространения, у 29 (26,6%) больных при гистологическом исследовании выявлены метастазы в лимфатических узлах VI группы. Количество метастазов колебалось от 1 до 5 и составило

в среднем $1,6 \pm 1,1$. У 8 больных имели место микрометастазы, у 21 — макрометастазы, причем в 4 случаях с прорастанием капсулы лимфатического узла.

При однофакторном анализе параметром, наиболее сильно влияющим на регионарное метастазирование, являлась мультицентричность (табл. 2). Почти у половины больных с множественными опухолевыми узлами (48,1%) выявлены метастазы в лимфатических узлах VI региона, что существенно чаще, чем при наличии солитарной карциномы — 19,5% ($p=0,004$). Частота метастазов у пациентов с поражением обеих долей щитовидной железы составила 50%. Еще одним из значимых факторов, влияющим на лимфогенное распространение, являлся возраст до 55 лет. Поражение лимфатических узлов выявлено у 37% больных младше 55 лет и только у 14,3% старше, что достоверно чаще ($p=0,009$). Средний возраст пациентов с метастазами составил $45,4 \pm 14,7$, что значительно меньше, чем в группе с N0 — $53,1 \pm 12,1$ ($p=0,007$). Следует отметить, что у мужчин метастазы выявлялись чаще, чем у женщин (43% против 24%), а отсутствие статистической значимости различия ($p=0,116$), наиболее вероятно, связано с малочисленностью мужской группы — 14 человек.

Как следует из таблицы 2, при наличии опухоли более 0,5 см, отсутствии капсулы узла и при выявлении экстратиреоидной инвазии частота метастазов в центральной зоне была несколько выше, чем при карциномах $\leq 0,5$ см, инкапсулированных формах опухоли и без прорастания капсулы ЩЖ, однако данные различия минимальны и недостоверны ($p=0,647, 0,281, 0,656$ соответственно). Следует отметить, что регионарные метастазы выявлены у 21,7% больных с карциномами

Таблица 2. Частота скрытых метастазов центральной зоны в зависимости от разных факторов (однофакторный анализ)

Клинические характеристики	N=109	Группа с pN1a	
		N=29	p; χ^2
Пол			
женщины	95	23 (24,2%)	$p=0,116$
мужчины	14	6 (43%)	$\chi^2=2,480$
Возраст			
<55 лет	60	22 (36,7%)	$p=0,009$ $\chi^2=6,919$
≥ 55 лет	49	7 (14,3%)	
Капсула узла			
нет	78	23 (29,5%)	$p=0,281$ $\chi^2=1,166$
есть	31	6 (19,3%)	
Мультицентрический рост			
нет	82	16 (19,5%)	$p=0,004$ $\chi^2=8,530$
есть	27	13 (48,1%)	
Размер узла			
$\leq 0,5$ см	23	5 (21,7%)	$p=0,647$ $\chi^2=0,211$
0,6–1 см	86	24 (27,9%)	
Экстратиреоидная инвазия			
нет	67	16 (24%)	$p=0,656$ $\chi^2=0,199$
есть	42	13 (31%)	
Вариант папиллярного рака			
типичный	76	16 (21%)	$p=0,218$ $\chi^2=5,991$
фолликулярный	15	4 (26%)	
смешанный	14	6 (43%)	

Примечание: в таблицах 2 и 3 жирным отмечены факторы, которые статистически достоверно увеличивают частоту скрытых метастазов центральной зоны.

Таблица 3. Частота скрытых метастазов центральной зоны в зависимости от разных факторов (многофакторный анализ)

	Значимость, р	Exp B	ДИ 95,0% для Exp B	
			Нижняя	Верхняя
Возраст <55 лет	0,000	0,011	0,001	0,106
Наличие мультицентрического роста	0,027	2,686	1,119	6,448
Мужской пол	0,120	2,245	0,810	6,220
Вариант папиллярного рака: типичный, фолликулярный, смешанный	0,122	1,393	0,916	2,119
Размер узла ≤0,5 см/>0,5 см	0,649	1,282	0,440	3,738
Наличие или отсутствие капсулы опухолевого узла	0,644	1,288	0,439	3,779
Наличие или отсутствие прорастания капсулы щитовидной железы	0,965	0,982	0,429	2,247

≤0,5 см, что не позволяет считать такой размер опухоли абсолютно безопасным. На частоту выявления метастазов не повлиял и вариант папиллярного рака (р=0,218). Однако в группе из 14 пациентов со смешанной формой ПМЩЖ поражение лимфатических узлов выявлено в 6 (43%) случаях, тогда как при типичном и фолликулярном варианте — у 16 (21%) и 4 (26%) больных соответственно.

При проведении многофакторного анализа значимыми параметрами, ответственными за развитие метастазов в центральной зоне, явились возраст больных <55 лет (р=0,000; Exp B=0,011; 95,0% ДИ 0,001–0,106) и наличие мультицентрического роста (р=0,027; Exp B= 2,686; 95,0% ДИ 1,119–6,448) (табл. 3). Так же, как при однофакторном анализе, отмечается тенденция более частого выявления метастатического поражения лимфатических узлов у мужчин (р=0,12; Exp B=2,245; 95,0% ДИ 0,81–6,22).

За время наблюдения только у 2 больных (1,8%) выявлено прогрессирование. У одной пациентки 36 лет со стадией pT1aN0M0 (гистологическое исследование — типичный вариант неинкапсулированного папиллярного рака размером 0,7 см без прорастания капсулы ЩЖ) через 8 лет после комбинированного лечения выявлен единичный метастаз в лимфатический узел паравазальной группы (IV зона) — выполнена шейная лимфодиссекция (II–V группы). На втором этапе проведена радиойодтерапия. При посттерапевтическом сканировании дополнительных метастазов выявлено не было. У второй больной 36 лет со стадией pT1aN1aM0 (гистологическое исследование — классический вариант неинкапсулированной сосочковой карциномы, размером 1 см, с экстратиреоидной инвазией и метастазами в три паратрахеальных лимфатических узла) через 2 года после комбинированного лечения выявлен биохимический рецидив (тиреоглобулин на фоне супрессивной гормонотерапии 1,4 нг/мл) при отсутствии структурных изменений в органах и тканях. Ей был проведен повторный курс радиойодтерапии. Несмотря на то что при сцинтиграфии всего тела очагов патологического накопления зафиксировано не было, лечение привело к нормализации уровня тиреоглобулина, и в течение последующих 3 лет пациентка наблюдается без признаков персистенции заболевания.

Опухоль-ассоциированных летальных случаев в исследуемой группе зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, несмотря на улучшение диагностики, до настоящего времени процент скрытых регионарных метастазов даже при микрокарциноме остается достаточно высоким и составляет 26,6%. Как показало наше исследование, при ПМЩЖ важное значение имеют мультицентрический рост, возраст до 55 лет и, вероятно, мужской пол больных. Присутствие данных факторов дает основание рассматривать вопрос о более агрессивном хирургическом лечении с удалением центральной группы лимфатических узлов и, при наличии показаний (экстратиреоидная инвазия, pN1a), — проведением радиойодтерапии.

Обсуждение основного результата исследования

Улучшение качества диагностики, широкое внедрение активных скрининговых программ и диспансеризации населения, скорее всего, приведут к дальнейшему росту числа больных с микрокарциномами ЩЖ, и вопрос выбора оптимальной тактики лечения будет неизбежно вставать перед клиницистами. Результаты гистологического исследования после хирургического лечения в рамках нашего исследования показали, что группа больных с ПМЩЖ неоднородна: в ней есть пациенты с локальными интратиреоидными опухолями, но есть многочисленные случаи, когда выявляются такие неблагоприятные факторы, как прорастание капсулы ЩЖ, скрытые метастазы в паратрахеальных лимфатических узлах, мультицентрический рост, агрессивные морфологические формы папиллярного рака. В связи с этим определять тактику лечения и наблюдения пациентов с данной патологией, с нашей точки зрения, нужно не выделяя ее в отдельную группу или морфологическую форму, а рассматривая как этап канцерогенеза, со свойственным для течения РЩЖ биологическим разнообразием. Определение тактики лечения должно опираться не только на размеры опухоли, но и на другие клинические и, в перспективе, биологические параметры опухоли, обуславливающие более агрессивное течение. Исследования, направленные на выявление различий генотипов микрокарцином и карцином ЩЖ, пока не дают должного результата, а применение их в клинической практике пока малодоступно. Наше исследование было проведено на относительно небольшой

группе больных (109 человек) и показало, что основными факторами, ассоциированными с наличием скрытых регионарных метастазов, явились мультицентрический рост, молодой возраст и, вероятно, мужской пол. Именно у этой категории больных возможно применение более агрессивного хирургического лечения с включением в объем операции центральной шейной лимфодиссекции. Согласно результатам предыдущей нашей работы, в которую вошли пациенты с клиническими стадиями рака T1–2N0M0, в том числе и с микрокарциномами, главным предиктором развития метастазов в центральной зоне явилось наличие экстрагиреоидной инвазии ($p=0,003$; Exp B=0,288; 95% ДИ 0,126–0,655). В настоящей работе этот фактор не сыграл аналогичного значения, что, вероятно, можно объяснить небольшой площадью прорастания капсулы ЩЖ и глубиной инвазии в окружающие ткани из-за маленького размера опухоли. В то же время, опираясь на данные литературы и современные клинические рекомендации по лечению пациентов с папиллярным РЩЖ, предоперационные диагностические процедуры должны быть направлены, в том числе, на определение наличия или отсутствия инвазии анатомической капсулы ЩЖ, так как от этого зависит выбор тактики лечения.

В настоящее время отечественные рекомендации не регламентируют возможности динамического наблюдения больных с ПМЩЖ. Принимая во внимание активное обсуждение данного вопроса, а также учитывая полученные нами данные, наиболее подходящей группой для данного варианта тактики могут быть женщины с солитарной микрокарциномой старшей возрастной группы, так как частота скрытых метастазов в подобной выборке составляет всего 6,5%.

В перспективе решение данной проблемы с возможностью выбора оптимальной индивидуальной тактики

лечения может быть основано на изучении молекулярно-биологического профиля опухоли и выделении генов, ответственных за агрессивное течение папиллярных карцином.

Ограничения исследования

Из-за небольшой выборки группы мужчин не представляется возможным статистически достоверно оценить значимость данного фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тактика лечения больных ПМЩЖ остается дискуссионной. Совершенствование визуализирующих методов диагностики приведет к неизменному росту количества больных ПМЩЖ. Исследования, направленные на выявление клинических и особенно биологических факторов, определяющих более агрессивное течение заболевания на этапе диагностики, внесут определенную ясность и правомочность в выбор тактик лечения данной категории больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pacini F. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02158>.
- La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015;136:2187-2195. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.29251>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2019. 250 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow; 2019. 250 p. (In Russ.)].
- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614-617. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604412>
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317:1882-1887. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4011>
- Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. *Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 448 с. [Rumyantsev PO, Il'in AA, Rumyantseva UV, Saenko VA. *Rak shchitovidnoi zhelezy: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 448 p. (In Russ.)].
- Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2015. — Т. 11. — №2. — С. 11-24. [Smirnova VA, Semkina GV, Platonova NM, Vanushko VE. Papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Exp Thyroidol.* 2015;11(2):11-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015211-24>
- Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: A true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the french thyroid cancer committee. *Thyroid.* 2004;14(12):1056-1060. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.1056>
- Lin J-D. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. *Med Oncol.* 2009;27(2):510-518. doi: <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9242-8>
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: «IARC»; 2017. 355p.
- Singh S, Singh A, Khanna AK. Thyroid incidentaloma. *Indian J Surg Oncol.* 2012;3(3):173-181. doi: <https://doi.org/10.1007/s13193-011-0098-y>
- Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Kielb P, et al. Comparison of the prevalence of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008–2016: a single-center experience. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):202. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1501-8>
- Miyauchi A, Ito Y. Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):215-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.007>
- Luo Y, Zhao Y, Chen K, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(2):227-236. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0908-y>

15. Page C, Biet A, Boute P, et al. 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2009;266(12):1959-1963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-009-0952-5>
16. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):267-275. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0105>
17. Feng J-W, Pan H, Wang L, et al. Determine the Optimal Extent of Thyroidectomy and Lymphadenectomy for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:363. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00363>
18. 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>
19. Haddad RI, Bischoff L, Bernet V. *NCCN Clinical Practice Guidelines "Thyroid Carcinoma"*. Plymouth Meeting: "National Comprehensive Cancer Network"; 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Солодкий Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН [Vladimir A. Solodkiy, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 9556-6556, ORCID: 0000-0002-1641-6452

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

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: Dgalushko@list.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 16.02.2021. Одобрена к публикации: 30.06.2021

ЦИТИРОВАТЬ:

Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы: отдельная нозология или одна из стадий развития рака? // *Эндокринная хирургия.* — 2020. — Т. 14. — №4. — С. 19-25. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12696>

TO CITE THIS ARTICLE:

Solodkiy VA, Fomin DK, Galushko DA, Asmaryan HG. Papillary thyroid microcarcinoma: distinct form or cancer growth stage? *Endocrine surgery.* 2020;14(4):19-25. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12696>