

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАПИЛЛЯРНОЙ МИКРОКАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Папок В.Е., Фридман М.В., Демидчик Ю.Е.

Республиканский центр опухолей щитовидной железы

Папиллярная микрокарцинома (ПМ), к которой относятся опухоли ≤ 10 мм в наибольшем измерении, характеризуется медленным ростом и низким метастатическим потенциалом, часто обнаруживаются в безвыборочном аутопсийном материале или представляет собой случайную находку после оперативных вмешательств, выполненных по поводу узлового зоба [1]. Многие исследователи относят эти опухоли к категории “безопасных”, не требующих безотлагательного лечения [2-6].

Так, в некоторых специализированных клиниках пациентам на выбор предлагается операция или динамическое наблюдение с сонографической оценкой размеров новообразования, регионарных лимфатических узлов и гормонотерапией тироксином [2,7]. Считается, что биологические свойства папиллярного рака зависят от тиреотропной стимуляции, поэтому при глубокой супрессии ТТГ часть маленьких опухолей может перестать расти, метастазировать или даже подвергается регрессии.

По мнению Ito Y. и Miyauchi A. [8] хирургическое вмешательство у больных микрокарциномой показано лишь в тех случаях, когда новообразование непосредственно прилежит к трахее, вовлекает возвратный гортанный нерв, имеются метастазы в лимфатических узлах или получены цитологические данные об агрессивном варианте папиллярного рака. Следует отметить, что подобная практика может считаться обоснованной только при высоком качестве первичной диагностики, позволяющей безупречно выявлять мельчайшие детали распространения опухоли.

При обсуждении вопроса о тактике лечения микрокарцином зачастую упускается из вида, что в группе папиллярного рака насчитывается полтора десятка всевозможных вариантов с различной же клинико-морфологической агрессивностью (инфильтрирующий рост, интратиреоидная диссеминация, локализация и т.п.). На наш взгляд принципиальное значение имеет не просто

констатация факта, что у пациента имеется папиллярный рак размером не более 10 мм, но и характеристики метастатического потенциала опухоли, определяющие объем оперативного вмешательства.

Еще в конце прошлого века Н. Rassael et al. (1998) провели клинимоρφологические корреляции (возраст, пол, размер, статус лимфатических узлов и т.п.) с целью доказать, что на выживаемость пациентов не влияют такие факторы, как регионарные метастазы или то, каким образом была выявлена опухоль – на до- или в послеоперационном периоде. Было отмечено, что при любых комбинациях признаков (пораженные лимфатические узлы удалены во время первой операции, мультифокальный рост, интратиреоидная диссеминация) и при всех возможных тактических приемах (субтотальная тиреоидэктомия, тотальная тиреоидэктомия) не развивается локальный рецидив, и ожидаемая продолжительность жизни остается на том же уровне [9].

В недавних публикациях (E. Roti et al., 2006; Sin-Ming Chow et al., 2003) вновь дискутировался вопрос о клинической значимости мультифокального роста и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при ПМ. Было показано, что лечебные мероприятия по поводу «маленькой» опухоли должны проводиться в том же объеме, что и при узлах размером более 10 мм (радикальная тиреоидэктомия и последующая радиоiodтерапия). Также разделение ПМ на группы менее 5 мм и более не имеют клинической значимости, как и возраст пациентов [10]. С другой стороны, риск отдаленного метастазирования повышается при размере карциномы более 7 мм [11].

Таким образом, цель настоящего исследования заключается в уточнении прогностической значимости известных клинимоρφологических признаков для разработки рациональной тактики ведения пациентов, страдающих ПМ.

Материал и методы

Материалом послужили сведения о результатах хирургического лечения 401 больного с морфологически верифицированной папиллярной микрокарциномой щитовидной железы. В исследование включались жители г.

Минска, которые обращались в Республиканский центр опухолей щитовидной железы (за период с 1991 г. по 2004 г.).

Среди них преобладали лица женского пола (328; 81,8%) в возрастной группе старше 45 лет. Доминирующий контингент составили пациенты с солитарными интратиреоидными карциномами I стадии (T1N0M0), которые в большинстве случаев (51,7%) выявлялись на фоне сопутствующих заболеваний щитовидной железы. Более 40% больных прослежено в сроки более 5 лет со времени установления диагноза (таблица 1).

Таблица 1 - Основные клиничко-морфологические характеристики

Признак		Частоты и средние значения
Общее количество наблюдений		401 (100,0%)
Срок наблюдения (мес.)	средний более 60 более 120	60,6±32,3 164 (40,9%) 26 (6,5%)
Пол	мужской женский	73 (18,2%) 328 (81,8%)
Возраст (лет)	минимальный и максимальный средний менее 15 15-18 19-35 36-45 46+ в т.ч. 70+	8,3 – 75,2 43,5±15,4* 21 (5,2%) 16 (4,0%) 70 (17,%%) 83 (20,7%) 211 (52,6%) 7 (1,7%)
Наибольший размер новообразования (мм)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	27 (6,7%) 21 (5,2%) 25 (6,2%) 27 (6,7%) 40 (10,0%) 52 (13,0%) 49 (12,2%) 51 (12,7%) 53 (13,2%) 53 (13,2%)
Характер роста опухоли	многофокусный экстратиреоидный инкапсулированные карциномы	97 (24,2%) 1 (0,2%) 99 (24,7%)
Степень распространения карциномы (pTNM, UICC, 2002)	T1mN0M0 T1mN1aM0 T1mN1bM0 T1N0M0 T1N0M1 T1N1aM0 T1N1bM0 T3N1bM0	67 (16,7%) 13 (3,2%) 17 (4,2%) 203 (50,6%) 1 (0,2%) 45 (11,2%) 54 (13,5%) 1 (0,2%)

Стадии заболевания	I	359 (89,5%)
	III	24 (6,0%)
	IVa	18 (4,5%)
Сопутствующие фоновые заболевания	узловой зоб	149 (37,2%)
	аутоиммунный тиреоидит	70 (17,5%)
	аденома	13 (3,2%)
	фоновых заболеваний нет	194 (48,3%)

Примечание: * стандартное отклонение

На предоперационном этапе обследования проводились пальпация, ультрасонография шеи и тонкоигольная пункционная биопсия. Оценка степени распространения опухоли основывалась на классификации TNM UICC, 2002 г [12].

Первичное хирургическое лечение включало широкий спектр оперативных пособий. У 12 (3,0%) больных, оперированных в эндокринологических стационарах общей лечебной сети, производилась энуклеация карциномы без удаления регионарных лимфатических узлов. В Республиканский центр опухолей щитовидной железы эти пациенты поступали для выполнения повторных оперативных вмешательств по поводу локального или регионарного рецидива.

У большинства больных выполнялась тотальная тиреоидэктомия (306 наблюдений), которая примерно в половине наблюдений дополнялась двусторонней латеральной лимфодиссекцией (таблица 2).

Таблица 2 - Варианты первичных оперативных вмешательств

Операция на щитовидной железе	Операция на регионарных лимфатических узлах				Всего
	нет	ЦЛД*	ИЛД	ДЛД	
Энуклеация опухоли или резекция щитовидной железы	12 (3,0%)	0	0	0	12 (3,0%)
Гемитиреоидэктомия	47 (11,7%)	23 (5,7%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	74 (18,5%)
Субтотальная резекция щитовидной железы	8 (2,0%)	1 (0,2%)	0	0	9 (2,2%)
Тотальная тиреоидэктомия	30 (7,5%)	55 (13,7%)	8 (2,0%)	213 (53,1%)	306 (76,3%)
Всего	97 (24,2%)	79 (19,7%)	11 (2,7%)	214 (53,4%)	401 (100,0%)

Примечание: * ЦЛД – только центральная лимфодиссекция

ИЛД – центральная и односторонняя латеральная лимфодиссекция

ДЛД – центральная и двусторонняя латеральная лимфодиссекция

Статистическая оценка данных основывалась на результатах двустороннего точного теста Фишера и ступенчатой бинарной логистической регрессии, позволяющей определять вероятность события. Каждое наблюдение описывалось 48 показателями. В тексте и табличном материале приведены следующие обозначения: ДИ - доверительный интервал, В - коэффициент регрессии, ОШ - отношение шансов. Критическое значение уровня значимости (Р) не превышало 5%. В работе использовано лицензионное программное обеспечение SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результаты

1. Эффективность пункционных биопсий

Чувствительность метода тонкоигольной пункционной биопсии микрокарциномы составила 68,8% и в значительной степени зависела от размеров опухолевого очага. Своеобразным “порогом” следует считать опухолевые узлы, превышающие 4 мм в наибольшем измерении. В этих случаях пункционная биопсия новообразования позволяет достичь верификации примерно у $\frac{3}{4}$ больных (таблица 3).

Таблица 3 - Результативность пункционной биопсии

Размер опухоли (мм)	Количество больных	Интерпретация исследования			Показатель чувствительности
		Рак	Подозрение на рак	Доброкачественное заболевание	
1 – 10	327 (100%)	133	92	95	68,8%
Данные в зависимости от размера опухолевого узла в наибольшем измерении					
1	4	2	0	2	50,0%
2	18	1	2	15	16,7%
3	20	7	4	9	55,0%
4	21	12	4	5	76,2%
5	34	8	16	10	70,6%
6	44	23	12	9	81,8%
7	44	21	12	11	75,0%
8	47	19	16	12	74,5%
9	45	20	13	12	73,3%
10	50	27	13	10	80,0%

Приведенные данные иллюстрируют современный уровень визуализации и возможности цитологической верификации, зависящие, как от количества

получаемого материала, так и от опыта клинициста в разграничении узлов, подозрительных к карциноме.

2. Риск развития регионарных метастазов

На основании логистической регрессии определены морфологические признаки, которые указывают на высокий злокачественный потенциал ПМ. При проведении анализа нами отмечено, что большое значение имеет размер опухоли (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты бинарной логистической регрессии

Признаки	B	P	ОШ (95%ДИ)
Женский пол	1,263	0,035	3,534 (1,096-11,396)
Наличие внутрижелезистой диссеминации	-2,597	0,0001	0,075 (0,021-0,262)
Инвазивный рост опухоли	-2,233	0,037	0,107 (0,013-0,873)
Наличие кальцификатов	1,510	0,011	4,528 (1,409-14,553)
Лимфоидная инфильтрация	-1,005	0,025	0,366 (0,152-0,881)
Фоновый тиреоидит	1,265	0,01	3,545 (1,360-9,242)

Примечание: расчет проводился для в выборке больных классическим папиллярным и фолликулярным раком с наибольшим размером опухоли более 6 мм (n=159).

Расчет проводился для ПМ диаметром более 6 мм (пороговая величина метода) и такие признаки, как инвазивный рост опухоли, наличие внутрижелезистой диссеминации и лимфоидной инфильтрации достоверно повышают риск развития регионарных метастазов. Использование предложенной модели позволяет предсказать вероятность метастатического поражения шейных лимфатических узлов (таблица 5).

Таблица 5 - Классификационная таблица вероятности регионарного метастазирования заболевания

Наблюдаемый показатель	Предсказано		Процент верных показателей
	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		
	Нет	Да	
Нет	61	20	75,3
Да	21	57	73,1
Суммарный процент			74,2

3. Варианты прогрессирования заболевания

Прогрессирование опухоли отмечено у 17 (4,2%) больных, в том числе локальное и регионарное – в 15 наблюдениях, а отдаленное метастазирование – в двух (0,5%) случаях.

Необходимо отметить, что возобновление опухолевого роста чаще происходило после органосохраняющих вмешательств. Так, локорегионарные рецидивы имели место после выполнения гемитиреоидэктомии (13 из 15 наблюдений), которые не сопровождались удалением регионарных лимфатических узлов (11 из 15 случаев). В таких случаях трудно исключить вероятность «оставленных» микроскопических очагов опухолевого роста. Метастазы в глубоких лимфатических узлах шеи возникли всего у двух больных, подвергнутых первичной операции в объеме тотальной тиреоидэктомии и двусторонней лимфодиссекции. Таким образом, данный вариант операции обеспечивает как адекватную характеристику распространения карциномы, так и наилучшие отдаленные результаты ее лечения (таблица 6).

Таблица 6 - Сведения о прогрессировании у больных ПМ щитовидной железы

Вариант прогрессирования	Количество наблюдений	Латентный период (мес.)
Метастазы в лимфатических узлах шеи	8	2,4 – 142,4
в т.ч. только VI уровень	1	
VI и II-IV на стороне поражения	4	
II-IV на стороне поражения	2	
II-IV на обеих сторонах шеи	1	
Рецидив в остатках щитовидной железы	4	14,3 – 118,1
Рецидив рака в остатках тиреоидной ткани и метастазы в лимфатических узлах шеи	3	2,1 – 160,0
в т.ч. только VI уровень	2	
VI и II-IV на стороне поражения	1	
Метастазы в легких	2	0,0 – 13,8

Сроки выявления метастазов в лимфатических узлах шеи варьировали в очень широких пределах. Максимальный временной интервал составил 160,0 месяцев от даты начала специального лечения. Этот факт указывает на торпидное течение папиллярной микрокарциномы, а также необходимость продолжительного мониторинга оперированных больных.

Установлено, что вероятность рецидива ПМ обуславливается шестью независимыми переменными. Ухудшающими прогностическими факторами определены размер карциномы (чем больше диаметр опухоли, тем выше вероятность прогрессирования), метастазы в шейных лимфатических узлах, выявленные при первичном оперативном лечении, и выполнение органосохраняющих оперативных вмешательств у больных с солидным вариантом ПМ (таблица 7).

Таблица 7 - Независимые признаки, определяющие вероятность локального и регионарного рецидива

Признаки	B	P	ОШ (95%ДИ)*
Размер опухоли	0,29	0,028	1,33 (1,03-1,73)
N1	2,93	0,013	18,65 (1,84-188,61)
Органосохраняющая операция	2,95	0,004	19,09 (2,52-144,70)
Лимфодиссекция	-4,25	0,001	0,01 (0,00-0,19)
Отсутствие лимфоидных фолликулов в перитуморозной ткани	-3,17	0,000	0,04 (0,00-0,27)
Несолидный вариант роста опухоли	-3,61	0,000	0,03 (0,05-0,15)

Классификационная таблица, рассчитанная согласно полученным коэффициентам регрессии, обладает высокой предсказательной ценностью, достигающей 97,7%.

Найденные категории имеют вполне очевидное влияние на клиническое течение заболевания. Нет сомнений в том, что качественное оперативное пособие обеспечивает минимальный риск развития метастазов на шее или рецидива в остатках щитовидной железы. Один из найденных фактов трудно объяснить с точки зрения современных представлений о течении папиллярной аденокарциномы – слабо выраженная иммунная реакция на инфильтративный рост карциномы (отсутствие лимфоидных фолликулов в перитуморозной ткани), ассоциировано с низким риском прогрессирования опухоли. Для выяснения роли данной прогностической категории необходимо дальнейшее изучение проблемы с включением дополнительного количества наблюдений.

4. Выживаемость больных

В течение периода наблюдения умерло трое больных, в том числе от прогрессирования рака щитовидной железы – 1, а в двух других случаях летальный исход обусловлен другими заболеваниями. Наблюдаемая трех-, пяти- и десятилетняя выживаемость составила 99,2% , 98,7% и 97,6% соответственно.

Заключение.

Тактика оперативного лечения пациентов ПМ щитовидной железы остается на острие дискуссии между различными школами хирургов-онкологов и эндокринологов уже много лет. В настоящее время не представляется возможным радикально отказаться от повторных операций в тех случаях, когда первым этапом лечения было удаление доли или большего объема ткани по поводу узлового зоба или тиреоидита, аденомы и только в послеоперационном периоде обнаружена ПМ. Нужно помнить, что тотальная тиреоидэктомия не только гарантировано излечивает пациента от мультифокального папиллярного рака, но и дает возможность «сдерживать» заболевание при его прогрессировании (супрессивная гормонотерапия). В то же время, выделение признаков, свидетельствующих об индолентом течении карциномы (женский пол, кальцинаты, свидетельствующие о давности процесса и выраженности гипоксических и компенсаторно-приспособительных процессах, и аутоиммунный тиреоидит, на фоне которого развивается рак) позволяют рассматривать органосохраняющие операции в качестве вполне адекватного варианта выбора тактики лечения при ПМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thyroid incidentalomas - prevalence by palpation and ultrasonography / S. Ezzat [et al.] // Arch. Intern. Med. - 1994. - Vol.154. - P. 1838 - 1840.
2. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? / Y. Ito [et al.] // World J. Surg. - 2004. - Vol.28. - P.1115-1121.
3. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland / E. Orsenigo [et al.] // EJSO. - 2004. - Vol.30. - P. 1104-1106.
4. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases / G. Pellegriti [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2004. - Vol.89, No 8. - P. 3713-3720.
5. Surgical treatment of differentiated microcarcinomas of the thyroid / M. Ruggieri [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. - 2001. - Vol.5, No 3. - P. 85 - 89.
6. Sugitani, I. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors / I. Sugitani, Y. Fujimoto // Endocr. J. - 1999. - Vol.46, No 1. - P. 209 - 216.
7. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid / Y. Ito [et al.] // World J. Surg. - 2004. - Vol.28. - P.498 - 501.
8. Ito, Y. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid / Y. Ito, A. Miyauchi // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 3. - P. 240 - 248.
9. Rassael, H. A rationale for conservative management of microscopic papillary carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic correlation of 90 cases / H. Rassael, L.D.R. Thompson, C.S. Heffess // Eur. Arch. Otorhinolaryng. - 1998. - Vol. 255. - P. 462 - 467.
10. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients / E. Roti [et al.] // J. Clin. Endocrin. Metab. - 2006. - Vol. 91. - P. 2171 - 2178.

11. Papillary microcarcinoma of the thyroid – prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality / Sin-Ming Chow [et al.] // Cancer. - 2003. - Vol.98, No 1. - P. 31-40.
12. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition. Ed. Leslie H. Sobin, Christian Wittekind, 2002.