

Мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома. Консенсус Европейского общества эндокринных хирургов (Workshop «Surgery of Thyroid Cancer», ESES, Berlin, Germany, May 23-25, 2013) (обзор литературы и собственные данные)

**А.Е. Коваленко,
М.Ю. Болгов,
П.П. Зинич,
Н.Я. Кобринская**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В обзоре проанализированы данные литературы по вопросам патогенеза, диагностики, лечения и прогноза мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином, утвержденные Европейским обществом эндокринных хирургов.

Ключевые слова: мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома, прогностические факторы риска.

Доля тиреоидных карцином в структуре всех злокачественных опухолей человека невелика и составляет всего 0,5-1,5% [1]. Но во всех странах мира заболеваемость раком щитовидной железы растет значительно быстрее по сравнению со злокачественными опухолями иной локализации [2].

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

На папиллярные тиреоидные карциномы приходится свыше 85% всех злокачественных опухолей щитовидной железы в регионах с достаточной обеспеченностью йодом. Папиллярный рак щитовидной железы может проявляться в виде либо солитарного узла, либо двух или более анатомически разделенных опухолевых очагов в пределах органа. Такая нозологическая единица определяется как мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома, встречающаяся с разной частотой — от 18% до 87% наблюдений [3-6]. Зна-

Огляди

чительная вариабельность распространенности может быть связана с методологическими и эпидемиологическими факторами. Несомненно, что в случаях более детального и углубленного исследования щитовидной железы патологом будет достоверное повышение количества неопластических очагов [2]. Кроме этого, на частоту развития мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином могут влиять этнические, географические и экологические факторы риска [8-11].

Мультифокальность может проявляться большими, клинически очевидными и выявляемыми при ультразвуковом исследовании очагами в щитовидной железе и значительно чаще — маленькими множественными микрокарциномами, диагностируемыми только при морфологическом исследовании. Мультифокальные папиллярные тиреоидные карциномы могут локализоваться как в одной доле (одностороннее поражение), так и в обеих долях щитовидной железы (двустороннее поражение) [12-13]. Частота выявления мультифокальной карциномы в одной доле щитовидной железы колеблется от 13% до 71% и не является систематическим предиктором двустороннего поражения [7, 13-15]. Детальное систематическое морфологическое исследование всей щитовидной железы значительно повышает показатель частоты двустороннего мультифокального поражения до 60% по сравнению со случаями проведения только выборочных исследований — 37% выявления [7].

Молекулярный патогенез мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы

Давним и дискуссионным вопросом является патогенез развития мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы: либо это возникающие из определенных клеток-предшественников мультицентрические независимые опухоли, либо это интратиреоидные лимфогенные метастазы, распространяющиеся из одного первично образовавшегося опухолевого очага. Результаты исследований по данному вопросу весьма противоречивы.

Морфологическая идентичность маленьких очагов мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы с большой первичной опухолью позволила Iida F. et al. в 1969 году сделать вывод об интратиреоидном метастатическом происхождении этих небольших фокусов рака [18]. Интратиреоидное метастазирование может быть обусловлено наличием единой системы лимфа-

тического дренирования обеих долей и перешейка в пределах капсулы щитовидной железы [19].

В последние годы ряд исследований поддерживает гипотезу об унифокальном происхождении и интратиреоидном распространении мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином, основываясь на молекулярно-генетическом анализе клоальности опухолевых клеток [20-22]. Показано, что моноклональная деривация может отмечаться в морфологически гетерогенных множественных опухолях, поскольку генетические изменения, определяющие морфотип, могут приобретаться в ходе клоальной диверсификации, вслед за распространением одного исходного злокачественного клон-предшественника [22].

В противоположность этим результатам, Sugg S.L. et al. пишут, что в большинстве случаев злокачественные тиреоидные узлы могут быть различными по молекулярно-генетическим характеристикам, что подтверждает независимость их происхождения [23].

Существует точка зрения, что развитие мультифокальности карцином может идти двумя разными путями — как в результате истинной мультицентричности с различными молекулярными характеристиками в конкурентных узлах, так и интратиреоидным распространением от одной карциномы [3, 19, 24-26]. Эти различия могут быть обусловлены разной выборкой популяции исследуемых опухолей. В частности, Sugg S.L. et al. ограничили исследования только случаями множественной папиллярной микрокарциномы, несомненно, повышая вероятность независимого канцерогенеза [23]. Другие исследования отличались необъективностью в связи с объединением микрокарцином и опухолей свыше 1 см [7].

В исследовании Park S.Y. et al. определена значимость *BRAF*-мутаций в канцерогенезе мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином [25]. Доказана роль *RET*-перестроек [23] и *BRAF*-активирующих мутаций [25-27] в тиреоидном канцерогенезе, но нет убедительных данных, подтверждающих моноклональность процесса. Определено, что эти генетические мутационные события могут не иметь иницирующего канцерогенного характера, а возникают позднее в ходе прогрессирования опухоли и могут выявляться как в первичной карциноме, так и в ее интратиреоидных метастазах [3].

Определялась прогностическая ценность метода инактивации X-хромосом с целью оценки клоальности в развитии опухолевого процесса [3, 19, 20, 24].

Большинство молекулярных исследований, касающихся клонального происхождения и молекулярного патогенеза мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином, включали ограниченное количество случаев, что затрудняет применение их результатов в клинической практике.

В целом и мультицентричный рак, и интраганулярные метастазы могут быть прогностическими маркерами агрессивности опухолевого процесса и на практике требуют радикального лечения в объеме тиреоидэктомии [28].

В противоположность этому, Lin J.D. et al. подчеркивали возможность оценки причин мультифокальности для прогнозирования метастазирования в лимфоузлы. Авторы сообщают, что в серии из 18 тиреоидэктомий регионарное метастазирование развивалось чаще в случаях с интратиреоидной диссеминацией, чем при мультифокальных карциномах, развившихся из независимых первичных очагов (75% против 0%) [29].

Резюмируя вышесказанное, можно отметить отсутствие достоверных данных, доказывающих, что мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома может возникать исключительно как унифокальное или мультифокальное заболевание; она может быть результатом либо истинной мультицентричности, либо интратиреоидного распространения из одного злокачественного клона.

Возраст и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Влияние возраста на результаты лечения мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы неоднозначно. Возраст пациента на момент установления диагноза включен как прогностический фактор в большинство оценочных систем (TNM, AMES, AGES и MACIS). Прогностическое значение мультифокальности опухоли менее изучено, и этот фактор включен только в клиническую оценочную систему, предложенную Mazzafertti E.L. из клиники штата Огайо [30].

Тиреоидная карцинома в детском возрасте встречается достоверно реже, чем у взрослых [31]. По сравнению со взрослыми рак щитовидной железы в детской популяции часто диагностируется на более поздних стадиях развития, но невзирая на это имеет более благоприятный прогноз [31-33]. В недавней работе Kirath P.Ö. et al. сообщают о серии из 50 пациентов детского

возраста, среди которых в 60% наблюдений папиллярные карциномы имели мультифокальный характер [31]. В другом исследовании из Японии, включающем 142 пациента детского и подросткового возраста до 20 лет без радиационного облучения в прошлом, мультифокальные папиллярные тиреоидные карциномы обнаружены в 15% наблюдений [32]. Welch Dinauer проанализировал 170 случаев детского тиреоидного рака и обнаружил, что среди папиллярных тиреоидных карцином опухоль была мультифокальной в 30,7% случаев и ассоциировалась с высокой частотой рецидивов [33].

Во взрослых популяциях частота мультифокальных опухолей колеблется, и результаты изучения взаимосвязи между возрастом и мультифокальностью неоднозначны. Park S.Y. et al. сообщили, что пациенты с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой характеризовались большим возрастом и большей частотой метастазирования в лимфатические узлы шеи по сравнению с лицами с солитарной опухолью [25]. Lin J.D. et al. отметили связь старшего возраста с большей частотой мультифокальности [29]. Kim H.J. et al. подтвердили связь между мультифокальными папиллярными карциномами и факторами большей агрессивности опухоли – пожилым возрастом пациента, экстра-тиреоидной инвазией, наличием метастазов в лимфатических узлах шеи [13].

В противоположность этому, Mazeh H. et al. обнаружили, что группы пациентов младше и старше 40 лет имеют сходные показатели мультифокальности (55% против 59%), хотя молодые пациенты имели более высокие показатели поражения только в одной доле щитовидной железы (42% против 20%) [7]. Аналогично, Pacini F. et al. обнаружили, что двусторонние опухоли встречаются одинаково часто среди пациентов моложе 45 лет и в группе более высокого риска – старше 45 лет [34]. Moses W. et al. исследовали 6 соматических генетических мутаций у 190 пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой и обнаружили, что генетические изменения более связаны с молодым возрастом, чем с полом, размерами опухоли, мультицентричностью или метастазами [35].

Анализ литературных данных не позволил достоверно подтвердить, что возраст является значимым фактором риска, связанным с мультифокальностью папиллярных тиреоидных карцином.

Пол и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Аутопсические исследования показали, что мультифокальность в папиллярных тиреоидных карциномах встречается чаще у мужчин, хотя это не подтверждается клиническими исследованиями. Yamamoto Y. et al. сообщили, что при аутопсии среди мужчин было выявлено больше мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином по сравнению с женщинами (38% против 20%) [36]. Аналогичные результаты получены Nagach H.R. et al.: среди всех секционных исследований мультифокальность папиллярных тиреоидных карцином была выявлена в 44% наблюдений, с преобладанием среди мужчин (64%) [37].

Напротив, Mazeh H. et al. обнаружили мультифокальные папиллярные тиреоидные карциномы в 150 из 263 (57%) желез после тиреоидэктомии, с распространенностью 60% у мужчин и 56% у женщин [7]. Kim H.J. et al. отметили мультифокальность у 32% из 2095 тотальных тиреоидэктомий, выполненных по поводу папиллярного рака щитовидной железы без достоверных различий в распределении полов [13].

Нельзя показать достоверных различий между полами, связанных с риском развития мультифокальности папиллярного рака щитовидной железы.

Радиация и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Высокая чувствительность щитовидной железы к ионизирующей радиации, особенно в детском возрасте, хорошо известна с 50-х годов прошлого столетия [9]. В популяциях, подверженных радиационному воздействию, отмечена четкая взаимосвязь между дозой облучения и риском развития тиреоидных карцином. Чернобыльская авария в апреле 1986 года явилась трагическим напоминанием о высокой восприимчивости к радиации щитовидных желез маленьких детей. Диагноз папиллярного тиреоидного рака был установлен более чем у 4000 детей, облученных радиоактивными изотопами вследствие аварии. Оцененный избыточный риск развития тиреоидного рака среди детей после облучения одним Гр радиации находится в пределах от 1,7 до 18,9 [10]. Отмечена особая радиационная чувствительность щитовидных желез у самых маленьких детей младше 1 года.

Основным типом рака, связанного с радиационным облучением, является папиллярная тиреоидная карцинома. Патогистологическая картина радиационно индуцированной папиллярной тиреоидной карциномы является типичной, с ростом опухолевых клеток в виде солидных «листов» и «гнезд», образующих солидно-фолликулярные папиллярные структуры [10]. Молекулярные исследования среди постчернобыльской популяции выявили в опухолях высокую распространенность (70-80%) RET/PTC-3 транслокаций. Напротив, распространенные точечные *BRAF*-мутации были редкой находкой. Папиллярные тиреоидные карциномы, которые развивались после Чернобыльской аварии, описаны как агрессивные, с более частым экстратиреоидным распространением, мультифокальным ростом и метастазами по сравнению с необлученной когортой. В скрининговом исследовании, проведенном в Украине через 12 и 18 лет после Чернобыльской аварии, отмечены изменения патогистологической картины [8]. Типичный радиоиндуцированный солидный тип папиллярных тиреоидных карцином преобладал среди лиц, которым диагноз ставился в первые годы после аварии. Эти опухоли (как большие, так и малые) чаще отличались мультифокальным ростом, экстратиреоидным распространением и метастазами. Постепенно эта картина менялась на более привычное распределение с преобладанием папиллярно-фолликулярного варианта с более дифференцированной картиной роста. Fridman M.V. et al. изучали «спорадическую» папиллярную тиреоидную карциному у детей и взрослых через 20 лет после Чернобыльской аварии в Беларуси и обнаружили подобное распределение папиллярных тиреоидных карцином, что было отмечено и в других странах [11]. Авторами выявлялись в основном малые опухоли, и лишь 3,2% карцином имели мультифокальный рост, что, возможно, объясняется скрининговым эффектом.

Вывод из этих наблюдений такой — радиационное облучение вызвало временное повышение количества мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином в географической области вблизи Чернобыля, которая была загрязнена радиоизотопами вследствие аварии.

Таким образом, радиация может являться фактором риска индуцирования мультифокального опухолевого роста папиллярных тиреоидных карцином.

Наследственность и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Папиллярный рак щитовидной железы может возникать как генетически передаваемое заболевание и наблюдается в не менее чем 5% случаев. Наследственная мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома представляет собой клиническую единицу, впервые описанную у пары близнецов в 1955 году [38], и может возникать либо в синдромной, либо в несиндромной форме. Редким синдромным вариантом, в котором тиреоидный рак возникает вместе с другими проявлениями опухоли, является семейный аденоматозный полипоз, синдром Cowden, комплекс Carney и синдром Werner. При этих синдромах выявлены скрытые генетические мутации. Большинство случаев наследственных мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином являются несиндромными, где генетические мутации еще не локализованы. Анализы генетического линкиджа выявили 6 потенциальных хромосомных областей, которые могут содержать гены наследственных папиллярных карцином [39].

Наследственная мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома описывается в раннем детском возрасте с высокой частотой мультифокального поражения. Вопрос о том, является ли мультифокальный рост интрагланулярным распространением опухоли или фактически множественными очагами опухоли, при наследственном тиреоидном раке не изучался. Сравнение спорадической и наследственной папиллярной тиреоидных карцином выявило в ряде исследований достоверно больший показатель мультифокальных опухолей при наследуемых формах. Вопрос о том, имеют ли наследственные формы худший прогноз по сравнению со спорадическими вариантами той же стадии опухоли, является спорным, но в большинстве наблюдений сообщается о более агрессивном течении наследуемых форм рака [39-47].

Генетическая модификация, приводящая к наследственным формам папиллярных тиреоидных карцином, скорее всего экспрессируется на множественных участках в пределах щитовидной железы и, наверняка, является фактором риска мультифокального опухолевого роста.

Прогноз мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином

Прогностическая значимость мультифокальности при папиллярной тиреоидной карциноме

неоднозначна. Есть данные, что показатель мультифокальности аналогичен для папиллярных карцином небольшого диаметра (<1 см) и больших опухолей (>1 см) [7, 48].

Согласно рекомендациям, опубликованным Американской тиреоидной ассоциацией (ATA) и Европейской тиреоидной ассоциацией (ETA), мультифокальная папиллярная микрокарцинома не рассматривается как плохой прогностический признак и, таким образом, не влияет на лечение [49, 50].

В более ранних исследованиях мультифокальные опухоли связывали с повышенным риском метастазирования в лимфатические узлы шеи, персистентным или рецидивирующим течением заболевания [4, 51].

В последние годы во многих странах показатель заболеваемости высокодифференцированным раком щитовидной железы драматически увеличился за счет выявления большого количества карцином минимальных размеров [52]. Причины этого «эпидемического» повышения окончательно не установлены, а широкое применение УЗИ и других методов визуализации привело к росту количества впервые выявленных маленьких карцином (до 1 см в диаметре). Тот факт, что повышение заболеваемости не сопровождается аналогичным ростом показателя смертности, подтверждает, что основной причиной является ранняя и точная диагностика. Эти небольшие «тиреоидные инциденталомы» и часто мультифокальные опухоли привели к созданию новой единицы, классифицируемой как тиреоидные «папиллярные микрокарциномы» [12]. При посмертном исследовании интактных щитовидных желез микрокарциномы могут выявляться в 36% случаев [37, 53].

Взаимосвязь между клинически значимыми мультифокальными папиллярными тиреоидными карциномами и папиллярными микрокарциномами неясна. В некоторых исследованиях отмечается, что мультифокальность может быть ассоциирована с повышенным риском развития метастазов в лимфатических узлах шеи [51, 54-61].

Некоторые авторы не могли подтвердить связь мультифокальности с повышенным риском развития рецидива [62, 63]. Ross D.S. et al. не нашли никаких различий развития рецидива между уни- и мультифокальными опухолями после тотальной или субтотальной тиреоидэктомии [62]. Neuhold N. et al. сообщили о серии из

Огляди

759 пациентов с тремя рецидивами в регионарные шейные лимфатические узлы при мультифокальной карциноме [63].

Zhao Q. et al. провели метаанализ, включающий 1798 пациентов, сравнивая распространенность метастазирования в лимфоузлы при уни- и мультифокальных папиллярных микрокарциномах [64]. Риск метастазов в лимфоузлы шеи при мультифокальных опухолях был почти удвоен по сравнению с унифокальными опухолями [64].

Выживаемость при мультифокальной папиллярной тиреоидной карциноме достоверно не отличалась от выживаемости при солитарных карциномах. Piersanti M. et al. пришли к выводу, что папиллярные микрокарциномы являются очень частой находкой. При этом показатели смертности равнозначны при солитарных и мультифокальных опухолях, а мультифокальность не является независимым прогностическим фактором ни при клинически значимых опухолях, ни при микрокарциномах [53].

В ряде случаев сделаны более настороженные выводы, подтверждающие, что мультифокальность является фактором риска метастатического поражения, рецидива и даже смерти [4, 6, 13, 29, 65]. Schlumberger M. et al. отметили четкую взаимосвязь между легочными метастазами и мультифокальными опухолями с капсулярной инфильтрацией [66]. Напротив, в других исследованиях не найдено какой-либо связи между повышенным риском и мультифокальностью [67-69].

Lee K.J. et al. обнаружили, что размеры опухоли и мультифокальный рост являются факторами риска двусторонних опухолей, а по результатам мультивариантного анализа мультифокальность была связана с самым высоким риском [12]. Zheng X-Q. et al. ретроспективно изучили 512 папиллярных тиреоидных карцином, из которых 27% были мультифокальными. Мультифокальность была связана с повышенным риском метастазов и рецидива. Метастазы в лимфоузлах ассоциировались с более молодым возрастом, большими размерами опухолей, экстра-тиреоидной инвазией и *BRAF*-мутацией. Однако 10-летняя выживаемость и риск отдаленного метастазирования не отличались в группах уни- и мультифокальных опухолей. Наличие *BRAF*-мутаций, важного прогностического маркера, было косвенно ассоциировано с мультифокальным опухолевым ростом [70].

Kim H.J. et al. сообщили о ретроспективном анализе, проведенном по данным 2095 пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой. Мультифокальные опухоли (32% случаев) значительно чаще характеризовались экстра-тиреоидной инвазией, метастазами в лимфоузлах. Двусторонние опухоли также были чаще мультифокальными, чаще характеризовались наличием регионарных и отдаленных метастазов по сравнению с односторонними опухолями. Мультифокальность была независимым фактором риска (соотношение шансов 1,45), и количество опухолевых поражений было связано с риском рецидива и метастазов [13].

Неоднозначны результаты исследований исходов лечения двусторонних мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином. Некоторые авторы сообщают о худшем исходе [15, 27], в то время как в других сериях такой связи не отмечается [34, 71].

Прогностическая значимость мультифокального опухолевого роста при папиллярных тиреоидных карциномах остается спорной. Возможно, он имеет прогностическое значение при клинически значимых опухолях, но в меньшей степени или вовсе не имеет значимости при папиллярных микрокарциномах. Также неоднозначной остается прогностическая достоверность билатеральности поражения при мультифокальной папиллярной тиреоидной карциноме. Возможно, что изменчивая агрессивность и прогноз при мультифокальности могут быть более тесно связаны с различными онкогенами, участвующими в канцерогенезе, скрытыми молекулярными механизмами развития и прогрессирования опухолей.

Дооперационная диагностика мультифокальности

Согласно современным рекомендациям АТА и ЕТА, диагностическое УЗИ должно проводиться всем пациентам с подозрением на узел щитовидной железы или узловой зоб, а также со случайно обнаруженными на КТ, МРТ или FDG-ПЕТ узлами [49, 50]. В опытных руках УЗИ с высоким разрешением очень эффективно для оценки риска малигнизации узлов щитовидной железы и позволяет классифицировать узлы следующим образом: с низким, промежуточным или высоким риском злокачественности [72]. Поражения размером до 1-2 мм могут выявляться УЗИ с высоким разрешением [73].

В недавнем корейском исследовании методом дооперационного УЗИ оценивались Т-статус и мультифокальность при папиллярной тиреоидной карциноме у 722 пациентов. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и точность выявления мультифокальности с помощью УЗИ составляли 61,7%, 87,6%, 69,9%, 83% и 79,4% соответственно. Для прогнозирования двустороннего опухолевого роста соответствующие цифры составляли 67,1%, 94,2%, 75,2%, 91,7% и 88,6%. В этой серии доля небольших опухолей размером менее 1 см в диаметре составляла 70% [74].

Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТАПБ) является наиболее точным и экономически выгодным методом для цитологической оценки тиреоидных узлов. Чувствительность диагноза пальпируемых поражений с ТАПБ считалась равной 70-98%, а специфичность — 55-100% [75]. В ретроспективных сериях отмечаются более низкие показатели недиагностированных и ложноотрицательных результатов ТАПБ, проводимой под УЗИ-контролем, по сравнению с ТАПБ, направляемой пальпацией.

Чувствительность ТАПБ под УЗИ-контролем составляет 60-90% при специфичности 100% [76]. Маленькие, непальпируемые тиреоидные узлы, которые по эхографическим данным имеют высокий риск малигнизации, нуждаются в ТАПБ под УЗИ-контролем.

Существует определенная сложность получения адекватного цитологического материала при биопсии маленьких тиреоидных узлов. Определено, что не менее 20% биопсий дают неопределенные результаты [75].

Для улучшения цитологического диагноза проведен поиск биомолекулярных маркеров. Определено, что точечная мутация *BRAF* обнаруживается примерно в 50% случаев при папиллярных тиреоидных карциномах и может служить для дооперационной оценки злокачественности впервые выявленных тиреоидных узлов [77, 78]. Кроме того, была изучена возможность определения RET/PTC-транслокаций при дооперационной цитологической оценке тиреоидных узлов [79]. Эти исследования показали, что анализ *BRAF*-мутаций может помочь в улучшении предоперационного цитологического диагностирования папиллярных тиреоидных карцином и иметь прогностическую значимость, поскольку опу-

холи, экспрессирующие *BRAF*-мутацию, могут быть более агрессивными.

Таким образом, мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома может диагностироваться предоперационно с помощью ТАПБ и УЗИ как «золотого стандарта», но чувствительность для клинически маленьких оккультных поражений размером всего несколько миллиметров является низкой. С целью повышения диагностической точности перспективно применение молекулярного анализа конкретных мутаций.

Тиреоидэктомия и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Рекомендации, основанные на ретроспективных исследованиях, советуют проведение тиреоидэктомии при папиллярной тиреоидной карциноме свыше 1 см как при унифокальном, так и при мультифокальном характере опухолевого процесса. Выполнение тиреоидэктомии позволяет облегчить проведение абляции остаточной тиреоидной ткани радиоактивным йодом, проводить биохимический мониторинг по уровню тиреоглобулина, оценивать характер накопления радиоактивного йода, снижает риск повторного оперативного вмешательства [50, 80-82].

Ross D.S. et al. провели анализ рецидивов у пациентов с унифокальной и мультифокальной папиллярной тиреоидной микрокарциномой в зависимости от объема операции. Наблюдалось 611 пациентов, из них 30 (6,2%) имели рецидивы, выявленные в среднем через 2,8 года после первичного лечения. Общий показатель рецидивов не отличался у пациентов с унифокальным и мультифокальным поражением. Однако среди пациентов, перенесших операцию резекционного характера, рецидивов было больше при мультифокальном поражении, чем при унифокальной опухоли (18% против 4%, $p=0,01$). У пациентов с мультифокальной карциномой после выполнения тиреоидэктомии отмечена тенденция к меньшему количеству рецидивов, чем у тех, кто перенес операцию органосохраняющего характера (6% против 18%, $p=0,058$) [62].

Таким образом, тотальная тиреоидэктомия показана у пациентов с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой, так как она снижает риск развития местного рецидива по сравнению с операциями резекционного характера.

Профилактическая центральная шейная диссекция и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Метастазы в лимфатических узлах при папиллярной тиреоидной карциноме встречаются достаточно часто (20-50% наблюдений), локализуясь преимущественно в центральном отделе шеи (уровень VI) [83]. Метастазы, выявляемые до операции ультразвуковым методом, требуют выполнения радикальной шейной диссекции [84, 85]. Дискуссионным вопросом является целесообразность и необходимость выполнения профилактической центральной шейной диссекции при отсутствии подозрений на метастазирование в лимфоузлы по данным УЗИ или пальпации. Тем не менее в большинстве исследований сообщается, что мультифокальность карцином достоверно связана с повышенным риском поражения регионарных лимфатических коллекторов шеи [29, 54, 57, 64, 65, 86-93].

So Y.K. et al. провели анализ данных группы пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой и дооперационно негативными метастазами, которым выполнена тотальная тиреоидэктомия и профилактическая центральная шейная диссекция. Проведена оценка клинкопатологических факторов риска развития субклинических метастазов в центральных лимфатических узлах шеи. Среди 551 пациента у 202 (37%) выявлены субклинические метастазы в центральных лимфатических узлах шеи. Независимыми предикторами развития центральных микрометастазов были мужской пол, мультифокальность и экстраиреоидное распространение. Эти факторы должны рассматриваться при принятии решения о проведении профилактической центральной шейной диссекции у пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой [86].

Zhao Q. et al. проанализировали данные группы из 1456 пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию с центральной шейной диссекцией по поводу папиллярной тиреоидной карциномы. Мультифокальность отмечена у 34% пациентов, у 51,4% из них выявлено метастазирование в лимфатические узлы шеи, что подтверждает достоверную связь мультифокальности с риском развития метастазов [64]. В тех случаях, когда центральная диссекция шеи при папиллярной тиреоидной микрокарциноме выполнялась при явно пораженных лимфатических узлах, частота местных рецидивов была достоверно выше для случаев мультифокальности [29, 54, 58, 65].

Hay I.D. et al. наблюдали более высокую частоту рецидивов у пациентов с мультифокальной карциномой по отношению к унифокальной (11% против 4%; $p=0,002$) в 20-летний период после первичной операции [54]. Lombardi C.P. et al. проанализировали результаты лечения 933 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой. Показано, что мультифокальное поражение является независимым фактором риска развития метастазов в лимфоузлах в мультивариантном анализе ($p<0,001$) и фактором риска рецидива в унивариантном анализе ($p<0,05$) [58].

Chow S.M. et al. провели ретроспективный анализ наблюдения 203 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой и отметили, что частота рецидивов в лимфоузлы повышена в 5,6 раза при наличии мультифокальной опухоли [65].

Lin J.D. et al. ретроспективно анализировали результаты лечения 1682 пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой, перенесших тотальную тиреоидэктомию и адьювантную радиоiodотерапию. Мультифокальный характер опухолевого процесса был выявлен в 337 (20%) наблюдениях. Эти пациенты демонстрировали более высокую частоту рецидивов и показатель смертности от рака, чем пациенты с унифокальной папиллярной тиреоидной микрокарциномой. Среди случаев рецидивирующих мультицентрических карцином 52,9% были персистентными или диагностированными в первый год после тиреоидэктомии, смертность от рака составляла 27,8%. Однако 5, 10 и 20-летние показатели выживаемости пациентов с мультифокальной карциномой составляли 97,7%, 94,4% и 84,7% соответственно, то есть статистически не отличались от таковых у пациентов с унифокальной карциномой [29].

Напротив, в ретроспективных когортных исследованиях пациентов, перенесших профилактическую центральную диссекцию шеи по поводу папиллярной тиреоидной микрокарциномы, не было статистических различий в частоте местных рецидивов между мультифокальными и унифокальными опухолями [86, 95].

Кроме того, ретроспективные данные анализа 640 пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу папиллярной тиреоидной карциномы, показали, что в 36,6% наблюдений пациенты с мультифокальным поражением имели аналогичную 10-летнюю частоту рецидива (соотношение шансов 1,54; 95%-ный доверительный интервал 0,87-2,73; $p=0,134$) и 10-летний специфичный для заболева-

ния показатель смертности (соотношение шансов 1,31; 95%-ный доверительный интервал 0,54-3,17; $p=0,542$), сравнимый с результатами лечения пациентов с унифокальным поражением [96].

Итак, двусторонняя профилактическая центральная шейная диссекция должна выполняться у пациентов с размером опухоли свыше 1 см либо при наличии нескольких очагов рака, так как частота субклинических микрометастазов в центральных лимфатических узлах выше при мультифокальной папиллярной тиреоидной карциноме.

Окончательная тиреоидэктомия и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Окончательная, полная тиреоидэктомия может быть оправдана, если диагноз мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы устанавливается после операции на щитовидной железе резекционного характера (лобэктомия или субтотальная резекция). В этих случаях необходимо обсуждение вопроса о выполнении окончательной тиреоидэктомии с целью обеспечения полного удаления мультицентрической опухоли [34] и проведения радиойодтерапии. В большинстве [15, 97], но не во всех [34] исследованиях наблюдался более высокий показатель выявления очагов малигнизации в противоположной доле при наличии мультифокального поражения в ипсилатеральной доле. Безопасность проведения окончательной тиреоидэктомии после односторонней лобэктомии хорошо отражена в литературе, поскольку такая операция может быть выполнена с низким риском осложнений и является эффективной для диагностики и удаления оккультного поражения в оставшейся доле щитовидной железы [97, 98]. Тем не менее риск осложнений после повторной операции (гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва) достоверно выше, чем при первичной тиреоидэктомии. В этих случаях должна проводиться индивидуальная оценка риска персистенции поражения, которая сопоставляется с повышенным риском повторной операции [99].

Данные литературы свидетельствуют, что проведение окончательной тиреоидэктомии оправдано при установлении диагноза мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы после первичной операции резекционного характера для обеспечения полного удаления мультицентрического заболевания и/или с целью дальнейшего проведения терапии радиоактивным йодом.

Радиойодтерапия и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Радиойодтерапия проводится пациентам с высокодифференцированным раком щитовидной железы после тотальной тиреоидэктомии с целью абляции остаточной ткани щитовидной железы, микрометастазов и достижения нулевых уровней тиреоглобулина в сыворотке. Однако еще неясно, приносит ли введение радиойода пользу пациентам с папиллярными карциномами низкого риска после радикального хирургического лечения [100]. Последние рекомендации не советуют абляцию радиоактивным йодом у пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой, классифицируемой как pT1aN0 [101].

В настоящее время отбор пациентов с низким риском для абляции радиойодом может производиться на основе послеоперационного уровня стимулированного тиреоглобулина выше 1,0 нг/мл [102, 103]. Помимо этого, ультразвуковым методом оценивается состояние регионарных лимфоузлов [103].

Сама по себе мультицентричность не является общепризнанным прогностическим фактором риска. Специфичная для заболевания выживаемость может достигать 100% у пациентов с низким риском независимо от мультицентричности и радиойодной абляции остаточной ткани [104]. С другой стороны, имеются более поздние данные, подтверждающие клиническую значимость мультифокальности как прогностического маркера рецидива заболевания у пациентов с низким риском [105, 106].

Buffet C. et al. анализировали когорту из 1669 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой, в которой отмечено 68 рецидивов. Исходные лимфогенные метастазы, мультифокальность и мужской пол были достоверно связаны с рецидивом. Авторы заключают, что у N_x пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой оценка мультифокальности важна для планирования стратегии лечения [105].

Ardito G. et al. [106] анализировали результаты лечения 149 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой. В 28 (19%) случаях отмечался рецидив заболевания. Мультивариантным статистическим анализом идентифицировали экстра-тиреоидную инвазию, солидную морфологическую картину, мультифокальность и отсутствие капсулы опухоли как достоверные и независимые факторы риска по-

Огляди

явления рецидивов папиллярной тиреоидной микрокарциномы.

Вышеупомянутые наблюдения подрывают общее представление о том, что мультицентричность сама по себе вряд ли является показанием к рутинному введению радиоiodа. Она скорее является показанием к тотальной тиреоидэктомии вместо гемитиреоидэктомии, что подтверждается лучшими показателями безрецидивной выживаемости [107].

Имеется очень ограниченное количество литературных данных, подтверждающих эффективность адьювантной радиоiodтерапии у пациентов с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой [82].

Нау I.D. et al. из клиники Мейо сообщили о результатах лечения 900 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой. Средний срок наблюдения составил 17,2 года. Из 758 пациентов 119 (15,7%) прошли радиоiodтерапию. Радиоiod не влиял на рецидив местной локализации, но был достоверно связан с более высокой частотой рецидивов в лимфоузлах шеи. Большая частота рецидивов отмечалась при мультицентрической карциноме и при наличии регионарных лимфогенных метастазов [54].

Ross D.S. et al. [62] анализировали частоту развития рецидивов при мультифокальной папиллярной тиреоидной микрокарциноме. У пациентов, не получивших радиоiodтерапии, при мультифокальности карцином рецидив был более распространенным, чем у пациентов с унифокальной опухолью (7% против 2%). Однако радиоiod не снижал частоты рецидивов у пациентов с мультифокальным поражением или у пациентов с метастатическими лимфоузлами.

Несмотря на то, что папиллярная тиреоидная микрокарцинома характеризуется очень низкими показателями смертности, относительно нечастыми рецидивами, наличие мультифокального опухолевого поражения, регионарного и отдаленного метастазирования, более агрессивной гистологии могут быть дополнительными аргументами для применения более высоких доз радиоактивного йода [108].

У пациентов с мультифокальной папиллярной карциномой абляция радиоiodом после первичной операции должна рассматриваться в тех случаях, когда с помощью персонализированной оценки идентифицируется повышенный риск рецидива и метастатического распространения.

Характер наблюдения при мультифокальной папиллярной тиреоидной карциноме

Оптимальная стратегия наблюдения пациентов с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой остается нерешенной клинической проблемой. Многие пациенты с мультифокальным процессом отвечают критериям группы промежуточного риска согласно пересмотренным рекомендациям АТА, включающим минимальную инвазию опухоли в претиреоидные мягкие ткани, субклинические шейные метастазы, накопление ^{131}I вне ложа щитовидной железы при сканировании всего тела после абляции остаточной тиреоидной ткани [109, 110]. Таким образом, при персонализации подхода к наблюдению и лечению пациента с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой следует принимать во внимание другие хорошо известные прогностические факторы, а не только саму по себе мультифокальность.

Оптимальная схема наблюдения пациентов с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой еще окончательно не определена главным образом из-за недостатка данных, поскольку нет достаточного количества исследований этого вопроса.

Собственные исследования

По результатам анализа базы данных отдела хирургии эндокринных желез среди 6847 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома была выявлена в 996 (14,5%) наблюдениях. Количество мультифокальных карцином в различных возрастных группах достоверно не различалось. Возрастная группа до 20 лет — всего 824 наблюдения папиллярных карцином, из них мультифокальных 116 (14,1%), 21-40 лет — 2459 наблюдений, мультифокальных 394 (16,0%), 41-60 лет — 2702 наблюдения, мультифокальных 384 (14,2%), 61 год и старше — 862 наблюдения, мультифокальных 102 (11,8%).

Распределение мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином по полу также не выявило достоверных различий. Среди 5500 женщин мультифокальные карциномы отмечены у 792 (14,4%) пациенток, среди 1347 мужчин — в 204 (15,1%) наблюдениях.

Распределение мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином по системе TNM продемонстрировало отсутствие достоверных различий

в группах. При папиллярных тиреоидных карциномах мультифокальный рост для T1 отмечен в 20,0% наблюдений, для T2 — в 32,1%, для T3 — в 28,5%, для T4 — в 37,2%.

Достоверные различия отмечены при оценке категории N. Мультифокальные папиллярные тиреоидные карциномы метастазировали в 2 раза чаще (31,5% наблюдений) по сравнению с унифокальными опухолями (14,3%).

Мультифокальные папиллярные карциномы чаще демонстрировали рецидивы заболевания — 21,1%, в отличие от унифокальных карцином — 9,2%. Летальность при мультифокальных папиллярных тиреоидных карциномах составила 8,7%.

Заключение

В последние годы понятие «мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома» приобрело собственную клиническую значимость, несмотря на нерешенные вопросы молекулярного патогенеза, прогноза и стратегий лечения.

По своему генезу мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома может быть результатом либо истинной мультицентричности, либо интратиреоидной диссеминации из одного злокачественного очага. Подтверждено, что предпосылками мультифокальности могут являться радиационное воздействие и генетически детерминированная семейная немедулярная карцинома щитовидной железы.

Дискуссионным вопросом является прогностическая значимость мультифокального опухолевого роста при папиллярной тиреоидной карциноме. Достоверно ухудшает прогноз клинически определяемая мультифокальная карцинома в отличие от опухолевых очагов размером менее 1 см, которые меньше влияют на показатели выживаемости.

Имеет значение дооперационная ультразвуковая и цитологическая диагностика мультифокальности, чувствительность которой снижается с уменьшением размеров очагов злокачественности.

Несомненно, что мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома требует радикального лечения в объеме тиреоидэктомии, достоверно снижающей риск развития локального рецидива. Выполнение профилактической центральной диссекции центрального отдела шеи должно рассматриваться у пациентов с диаметром опухоли >1 см или в случаях с большим количеством очагов рака.

В тех случаях, когда мультифокальность является при окончательном гистологическом исследовании после первичной операции органосохраняющего характера, оправдано проведение окончательной тиреоидэктомии.

Наличие мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы достоверно повышает риск рецидива или метастазирования, что оправдывает проведение аблятивной терапии радиоактивным йодом после хирургического лечения.

Список использованной литературы

1. A National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995 / S.A. Hundahl, I.D. Fleming, A.M. Fremgen, H.R. Menck // *Cancer*. — 1998. — Vol. 83. — P. 2638-2648.
2. Leenhardt L. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer in cadence in France / L. Leenhardt, M.O. Bernier, M.H. Boin-Pineau // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 150. — P. 133-139.
3. Kuhn E. Different clonal origin of bilateral papillary thyroid carcinoma, with a review of the literature / E. Kuhn, L. Teller, S. Piana // *Endocr. Pathol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 101-107.
4. Carcangiu M.L. Papillary carcinoma of the thyroid — A clinicopathologic study of 247 cases treated at the University of Florence, Italy / M.L. Carcangiu, G. Zampi, A. Pupi // *Cancer*. — 1985. — Vol. 55. — P. 805-828.
5. Katoh R. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of 105 consecutive patients / R. Katoh, J. Sasaki, H. Kurihara // *Cancer*. — 1992. — Vol. 70. — P. 1585-1590.
6. Mazzaferri E.L. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer / E.L. Mazzaferri, S.M. Jhiang // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 97. — P. 418-428.
7. Mazeh H. Multifocality in well differentiated thyroid carcinomas calls for total thyroidectomy / H. Mazeh, Y. Samet, D. Hochstein // *Am. J. Surg.* — 2011. — Vol. 201. — P. 770-775.
8. Bogdanova T.I. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident / T.I. Bogdanova, L.Y. Zurnadzhy, E. Greenebaum // *Cancer*. — 2006. — Vol. 107. — P. 2559-2566.
9. Ron E. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies / E. Ron, J.H. Lubin, R.E. Shore // *Radiat. Res.* — 1995. — Vol. 141. — P. 259-277.
10. Nikiforov Y.E. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl / Y.E. Nikiforov // *Endocr. Pathol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 307-317.
11. Fridman M.V. Clinical and pathologic features of «sporadic» papillary thyroid carcinoma registered in the years 2005 to 2008 in children and adolescents of Belarus / M.V. Fridman, N.N. Savva, O.V. Krasko // *Thyroid*. — 2012. — Vol. 22. — P. 1016-1024.
12. Lee K.J. How many contralateral papillary thyroid carcinomas can be missed? / K.J. Lee, Y.J. Cho, J.G. Kim // *World J. Surg.* — 2013. — Vol. 4. — P. 780-785.
13. Kim H.J. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma / H.J. Kim, S.Y. Sohn, H.W. Jang // *World J. Surg.* — 2013. — Vol. 37. — P. 376-384.
14. Schonberger J. Papillary microcarcinoma and papillary cancer of the thyroid < or = 1 cm: modified definition of the WHO and the therapeutic dilemma / J. Schonberger, J. Marienhagen, A. Agha // *Nuklearmedizin*. — 2007. — Vol. 46. — P. 115-120.
15. Pasiaka J.L. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy / J.L. Pasiaka, N.W. Thompson, M.K. McLeod // *World J. Surg.* — 1992. — Vol. 16. — P. 711-716.
16. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline number 1 // AHCPR, Rockville. — 1992. — 107 p.

Огляди

17. Agency for Health Care Policy and Research. Management of cancer pain: adults. Clinical practice guideline number 9 // AHCP, Rockville. — 1994.
18. Iida F. Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer / F. Iida, M. Yonekura, M. Miyakawa // *Cancer*. — 1969. — Vol. 24. — P. 764-771.
19. Shattuck T.M. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal carcinoma / T.M. Shattuck, W.H. Westra, P.W. Ladenson // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2406-2412.
20. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas / R.P. McCarthy, M. Wang, T.D. Jones [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2414-2418.
21. Wang W. Clonal analysis of bilateral, recurrent, and metastatic papillary thyroid carcinomas / W. Wang, H. Wang, X. Teng // *Hum. Pathol.* — 2010. — Vol. 41. — P. 1299-1309.
22. Jovanovic L. Most multifocal papillary thyroid carcinomas acquire genetic and morphotype diversity through subclonal evolution following the intraglandular spread of the initial neoplastic clone / L. Jovanovic, B. Delahunt, B. McIver // *J. Pathol.* — 2008. — Vol. 215. — P. 145-154.
23. Sugg S.L. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia / S.L. Sugg, S. Ezzat, I. Rosen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 4116-4122.
24. Moniz S. Clonal origin of nonmedullary thyroid tumors assessed by nonrandom X chromosome inactivation / S. Moniz, A.L. Catarino, A.R. Marques // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 146. — P. 27-33.
25. Park S.Y. Analysis of differential BRAFV600E mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci / S.Y. Park, Y.J. Park, Y.J. Lee // *Cancer*. — 2006. — Vol. 107. — P. 1831-1838.
26. Lin X. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma / X. Lin, S.D. Finkelstein, B. Zhu // *J. Mol. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 41. — P. 95-203.
27. Wang W. Poorer prognosis and higher prevalence of BRAFV600E mutation in synchronous bilateral papillary thyroid carcinoma / W. Wang, W. Zhao, H. Whang // *Ann. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 19. — P. 31-36.
28. DeVries J.H. Multifocal papillary thyroid carcinoma / J.H. DeVries // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1067.
29. Lin J.D. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma / J.D. Lin, T.C. Chao, C. Hsueh // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 2609-2616.
30. Mazzaferri E.L. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary thyroid cancer / E.L. Mazzaferri, R.T. Kloos // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1447-1463.
31. Kirath P.Ø. Thyroid cancer in pediatric age group: an institutional experience and review of the literature / P.Ø. Kirath, B. Volkan-Salanci, E.C. Günay // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2011. — Vol. 35. — P. 93-97.
32. Enomoto Y. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure / Y. Enomoto, K. Enomoto, S. Uchino // *World J. Surg.* — 2012. — Vol. 36. — P. 1241-1246.
33. Welch Dinauer C.A. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents, and young adults / C.A. Welch Dinauer, R.M. Tuttle, D.K. Robie // *Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 49. — P. 619-628.
34. Pacini F. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients / F. Pacini, R. Elisei, M. Capezzone // *Thyroid*. — 2001. — Vol. 11. — P. 877-881.
35. Moses W. Multiple genetic alterations in papillary thyroid cancer are associated with younger age at presentation / W. Moses, J. Weng, E. Khanafshar // *J. Surg. Res.* — 2010. — Vol. 160. — P. 179-183.
36. Yamamoto Y. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases / Y. Yamamoto, T. Maeda, K. Izumi // *Cancer*. — 1990. — Vol. 65. — P. 1173-1179.
37. Harach H.R. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study / H.R. Harach, K.O. Franssila, V.M. Wasenius // *Cancer*. — 1985. — Vol. 56. — P. 531-538.
38. Robinson D.W. Carcinoma of the thyroid and other diseases of the thyroid in identical twins / D.W. Robinson, T.G. Orr // *Arch. Surg.* — 1955. — Vol. 70. — P. 923-928.
39. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review / V. Nosé // *Med. Pathol.* — 2011. — Vol. 24. — P. 19-33.
40. Uchino S. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and high recurrence rate in a large population / S. Uchino, S. Noguchi, H. Kawamoto // *World J. Surg.* — 2002. — Vol. 26. — P. 897-902.
41. Capezzone M. Familial nonmedullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity / M. Capezzone, S. Marchisotta, S. Cantara // *Endocr. — Relat. Cancer*. — 2008. — Vol. 15. — P. 1075-1081.
42. McDonald T.J. Familial papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis / T.J. McDonald, A.A. Driedger, B.M. Garcia // *J. Oncol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 1-8.
43. Musholt T.J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment / T.J. Musholt, P.B. Musholt, T. Petrich // *World J. Surg.* — 2000. — Vol. 24. — P. 1409-1417.
44. Loh K.C. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta review of case series / K.C. Loh // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 107-113.
45. Alsanea O. Is familial nonmedullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series / O. Alsanea, N. Wada, K. Ain // *Surgery*. — 2000. — Vol. 128. — P. 1043-1050.
46. Sippel R.S. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up / R.S. Sippel, N.R. Caron, O.H. Clark // *World J. Surg.* — 2007. — Vol. 31. — P. 924-933.
47. Hildebrand A. Familial nonmedullary thyroid carcinoma — clinical relevance and prognosis. A European multicenter study / A. Hildebrand, J.E. Varhaug, M. Brauckhoff // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2010, 395, 851-858.
48. Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H. Contralateral papillary thyroid cancer: does size matter? // *Am J Surg.* — 2009. — Vol. 197. — P. 342-347.
49. Cooper D.S. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen // *Thyroid*. — 2006. — Vol. 16. — P. 1-33.
50. Pacini F. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini, M. Schlumberger, H. Dralle // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154. — P. 787-803.
51. Baudin E. Microcarcinoma of the thyroid gland / E. Baudin, J.P. Travagli, J. Ropers // *Cancer*. — 1998. — Vol. 83. — P. 553-559.
52. Davies L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 / L. Davies, H.G. Welsh // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 2164-2167.
53. Piersanti M. Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid / M. Piersanti, S. Ezzat, S. Asa // *Endocr. Pathol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 183-191.
54. Hay I.D. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period / I.D. Hay, M.E. Hutchinson, T. Gonzalez-Losada // *Surgery*. — 2008. — Vol. 144. — P. 980-988.
55. Ricci J.A. Multifocal micropapillary thyroid cancer: a new indication for total thyroidectomy? / J.A. Ricci, A.E. Alfonso // *Am. Surg.* — 2012. — Vol. 78. — P. 1211-1214.
56. He Q. The surgical management of papillary thyroid microcarcinoma: a 162-month single-center experience of 273 cases / Q. He, D. Zhuang, L. Zheng // *Am. Surg.* — 2012. — Vol. 78. — P. 1215-1218.
57. Pellegriti G. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases / G. Pellegriti, C. Scollo, G. Lumera // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3713-3720.
58. Lombardi C.P. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area / C.P. Lombardi, R. Bellantone, C. De Crea // *World J. Surg.* — 2010. — Vol. 34. — P. 1214-1221.
59. Vasileiadis I. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological characteristics and implications for treatment in 276 patients / I. Vasileiadis, E. Karakostas, G. Charitoudis // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 42. — P. 657-664.

60. Zhou Y.L. Factors predictive of papillary thyroid microcarcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study / Y.L. Zhou, E.L. Gao, W. Zhang // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 10. – P. 67-72.
61. Zhang L. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,066 patients / L. Zhang, W. – J. Wei, Q. – H. Ji // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 1250-1257.
62. Ross D.S. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer / D.S. Ross, D. Litofsky, K.B. Ain // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1043-1048.
63. Neuhold N. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid – further evidence of very low malignant potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up / N. Neuhold, A. Schultheis, M. Hermann // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 3430-3436.
64. Zhao Q. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma / Q. Zhao, J. Ming, C. Liu // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 746-752.
65. Chow S.M. Papillary microcarcinoma of the thyroid – prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality / S.M. Chow, S.C. Law, J.K. Chan // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 31-40.
66. Schlumberger M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood. Experience at Institut GustaveRoussy, Villejuif / M. Schlumberger, J.P. Travagli, J. Lemerle // *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* – 1987. – Vol. 41. – P. 804-808.
67. Leboulloux S. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis / S. Leboulloux, C. Rubino, E. Baudin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5723-5729.
68. Schindler A.M. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid / A.M. Schindler, G. van Melle, B. Evequoz // *Cancer.* – 1991. – Vol. 68. – P. 324-330.
69. Sciuto R. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1,503 patients treated at a single institution / R. Sciuto, L. Romano, Set Rea // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1728-1735.
70. Zheng X. – Q. BRAFV600E status and clinical characteristics in solitary and multiple papillary thyroid carcinoma: experience of 512 cases at a clinical center in China / X. – Q. Zheng, T. Xia, L. Lin // *World J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 104-110.
71. Grigsby P.W. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment / P.W. Grigsby, R.M. Reddy, J.F. Moley // *Surgery.* – 2006. – Vol. 140. – P. 1043-1047.
72. Frates M.C. Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement 1 / M.C. Frates, C.B. Benson, J.W. Charboneau // *Radiology.* – 2005. – Vol. 237. – P. 794-800.
73. Sakorafas G.H. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective / G.H. Sakorafas, J. Giotakis, V. Stafyla // *Cancer Treat. Rev.* – 2005. – Vol. 31. – P. 423-438.
74. Choi J.S. Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: performance in a large series / J.S. Choi, W.Y. Chung, J.Y. Kwak // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 3572-3578.
75. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal / H. Gharib, J.R. Goellner // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118. – P. 282-289.
76. Bramley M.D. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland / M.D. Bramley, B.J. Harrison // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83. – P. 1674-1683.
77. Salvatore G. Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangements refines the fineneedle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma / G. Salvatore, R. Giannini, P. Faviana // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 5175-5180.
78. Xing M. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer / M. Xing, R.P. Tufano, A.P. Tufano // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2867-2872.
79. Sapio R.M. Detection of RET/PTC, TRK, and BRAF mutations in preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytological findings / R.M. Sapio, D. Posca, A. Raggioli // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2007. – Vol. 66. – P. 678-683.
80. Clark O.H. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer / O.H. Clark // *Ann. Surg.* – 1982. – Vol. 196. – P. 361-370.
81. Kebebew E. Differentiated thyroid cancer: «complete» rational approach / E. Kebebew, O.H. Clark // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24. – P. 942-951.
82. ATA Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen. American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1167-1214.
83. Carty S.E. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer / S.E. Carty, D.S. Cooper, G.M. Doherty // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1153-1158.
84. Lundgren C.I. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study / C.I. Lundgren, P. Hall, P.W. Dickman // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. – P. 524-531.
85. Tisell L.E. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection / L.E. Tisell, B. Nilsson, J. Mölne // *World J. Surg.* – 1996. – Vol. 20. – P. 854-859.
86. So Y.K. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections / Y.K. So, Y.I. Son, S.D. Hong // *Surgery.* – 2010. – Vol. 148. – P. 526-531.
87. Lim Y.C. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma / Y.C. Lim, E.C. Choi, Y.H. Yoon // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 253-257.
88. Shao Y. Clinical factors related to central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: clinical analysis of 117 cases / Y. Shao, X.J. Cai, L. Gao // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 89. – P. 403-405.
89. Xu Y. Analysis of lymph node metastasis factors in papillary thyroid microcarcinoma / Y. Xu, J. Wang // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 21. – P. 679-682.
90. Wang Y. Predictive factors for level VI lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma / Y. Wang, Q.H. Ji, C.P. Huang // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1899-1901.
91. Wada N. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection / N. Wada, Q.Y. Duh, K. Sugino // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 237. – P. 399-407.
92. Ito Y. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma / Y. Ito, A. Miyauchi // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 729-739.
93. Lee S.H. Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma / S.H. Lee, S.S. Lee, S.M. Jin // *Laryngoscope.* – 2008. – Vol. 118. – P. 659-662.
94. Barbaro D. Thyroid papillary cancers: microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and nonincidental cancers – are they different diseases? / D. Barbaro, U. Simi, G. Meucci // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2005. – Vol. 63. – P. 577-581.
95. Page C. «Aggressive papillary» thyroid microcarcinoma / C. Page, A. Biet, P. Boute // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2009. – Vol. 266. – P. 1959-1963.
96. Barczynski M. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer / M. Barczynski, A. Konturek, M. Stopa // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol. 100. – P. 410-418.
97. Kim E.S. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation / E.S. Kim, T.Y. Kim, J.M. Koh // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2004. – Vol. 61. – P. 145-148.
98. Kupferman M.E. Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well differentiated thyroid cancer / M.E. Kupferman, S.J. Mandel, L. DiDonato // *Laryngoscope.* – 2002. – Vol. 112. – P. 1209-1212.
99. Dietlein M. Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? / M. Dietlein, W.A. Luyken, H. Schicha // *Nucl. Med. Commun.* – 2005. – Vol. 26. – P. 3-8.
100. Sawka A.M. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer / A.M. Sawka, J.D. Bri-

Огляди

- erley, R.W. Tsang // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2008. — Vol. 37. — P. 457-480.
101. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. *AJCC Cancer Staging Handbook: AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. — New York: Springer, 2010.
 102. Rosario P.W. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and ¹³¹I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence / P.W. Rosario, A.C. Xavier, M.R. Calsolari // *Thyroid.* — 2011. — Vol. 21. — P. 49-53.
 103. Nascimento C. Persistent disease and recurrence indifferiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level / C. Nascimento, I. Borget, A. Al Ghuzlan // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2011. — Vol. 18. — P. R29-R40.
 104. Hay I.D. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2,444 consecutively treated patients / I.D. Hay, G.B. Thompson, C.S. Grant // *World J. Surg.* — 2002. — Vol. 26. — P. 879-885.
 105. Buffet C. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma / C. Buffet, J.L. Golmard, C. Hoang // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 167. — P. 267-275.
 106. Ardito G. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy / G. Ardito, L. Revelli, E. Giustozzi // *Clin. Nucl. Med.* — 2013. — Vol. 38. — P. 25-28.
 107. Gemenjger E.W. Multifocal papillary thyroid carcinoma / E.W. Gemenjger, P.U. Heitz, I. Schweizer // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1067.
 108. Meas T. The 2009 Revised American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Cancer: multifocality in T1 tumors in question, for or against a more minimalist approach? / T. Meas, L. Vercellino, I. Faugeron // *Thyroid.* — 2013. — Vol. 23. — P. 1042-1043.
 109. Cailleux A.F. Is diagnostic iodine¹³¹ scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? / A.F. Cailleux, E. Baudin, J.P. Travagli // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 175-178.
 110. Bachelot A. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma / A. Bachelot, A.F. Cailleux, M. Klain // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 707-711.
 111. Mercante G. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients / G. Mercante, A. Frasoldati, C. Pedroni // *Thyroid.* — 2009. — Vol. 19. — P. 707-716.

(Надійшла до редакції 17.11.2015 р.)

Мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома. Консенсус Європейського товариства ендокринної хірургії. (Workshop «Surgery of Thyroid Cancer», ESES, Berlin, Germany, May 23-25, 2013) (огляд літератури та власні дані)

А.Є. Коваленко, М.Ю. Болгов, П.П. Зінич, Н.Я. Кобринська

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді проаналізовано дані наукової літератури з питань патогенезу, діагностики, лікування та прогнозу мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином, затверджені Європейським товариством ендокринних хірургів.

Ключові слова: мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома, прогностичні чинники ризику.

Multifocal papillary thyroid carcinoma. Consensus european society of endocrine surgeon. (Workshop «Surgery of Thyroid Cancer», ESES, Berlin, Germany, May 23-25, 2013) (literature review and own data)

A.E. Kovalenko, M. Yu. Bolhov, P.P. Zynych, N. Ya. Kobrynskaya

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The scientific literature data regarding question pathogenesis, diagnostics and treatment multifocal papillary thyroid carcinoma approved by European Society of Endocrine Surgeons.

Keywords: multifocal papillary thyroid carcinoma, risk factors.