

М.В. Фридман^{1,2}, С.В. Маньковская², О.В. Красько³

Количественные и качественные характеристики метастазов в регионарных лимфатических узлах — факторы риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков

¹ Минский городской клинический онкологический диспансер,

² Институт физиологии НАН Беларуси,

³ Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,
Минск

Среди факторов, определяющих рецидив/персистенцию папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков, важными считаются: возраст пациента ($p=0,003$), наличие сопутствующей фоновой патологии ($p<0,001$), минимальное экстрагиреоидное распространение ($p=0,048$), наличие метастазов в латеральной группе (уровень II-IV) лимфатических узлов шеи ($p<0,001$), выраженный внутриопухольный фиброз ($p=0,016$), микроскопическая инвазия лимфатических ($p<0,001$) и кровеносных ($p=0,014$) сосудов. Из дополнительных особенностей, определяющих риск рецидива заболевания, значение имеют метастатический индекс (МИ), под которым понимается отношение количества лимфатических узлов с метастазами к общему количеству обнаруженных лимфатических узлов минус количество лимфатических узлов с метастазами + 1, а также качественная характеристика метастазов в лимфатических узлах (микро-, макро- и метастазы с экстра-нодальным ростом). Результаты комплексного исследования опухоли и ее метастазов в центральных лимфатических узлах шеи (уровень VI) рекомендуется учитывать для персонализации лечебных схем пациентов этой возрастной группы.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, дети и подростки, метастатический индекс

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) у детей и подростков продолжает оставаться интересной медицинской проблемой — в последние годы выпущены рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания [1], множество публикаций посвящено его этиологическим, молекулярным и клинико-морфологическим характеристикам [2-4], продолжается поиск индивидуализированных подходов в оказании помощи таким пациентам [5]. К сожалению, хирургическая тактика далека от стандартизации, и объем оперативного вмешательства, как на са-

мом органе, так и на регионарном лимфатическом аппарате по-прежнему остается предметом дискуссии [1, 5]. В этой связи нелишне напомнить, что очень немногие медицинские учреждения располагают достаточным опытом лечения пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой в возрастной когорте ≤ 18 лет, без которого невозможно проводить углубленный анализ клинического течения заболевания. Среди такого рода клиник выделяется Республиканский центр опухолей щитовидной железы, расположенный на базе Минского городского клинического онкологического диспансера, в котором уже более 30 лет ежегодно осуществляется лечение нескольких десятков детей и подростков, страдающих ПРЩЖ.

Начиная с 1998 г. хирурги в нашем центре при выборе объема оперативного вмешательства у пациентов с диагностированной папиллярной карциномой (до или во время операции) придерживаются агрессивной тактики — выполнение тотальной (экстрафасциальной) тиреоидэктомии с одновременным фасциально-фуллярным иссечением центральных (уровень VI) и латеральных (уровень II-IV) лимфатических узлов шеи. Такой подход обусловлен, во-первых, микроскопическим распространением за пределы капсулы щитовидной железы, которое встречается у 45% пациентов независимо от этиологии опухоли, ее размеров, возраста и пола ребенка [6-8]. Во-вторых, внутриорганными отсевами рака, которые обнаруживаются более чем у половины (57,3-63,8%) оперированных детей и подростков [6-8]. В-третьих, регионарными метастазами при ПРЩЖ (у 85% пациентов в возрастной когорте до 18 лет включительно), причем поражение лимфатических узлов шеи центральной группы (уровень VI) наблюдается у каждого третьего ребенка, а вовлечение латеральных лимфатических узлов (уровень II-IV) — даже чаще (40,4-48,8%) [6-8]. В-четвертых, при невыполнении первичного хирургического вмешательства в объеме тотальной тиреоидэктомии с одномоментной фасциально-фуллярной шейной лимфо-

диссекцией (уровни VI, II, III, IV) вероятность обнаружить рецидив опухоли в остатках или в ложе щитовидной железы, а также в регионарных лимфатических узлах сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (у единичных пациентов наблюдался рецидив заболевания через 25 лет после нерадикальной операции) [7]. И наконец, в-пятых, весомым аргументом в пользу экстирпации щитовидной железы остается возможность использовать показатель содержания тиреоглобулина в крови для ранней диагностики рецидива новообразования [1-3].

Тем не менее, лечащие врачи далеко не во всех клиниках придерживаются агрессивной хирургической тактики в отношении пациентов, страдающих ПРЦЖ в возрасте до 18 лет включительно, что оставляет большой простор в выборе объема оперативного вмешательства как на самой щитовидной железе, так и на регионарных лимфатических узлах. Основным контраргументом остается ссылка на высокую частоту послеоперационных осложнений, наличие стойкого болевого синдрома, косметических дефектов. Так, Y. Demidchik et al. (2006) привел данные по характеру осложнений, которые регистрировались у каждого третьего ребенка после оперативного лечения ПРЦЖ. Наблюдались специфические для тиреоидной хирургии гипопаратиреоз (перманентный – у 12,3%, транзиторный – у 10,8%) и повреждения возвратных гортанных нервов (перманентное – у 6,2%, транзиторное – у 1,8%); кровотечения и синдром Горнера встречались в единичных наблюдениях [4]. Кроме того, не определен лечебный подход в ситуациях, когда метастазы (как правило, микроскопические очаги в субкапсулярных, трабекулярных или мозговых синусах) в лимфатических узлах обнаруживаются только после планового послеоперационного морфологического исследования. По мнению G. Francis et al. [1] наличие микрометастазов (опухолевые комплексы до 2 мм по максимальной протяженности и/или псаммомные тельца) в регионарных лимфатических узлах не считается ключевым фактором, влияющим на безрецидивную выживаемость. Соответственно, отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, установленное по данным первичного обследования пациента, позволяет ограничивать лечение только тиреоидэктомией или даже операцией меньшего объема при небольших (до 10 мм) размерах опухоли [1].

В обзорной работе G.W. Randolph et al. [9], посвященной клиническому значению метастазов ПРЦЖ в регионарных лимфатических узлах шеи у взрослых пациентов, акцентируется внимание на размере пораженных лимфатических узлов и на соотношении пораженных и непо-

раженных метастазами лимфатических узлов, а также на риске развития рецидива/персистенции заболевания у пациентов с метастазами в лимфатических узлах. Выводы, полученные на основе этого исследования, вошли в рекомендации Американской тиреоидной ассоциации [10]. Однако посвященных этой проблеме оригинальных исследований на материале «детского» ПРЦЖ никогда не проводилось.

С учетом современных тенденций развития хирургической онкологии с упором на органосохраняющее лечение, целью работы стало исследование особенностей лимфогенного метастазирования ПРЦЖ у детей и подростков, а также выявление факторов, ассоциированных с развитием рецидива или органных метастазов в отдаленном периоде.

Материал и методы

В исследование включены 509 пациентов в возрасте 4-18 лет на момент операции, которым в период с 1990 по 2010 гг. выполнено хирургическое лечение в объеме тотальной тиреоидэктомии с центральной и двусторонней модифицированной латеральной шейной диссекцией по поводу монофокального ПРЦЖ. Дети и подростки с опухолями с мультифокальным (n=68) или диффузным ростом (n=102), а также карциномами, локализованными в перешейке (n=51), из анализа исключены. Клиническая информация получена из историй болезней, амбулаторных карт и компьютерной базы данных Белорусского канцер-регистра, гистологические микропрепараты пересмотрены, стадия распространения опухолевого процесса приведена в соответствие с 8-ой редакцией классификации TNM [9]. Срок наблюдения за пациентами составил от 6 до 26 лет (16 лет в среднем). Возвратом опухолевого процесса после завершения всех этапов лечения и проведения контрольной диагностики с радиоактивным йодом и рентгенографии легких в двух проекциях считался местный/регионарный рецидив, доказанный результатами гистологического исследования (n = 4), либо появление отдаленных метастазов (n = 10).

В каждом наблюдении ПРЦЖ подсчитывали общее количество удаленных лимфатических узлов в центральном (уровень VI) и латеральных (уровни II-IV) шейных коллекторах, а также оценивали, сколько из них вовлечены в опухолевый процесс. Учитывалась и качественная характеристика метастазов: по распространению в лимфатическом узле они классифицировались как микро- (до 2 мм), макро- и метастазы с экстранодальным ростом (рис.).

Для учета распространенности и выраженности метастатического поражения в центральной группе лимфатических узлов шеи нами предложен количественный показатель, названный «метастатический индекс» (МИ), (по аналогии с другими известными показателями, подсчитываемыми по правилам пропорции или шансов, например, индекс массы тела, индексы гигиены полости рта, шоковый индекс и т.п.). Было показано, что оценка пропорции пораженных метастазами лимфатических узлов имеет смещение (зависит от количества удаленных лимфатических узлов, то есть от индивидуальных анатомических особенностей пациента и уровня профессиональной подготовки хирурга и патологоанатома). Для устранения артефициальных влияний нами использовалось понятие «шанса». Как известно, оценить шансы невозможно, если в пропорциях одна из частот равна 0 (например, удален только один лимфатический узел шеи и в нем обнаружен метастаз ПРЦЖ).

Для модификации уравнения в таком случае используется поправочный коэффициент +0,5. Очевидно, что 0,5 лимфатического узла не бывает, поэтому минимальный поправочный коэффициент может быть только +1. В результате формула приняла следующий вид: отношение количества лимфатических узлов с метастазами к количеству обнаруженных лимфатических узлов без метастазов + 1 [11].

Рассмотрим применение формулы на конкретном примере. Так, у пациента удалено 6 лимфатических узлов, в двух из которых найдены метастазы: $MI=2/(6-2+1)=2/5=0,4$.

Для определения факторов риска рецидива заболевания использовался анализ выживаемости. Для каждого показателя рассчитывалась однофакторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Относительный риск (ОР) определялся в сравнении с референтной группой (ref) как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. Доверительные интервалы рассчитывались также как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.1.3 с использованием пакета Survival. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая клиничко-морфологическая характеристика пациентов приведена в таблице. Возрастная их стратификация показала, что чем младше дети на момент операции, тем выше риск рецидива заболевания. Так, если пациент оперирован в возрастном промежутке 4-10 лет (до начала полового созревания), то риск рецидива/метастазов в отдаленном периоде повышается в 2,1 – 38 раз. С другой стороны, практически во всех наблюдениях (13/14) при исследовании первичной опухоли диагностировано минимальное экстрагиреоидное распространение и у 14 из 14 детей и подростков выявлены метастазы в латеральных лимфатических узлах шеи, что связано, по-видимому, с присутствием микроскопической инвазии лимфатических сосудов (14/14). Также показан значительный риск рецидива/метастазов в отдаленном периоде у детей и подростков при обнаружении микроскопической инвазии кровеносных сосудов (в 1,3-10,6 раз). При исследовании центральной группы лимфатических узлов шеи почти всегда встречались макрометастазы или макрометастазы с экстранодальным ростом (13/14), а значение МИ находилось в промежутке 0,45-12.

В ранее опубликованных нами работах неоднократно акцентировалось внимание на биологическом поведении ПРЦЖ, степень агрессивности которого связана с возрастом пациентов [6-8]. По нашему мнению, механический перенос большинства результатов мировых исследований, проведенных на пациентах с папиллярной карциномой во «взрослой» возрастной группе на «детей» (дети и подростки до 18 лет включительно), не оправдан. Поэтому возникла необхо-

димость проанализировать пациентов как раз из «детской» когорты, чтобы с полным основанием рекомендовать именно ту лечебную тактику, которая уже многие годы применяется в Республиканском центре опухолей щитовидной железы (г. Минск, Беларусь). Для большей доказательности в нашем исследовании исключены дети и подростки, у которых наблюдался мультифокальный или диффузный рост опухоли либо локализация процесса в перешейке, поскольку эти факторы затрудняют анализ процесса регионарного метастазирования, и внимание акцентировано на монофокальной папиллярной карциноме с локализацией в доле щитовидной железы.

В целом, зависимости, продемонстрированные ранее, сохранили свою значимость – возраст на момент операции действительно оказывает сильное влияние на риск рецидива заболевания. Также прогностическое значение имеет целый ряд морфологических специфик: минимальное экстрагиреоидное распространение ($p=0,048$), наличие метастазов в латеральной группе лимфатических узлов шеи ($p<0,001$), выраженный внутриопухолевый фиброз ($p=0,016$), а также микроскопическая инвазия лимфатических ($p<0,001$) и кровеносных ($p=0,014$) сосудов. С другой стороны, размер опухолевого узла и такие гистологические характеристики, как архитектура и интрагиреоидная лимфогенная диссеминация псаммомными тельцами и/или опухолевыми комплексами, можно совсем не учитывать в прогнозировании риска развития рецидива и/или метастазов во внутренних органах в отдаленном периоде, хотя ассоциация этих факторов с поражением лимфатических узлов не вызывает сомнения [6-8]. Кроме того, для прогноза заболевания не играет роли пол пациентов, хотя нами ранее было показано, что радиогенный рак чаще встречается у мальчиков и обладает существенно более высокой морфологической и клинической агрессивностью по сравнению со спорадической формой ПРЦЖ [7,8].

Результаты проведенного исследования позволяют согласиться с точкой зрения G.W. Randolph et al. [9] о малой прогностической значимости микрометастазов в центральных лимфатических узлах шеи, хотя у одного из 14 детей и подростков с развитием отдалённых метастазов в периоде наблюдения обнаруживались как раз только микроскопические очаги роста ПРЦЖ в лимфатических узлах шеи центральной и ipsilateralной групп. Но у 13 из 14 пациентов с рецидивом заболевания при первичном хирургическом лечении в центральных лимфатических узлах шеи находились либо макрометастазы с субтотальным или полным замещением лимфоидной ткани, либо разрастания карциномы,

Таблица. Клинические и морфологические характеристики 509 пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы: факторы, ассоциированные с рецидивами / метастазами во внутренних органах в отдаленном периоде

Клинические и морфологические характеристики	Возврат заболевания	ОР (95% ДИ)	P
Возраст на момент лечения			
4-10	5/54	9 (2, 1-38,0)	0,003
11-14	6/175	3,3 (0,8-13,0)	0,096
15-18	3/280	ref	
Пол			
девочки	8/341	ref	
мальчики	6/168	1,5 (0,5-4,5)	0,419
Размер опухоли, мм			
1-10	4/186	ref	
11+	10/323	1,4 (0,5-4,6)	0,532
Минимальное экстрагистеоидное распространение			
нет	1/188	ref	
присутствует	13/321	7,8 (1,0-60,0)	0,048
N			
N0+ N1a	0/149	ref	
N1b	14/360	>1000	<0,001
Гистоархитектоника опухоли			
Только папиллярное строение	1/94	ref	
Только фолликулярное строение	1/70	1,3 (0,1-21,6)	0,832
Папиллярное и фолликулярное строение	7/165	4,1 (0,5-33,2)	0,188
Наличие солидного компонента	5/180	2,7 (0,3-23,2)	0,366
Гистологический вариант			
Фолликулярный	3/123	1,2 (0,2-7,2)	0,845
Классический	5/217	1,1 (0,2-5,8)	0,893
Солидный	4/70	2,8 (0,5-15,4)	0,232
Другие*	2/99	ref	
Выраженный внутриопухолевый фиброз			
нет	4/315	ref	
присутствует	10/194	4,1 (1,3-13,1)	0,016
Инвазия кровеносных сосудов			
нет	7/399	ref	
присутствует	7/110	3,7 (1,3-10,6)	0,014
Инвазия лимфатических сосудов			
нет	0/38	ref	
присутствует	14/471	>1000	<0,001
Внутриорганный диссеминация в виде псаммомных телец			
нет	4/182	ref	
присутствует	10 /327	1,4 (0,4-4,5)	0,557
Мононуклеарная перитуморозная инфильтрация			
нет	9/246	ref	
присутствует	5 /83	3,0 (1,0-8,8)	0,052
Наличие фоновой патологии (аденома, зоб, тиреоидит)			
нет	14/418	ref	
присутствует	0 /91	>1000	<0,001
RIT			
нет	12/100	26.4 (5.9- 118)	
да	2 /409	ref	<0,001
Характеристика метастазов в лимфатических узлах центрального коллектора (уровень VI)			
только микрометастазы в единичных лимфатических узлах**	1/195	ref	
макроскопические метастазы/ метастазы с экстрагистеоидным ростом	13 /314	8,1 (1,1-62,0)	0,044
Значение МИ			
(0-0,44)	2/224	ref	
(0,45-12)	12/285	4,8 (1,1-21,0)	0,016

Примечание: * - классический папиллярный рак с выраженной интрагистеоидной диссеминацией большим количеством псаммомных телец (у двух из 39 пациентов выявлен возврат болезни), оксифильно- и светлоклеточные варианты (всего 5 пациентов, возврата заболевания нет), высококлеточный вариант (всего 55 пациентов, возврата заболевания нет); ** - у пациента (мальчик, 14 лет на момент операции) с верифицированным ПРЩЖ размером 11 мм с минимальным экстрагистеоидным распространением в жировую клетчатку диагностированы микрометастазы в 2 из 11 лимфатических узлов центрального коллектора и микрометастаз в 1 из 11 ипсилатеральных (уровень II-IV) лимфатических узлов. Через 2 года после завершения лечения и достижения ремиссии обнаружен метастаз в левой височной кости

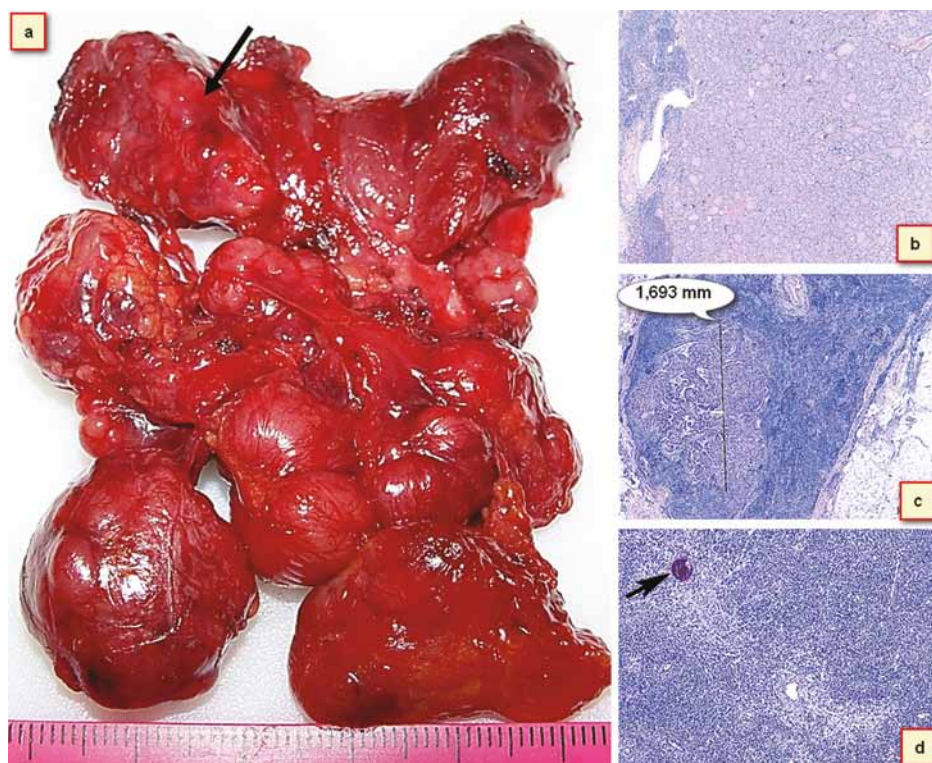


Рис. 1. Папиллярный рак щитовидной железы у ребенка (14 лет)

а (нативный препарат) – бугристая опухоль в средней и нижней третях правой доли (стрелка) просвечивает через капсулу передней поверхности органа, центральные лимфатические узлы шеи (уровень VI) резко увеличены в размерах, спаяны в конгломерат (экстранодольный рост). При гистологическом исследовании (окраска гематоксилином и эозином) наряду с макрометастазами с тотальным/субтотальным замещением ткани лимфатических узлов (b, x40) обнаружены и микрометастазы в виде опухолевых комплексов протяженностью не более 2 мм (с, x40), а также микрометастазы в виде единичных псаммомных телец (стрелка) в мозговых синусах (d, x100)

которые сопровождалось выходом опухолевой ткани в жировую клетчатку (экстранодольный рост с образованием конгломератов). Подсчет количества удаленных в центральной группе лимфатических узлов шеи и определение точного числа, какие из них с метастазами, позволило определить пороговое значение МИ для оценки риска рецидива заболевания, которое составляет 0,44 ($p=0,016$).

Как указывалось во введении, вне зависимости от данных дооперационного исследования об отсутствии регионарных метастазов, имеется достаточно оснований для фасциально-фулярных удалений центральных и латеральных лимфатических узлов при впервые диагностированном ПРЩЖ у всех детей и подростков. С другой стороны, существует проблема послеоперационных осложнений, которые выявлялись у каждого шестого пациента из изученной группы (85 из 509 или 16,7%). По одному осложнению наблюдалось у 71 детей и подростков (повреждения возвратных гортанных нервов – 19, гипопаратиреоз – 46, травма XI черепного нерва с развитием атрофии грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц – 1, рассечение грудного лимфатического протока с хилотораксом – 4, кровотечение из области операционной раны – 1). По два осложнения было выявлено

еще у 14 пациентов: повреждения возвратных гортанных нервов в сочетании с гипопаратиреозом (10), гипопаратиреоз и синдром Горнера (1), гипопаратиреоз и травма XII черепного нерва с признаками атрофии половины языка (1), гипопаратиреоз и хилоторакс (1), синдром Горнера и хилоторакс (1). Таким образом, из самых типичных послеоперационных осложнений паралич возвратных гортанных нервов из-за хирургического их повреждения обнаружен у 29 пациентов (постоянный – у 27, из них у 23 – односторонний), постоянный гипопаратиреоз, связанный со случайным удалением паращитовидных желез, диагностирован у 26 пациентов, временный – еще у 33.

Нами не ставилась задача досконально изучить причины возникновения послеоперационных осложнений, но очевидно, что они связаны как с техникой проведения хирургических вмешательств, так и стадией распространения опухолевого процесса: экстранодольный рост, макрометастазы в лимфатических узлах, экстранодольный рост опухоли в метастазах, что довольно часто наблюдается при ПРЩЖ у детей и подростков. Бесспорно также, что в хирургических центрах, имеющих достаточный опыт лечения ПРЩЖ у детей и подростков, послеоперационных осложнений меньше. По-

этому, на наш взгляд, допускается выполнение латеральных лимфодиссекций в несколько этапов – после получения подробного гистологического заключения и подсчета метастатического индекса на основании оценки изменений в лимфатических узлах шеи VI уровня. Вне зависимости от выбора хирургической тактики мы рекомендуем учитывать комплексную характеристику опухоли и ее метастазов в центральных лимфатических узлах шеи для персонализации лечебных схем, а также для составления адекватного прогноза по риску развития рецидива заболевания или органных метастазов в отдаленном периоде.

Таким образом, с учетом вышеприведенных и ранее опубликованных результатов исследования ПРЦЖ у детей и подростков [4, 6, 7], мы предлагаем следующую тактику хирургического лечения этих пациентов:

Объем операции на щитовидной железе

- У пациентов с доказанным до операции папиллярным раком и распространением опухоли сT1-4N0-1M0-1 производится экстрафасциальная (тотальная) тиреоидэктомия.

- При солитарной инкапсулированной папиллярной микрокарциноме размером 5 мм и менее (сT1aN0M0), а также и при локализации микрокарциномы в перешейке щитовидной железы, допускается выполнение гемитиреоидэктомии. Возможен вариант видеоассистированной операции.

Объем операции на регионарных лимфатических узлах шеи

С учетом клинической и морфологической информации выполняется либо лечебное (при доказанном метастатическом поражении), либо профилактическое фасциально-фулярное удаление регионарных лимфатических узлов шеи.

- Центральную шейную лимфодиссекцию (уровень VI) проводят у всех пациентов вне зависимости от размеров первичного очага, гистологической структуры опухоли и состояния лимфатических узлов шеи.

- Профилактическая селективная ипсилатеральная шейная лимфодиссекция (уровни III и IV) показана при папиллярном раке щитовидной железы с распространением сT1-4N0M0-1 и локализации опухолевого очага в одной доле. В клинической ситуации, когда селективная ипсилатеральная лимфодиссекция не выполнялась в один этап с экстрафасциальной (тотальной) тиреоидэктомией и удалением лимфатических узлов шеи VI уровня, решение о втором этапе оперативного лечения должно приниматься с учетом:

1. Возраста пациента на момент лечения;
2. Наличия или отсутствия экстратиреоидного распространения (минимальное экстратире-

оидное распространение диагностируется патоморфологом, распространение на мягкие ткани и окружающие щитовидную железу органы отмечается хирургом и подтверждается результатами гистологического исследования);

3. Индивидуальных микроскопических особенностей опухоли (выраженный фиброз, инвазия кровеносных и/или лимфатических сосудов);

4. Характеристики метастазов в лимфатических узлах центрального коллектора шеи (уровень VI);

5. Значения метастатического индекса по результатам гистологического исследования лимфатических узлов центрального коллектора шеи (уровень VI) от 0,45 и выше.

- При локализации рака в пирамидальном отростке или на границе с перешейком, при мультицентрическом росте в одной или в обеих долях щитовидной железы, а также при наличии определяемых на дооперационном этапе макрометастазов/ макрометастазов с экстранодальным ростом в лимфатических узлах центральной и/или латеральной групп шеи (сT1-4 N0-1a/1b M0-1) обязательно выполнение лечебной/профилактической селективной центральной и билатеральной шейной лимфодиссекции (уровни VI, III и IV) в один этап с экстрафасциальной (тотальной) тиреоидэктомией.

- При наличии микрометастазов в лимфатических узлах клетчатки шеи III-IV уровней, выявленных по результатам послеоперационного морфологического исследования, дальнейшее определение лечебной тактики зависит от данных радиодиагностики. При накоплении радиофармпрепарата в оставшихся лимфатических узлах предпочтительно выполнение повторного хирургического вмешательства.

- Радикальная или радикальная модифицированная лимфодиссекция (уровни I-VI) выполняется у пациентов с множественным метастатическим поражением латеральных глубоких лимфатических узлов шеи и при вовлечении в опухолевый процесс мышц шеи и внутренней яремной вены (сT1-4N1bM0-1). При этом профилактическая селективная лимфодиссекция (уровни III и IV) на контрлатеральной стороне обязательна.

Хотя количественная и качественная характеристика метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи и позволяет более достоверно прогнозировать риск рецидива ПРЦЖ у детей и подростков, данные проведенного исследования не поддерживают точку зрения об обязательной двусторонней модифицированной билатеральной шейной лимфодиссекции (II-IV уровень) у всех детей и подростков с ПРЦЖ. Тем не менее, требуется анализ проспективной группы пациентов для окончательного решения этого вопроса.

Заключение

Полученные результаты позволяют перейти от эмпирического подхода в выборе объема оперативного вмешательства при ПРЦЖ у детей и подростков к научно-обоснованному, базирующемуся на количественных и качественных показателях. Метастатический индекс, предложенный в качестве критерия для оценки риска развития рецидива, легко воспроизводим, да и морфологическая характеристика первичной опухоли и ее метастазов также достаточно проста. Значительное количество пациентов и немалая длительность наблюдения за ними служат надежным основанием для сделанных выводов.

ЛИТЕРАТУРА

- Francis G., Waguespack S.G., Bauer A.J. et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25. – № 7. – P. 716–759.
- Dinauer C., Francis G.L. Thyroid cancer in children // *Endocrinol. Metab. Clin North Am.* – 2007. – Vol. 36. – № 3. – P. 779–806.
- Enomoto Y., Enomoto K., Uchino S. et al. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36. – № 6. – P. 1241–1246.
- Demidchik Y.E., Demidchik E.P., Reiners C. et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus // *Annals of Surgery*. – 2006. – Vol. 243. – № 4. – P. 525–532.
- Lazar L., Lebenthal Y., Segal K. et al. Pediatric Thyroid Cancer: Postoperative Classifications and Response to Initial Therapy as Prognostic Factors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101. – № 5. – P. 1970–1979.
- Fridman M.V., Savva N.N., Krasko O.V. et al. Clinical and pathologic features of “sporadic” papillary thyroid carcinoma registered in the years 2005 to 2008 in children and adolescents of Belarus // *Thyroid*. – 2012. – Vol. 22. – № 10. – P. 1016–1024.
- Fridman M., Savva N., Krasko O. et al. Initial presentation and late results of treatment of post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – № 4. – P. 2932–2941.
- Fridman M., Lam AKY, Krasko O. et al. Morphological and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus: the influence of radia-

tion exposure and the source of irradiation // *Exp. Mol. Pathol.* – 2015. – Vol. 98. – № 3. – P. 527–531.

- Randolph G.W., Duh Q-Y, Heller K.S. et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension // *Thyroid*. – 2012. – Vol. 22. – № 11. – P. 1144–1152.
- Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L. et al., eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th edn. New York: Springer, 2017.
- Fridman M., Krasko O., Drozd V., Branovan D., Shiglik N. Lateral neck dissection in patients aged ≤18 years with papillary thyroid carcinoma: indication based on the metastatic ratio index // *Thyroid, Supplement 1.* – 2016. – A-63.

Поступила в редакцию 01.11.2017 г.

M.V. Fridman^{1,2}, S.V. Mankovskaya², O.V. Krasko³

Quantitative and qualitative characteristics of metastases in regional lymph nodes — risk factors for the recurrence of papillary thyroid cancer in children and adolescents

¹Minsk City Clinical Oncology Center

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus

³United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus
Minsk

Among the factors determining the relapse/persistence of papillary thyroid cancer in children and adolescents the most important are the age of the patient ($p=0.003$), the presence of concomitant background pathology ($p<0.001$), minimal extrathyroid spread ($p=0.048$), the presence of metastases in the lateral group (level II-IV) of the lymph nodes of the neck ($p<0.001$), expressed intratumor fibrosis ($p=0.016$), microscopic invasion of lymphatic ($p<0.001$) and blood ($p=0.014$) vessels. Of the additional features determining the risk of recurrence of the disease metastatic index (MI) is of the importance, which refers to the ratio of the number of lymph nodes with metastases to the total number of detected lymph nodes minus the number of lymph nodes with metastases + 1 as well as the qualitative characteristics of metastases in the lymph nodes (micro-, macro- and metastases with extranodal growth). The results of a comprehensive study of tumor and its metastases in the central lymph nodes of the neck (level VI) are recommended to be taken into account for the personalization of treatment regimens of patients of this age group.

Key words: papillary thyroid cancer, children and adolescents, metastatic index