

Для цитирования: Паршин В.С., Гарбузов П.И., Польшин В.В., Куприянова Е.И., Исаев П.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Экстранодальный рост в метастазах папиллярного рака щитовидной железы – ультразвуковые критерии диагностики и его клиническое значение. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 16–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-16-24

For citation: Parshin V.S., Garbuzov P.I., Polkin V.V., Kupriyanova E.I., Isaev P.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Ultrasound criteria of extra-nodal extension in papillary thyroid cancer metastases and its clinical significance. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 16–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-16-24

ЭКСТРАНОДАЛЬНЫЙ РОСТ В МЕТАСТАЗАХ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В.С. Паршин¹, П.И. Гарбузов¹, В.В. Польшин¹, Е.И. Куприянова¹, П.А. Исаев¹,
С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

Аннотация

Цель исследования – выявить ультразвуковые критерии экстранодального роста в метастазах папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) и оценить его клиническое значение. **Материал и методы.** Проанализированы ультразвуковые признаки экстранодального роста (ЭР) в 283 метастазах ПРЩЖ в лимфатические узлы шеи. Экстранодальный рост диагностирован ультразвуковым методом в 137 метастазах и верифицирован гистологическим исследованием. Микрометастазы, не определяемые ультразвуковым методом, обнаружены у 144 больных; внутриорганные опухоли установлены у 147 больных; внеорганные – у 136; количество метастазов размером до 1 см – 98, более 1 см – 185; больных моложе 55 лет оказалось 151, старше 55 лет – 132. Диагностическая значимость признаков ЭР и их клиническое значение оценены по критерию χ^2 Пирсона. **Результаты.** Два ультразвуковых критерия – изменение формы и нечеткость контура в метастазе – свидетельствуют об ЭР. Незначительное число ультразвуковых ложноотрицательных данных указывает на необходимость дальнейших исследований. У больных, имеющих метастазы с ЭР, количество микрометастазов в клетчатке шеи, не определяемых ультразвуковым методом, в 2 раза больше по сравнению с больными, у которых метастазы не имеют ЭР. При метастазах с ЭР количество больных с внутриорганным ростом (T1a, T1b, T2 и T3b) в 2,7 раза меньше по сравнению с больными, имеющими опухоли с внеорганным ростом (T3a, T4a, T4b); ЭР в метастазах любых размеров не зависит от возраста больных. **Выводы.** Ультразвуковой метод позволяет прижизненно выявлять ЭР в метастазах папиллярного рака щитовидной железы. Экстранодальный рост сопровождается значимо большим количеством микрометастазов в клетчатке шеи; он выявляется при внеорганных опухолях; не зависит от размеров и от возраста больных. Экстранодальный рост следует рассматривать как критерий неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, лимфатические узлы, метастазы, экстранодальный рост, ультразвуковая диагностика, клиническое значение.

ULTRASOUND CRITERIA OF EXTRA-NODAL EXTENSION IN PAPILLARY THYROID CANCER METASTASES AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

V.S. Parshin¹, P.I. Garbuzov¹, V.V. Polkin¹, E.I. Kupriyanova¹, P.A. Isaev¹,
S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia

²RUDN University

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

⁴National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, Obninsk, Russia

4, Koroleva St., 249036, Obninsk, Russia

Abstract

The purpose of the research was to identify ultrasound criteria of extranodal extension (ENE) in metastases of papillary thyroid cancer and to evaluate the clinical significance of ENE. **Material and Methods.** Ultrasound signs of ENE in 283 cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer were analyzed. Extranodal extension in 137 metastases was diagnosed by ultrasound and verified by histological examination. Micrometastases invisible on ultrasound were detected in 144 patients; metastases located inside the organ were detected in 147 patients; metastases located outside the organ were revealed in 136 patients; the size of 98 metastases was less than 1 cm; the size of 185 metastases was more than 1 cm; the age of 51 patients was under 55 years; 132 patients were older than 55 years. Diagnostic significance of ENE and its clinical significance were estimated according to χ^2 Pearson criteria. **Results:** Two ultrasound criteria: shape change and blurred margins of metastases indicated the presence of ENE. The small number of ultrasound false-negative findings indicated the need for further research. The number of micrometastases not detected by ultrasound was 2-fold higher in patients who had metastases with ENE than in patients who had metastases without ENE. The number of patients with ENE in metastases inside the organ (T1a, T1b, T2 and T3b) was 2.7 times lower compared to patients with metastases developed outside the organ (T3a, T4a, T4b); ENE was observed in metastases of different size and did not depend on age groups. **Conclusion.** The ultrasound method allows intravital detection of ENE in metastases of papillary thyroid cancer. The extension is accompanied by a significantly high number of micrometastases in the neck tissue. It is detected more often in metastases located outside the organ, regardless of the size and age of the patients. The extra-nodal extension should be considered as a criterion for an unfavorable prognosis.

Key words: thyroid gland, papillary cancer, lymph nodes, metastases, extra-nodal extension, ultrasound diagnostics, clinical significance.

Введение

Термин экстракапсулярное распространение в метастатически пораженном лимфатическом узле, или экстранодальный рост (ЭР), указывает на то, что капсула лимфатического узла разрушена и опухоль распространяется на прилежащие структуры. Данный термин еще не устоялся, а диагностика метастаза с ЭР и его клиническая значимость при ПРЩЖ находятся в стадии изучения.

В статье рассматриваются два аспекта – ультразвуковая диагностика ЭР и оценка его клинического значения. «Ультразвуковых» диагностических работ, отражающих ЭР опухоли в метастазе, крайне мало. Предполагалось, что неровность и нечеткость контуров лимфоузла, пораженного метастазом, может свидетельствовать о разрушении капсулы.

По данным J.L. Mu et al. [1], выход опухоли за пределы капсулы происходит либо на одном участке узла, либо на нескольких. В монографии «Ультразвуковая диагностика папиллярного рака щитовидной железы и метастазов в лимфатические узлы шеи I–VII уровней» [2] рассмотрены ультразвуковые признаки, характерные для метастазов ПРЩЖ, их количество достигло 16. Однако вопрос ЭР в ней не рассматривался. J. Mu et al. считают [3], что для метастаза с ЭР характерны такие ультразвуковые признаки, как микрокальцинаты, кистозный компонент и большой размер. Чаще всего метастазы в лимфоузлы шеи с ЭР находили в VI уровне, затем в III и реже в IV. По гистологическим данным при ЭР метастатическая опухоль, разрушив капсулу лимфатического узла, распространяется в жировую клетчатку, скелетные мышцы, крупные сосуды шеи, нервы [4].

В классификации TNM восьмого издания [5] в разделе «Опухоли головы и шеи», в частности, при опухолях губы и полости рта, рекомендуется оценивать в лимфатическом узле, пораженном метастазом, распространение за пределы капсулы. Экстранодальный рост сопряжен с экстратиреоидной инвазией [6]. Считали, что ЭР характерен для метастазов размером более 3 см. Однако позже было показано [7], что в метастазах диаметром 2,9 см и менее установлен ЭР в 65 % случаев. В ряде публикаций [8] ЭР при ПРЦЖ рассматривают как предиктор неблагоприятного прогноза. Экстранодальный рост в метастазе наблюдается не только при ПРЦЖ [9–13], но и при раке желудка, колоректальном раке, раке легкого, пищевода и других локализациях. В частности, при раке желудка из 3 250 пациентов у 1 664 больных имелся ЭР опухоли за пределы метастаза. Смертность от всех причин при ЭР оказалась наиболее высокой. Было доказано, что среди 1 047 пациентов с меланомой кожи при наличии метастазов, имеющих ЭР, 5-летняя общая выживаемость составила 62,5 %, а без таковых – 71,7 % [14]. Прогноз для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи ухудшается при наличии ЭР в метастазах лимфатических узлов [15].

При плоскоклеточном раке [16], метастазы в лимфатические узлы шеи IIa, IIb, III уровней сопровождалась ЭР в окружающие структуры. Авторы показали, что даже расширенная радикальная шейная диссекция не приводит к полному удалению опухолевой ткани. В этой ситуации происходит продолженный рост оставленной на шее опухолевой массы. Экстранодальный рост при метастазах в лимфоузлах шеи сокращает продолжительность жизни больных и ухудшает ее качество.

Таким образом, ЭР является общебиологической проблемой, созвучной с экстратиреоидным ростом ПРЦЖ, прижизненная диагностика и клиническая значимость роста метастаза за пределы капсулы лимфатического узла изучены недостаточно.

Цель исследования – выявить ультразвуковые критерии экстранодального роста в лимфогенных метастазах ПРЦЖ и оценить их клиническое значение.

Материал и методы

Создана база данных, включающая сведения о 283 метастазах в лимфатических узлах шеи у 283 больных ПРЦЖ, из них мужчин 56 (19,78 %), женщин – 227 (80,22 %). Пациенты разделены на две возрастные группы – моложе 55 лет включительно ($n=151$, 53,36 %) и старше 55 лет ($n=132$, 46,64 %). Все ультразвуковые исследования шеи проведены до операции. Расширенная формулировка диагнозов такова: оперированные больные имели по гистологическим данным папиллярную аденокарциному без дополнительного уточнения (C73). Внутриорганные опухоли – pT1a, T1b, T2b, T3a стадий наблюдали у 137 (48,40 %) человек,

опухоли pT3b – у 146 (51,60 %). Метастазы в легкие и прочие отдаленные органы отсутствовали. До оперативного вмешательства иных методов лечения больным не выполняли. В настоящей работе деление на стадии и вероятный экстранодальный рост в метастазах не изучали. Тем не менее группа до 55 лет имела только I стадию ($n=151$). В группе от 55 лет и старше ($n=132$) у всех имелись метастазы в лимфатических узлах шеи, т.е. стадия II. Стадии III и IV отсутствовали.

Количество метастазов с ЭР – 137 и без экстранодального роста – 146. Наличие ЭР или его отсутствие верифицировано гистологическими данными. При наличии метастазов с ЭР учитывали: количество в клетчатке скрытых микрометастазов, степень местного распространения ПРЦЖ (внутриорганные и внеорганные), размеры метастазов, возраст. Клетчатку, удаленную во время оперативного лечения, анализировали совместно с морфологом.

Ультразвуковое исследование клетчаточных пространств шеи выполнялось на ультразвуковых приборах в режиме серой шкалы. Применяли датчики линейного типа с частотой 7,5 МГц. В связи с тем, что в метастазах имелся жидкостной компонент, васкуляризация в подобных метастазах отсутствовала, это привело к тому, что данный признак не учитывали.

Гистологическое исследование проводили по традиционной методике. База данных создана в Access-2007, трансформирована в SPSS. Для сравнения частот встречаемости показателей в разных группах использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Экстранодальный рост и форма лимфатических узлов шеи, пораженных метастазами ПРЦЖ

Анализ 283 метастазов позволил установить две разновидности формы – правильную и неправильную. Правильная форма выявлена в 143 метастазах (50,5 %), неправильная форма – в 140 (49,4 %) наблюдениях (рис. 1А). Неправильная форма проявлялась в виде локальной деформации (рис. 1Б), либо деформация принимала тотальный характер (рис. 1В), что свидетельствует о степени изменения лимфатического узла, пораженного опухолью. Нас интересовал второй вопрос, какова частота правильной и неправильной формы в метастазах с ЭР и без него. Среди 137 метастазов с ЭР правильная форма наблюдалась в 9 (6,6 %), неправильная – в 128 (93,4 %) метастазах. При этом χ^2 Пирсона равен 103,385, что свидетельствует о высокой достоверности признака (табл. 1). В метастазах без ЭР прослеживалась совершенно иная картина: правильная форма установлена в 134 (91,8 %), неправильная – в 12 (8,2 %) наблюдениях. Следует отметить, что наличие нескольких лож-

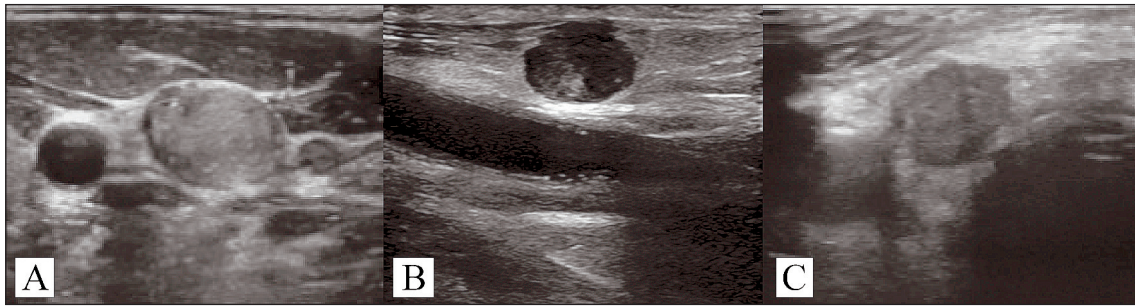


Рис. 1. Ультрасонограмма: А – метастаз ПРЩЖ в лимфатическом узле шеи. Форма правильная; В – метастаз ПРЩЖ, форма неправильная, изменена локально; С – метастаз ПРЩЖ, форма неправильная, изменена тотально. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Ultrasonogram: A – metastasis in the neck lymph node of papillary thyroid cancer. Regular shape; B – metastasis of papillary thyroid cancer, irregular shape, locally changed; C – metastasis of papillary thyroid cancer, irregular form, total change. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Метастазы ПРЩЖ с экстранодальным и без экстранодального роста и ультразвуковые признаки
Papillary thyroid cancer metastases with and without extranodal extension (ENE) and ultrasound signs

Ультразвуковой признак/Ultrasound sign		χ^2 Пирсона/ χ^2 Pearson	p
Форма/Shape			
Правильная/Regular 9 (6,6 %)	Неправильная/Irregular 128 (93,4 %)	103,385	<0,05
Контуры/Contours			
Четкие/Clear 48 (35,0 %)	Нечеткие/Unclear 89 (65,0 %)	12,270	<0,05

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

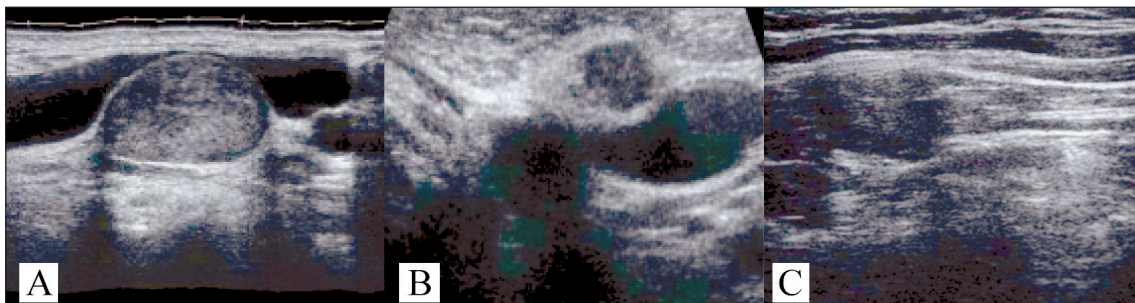


Рис. 2. Ультрасонограмма: метастазы папиллярного рака щитовидной железы без экстранодального роста (А – контуры четкие) и с экстранодальным ростом (В – контуры нечеткие локально, С – контуры нечеткие тотально). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Ultrasonogram. Papillary thyroid cancer metastases without extranodal extension (A – clear contours); the metastases with extranodal extension (B – local indistinct contours, C – total unclear contours). Note: created by the authors

ноотрицательных наблюдений в метастазах с ЭР и без него указывает на необходимость прицельного анализа формы метастаза.

Экстранодальный рост и контуры лимфатических узлов

Рассмотрен еще один ультразвуковой критерий метастазов – контуры узла. Выявлено две разновидности – четкие и нечеткие контуры (рис. 2). Четкие контуры наблюдали в 193 (68,2 %), нечеткие – в 90 (31,8 %) метастазах. Степень выраженности данного ультразвукового признака колебалась от локальной до тотальной нечеткости. В метастазах с ЭР контур оставался четким в 35 %, нечетким – в

65 %, χ^2 Пирсона равен 12,270, различия значимые (табл. 1). В метастазах без ЭР нечеткие контуры выявлены в 0,7 %, четкие – в 99,3 %. Критерий χ^2 Пирсона равен 142,020, что указывает на очень высокую достоверность указанного признака.

Прицельное гистологическое изучение участка лимфатического узла из области неправильной формы и/или нечеткости контуров показало, что капсула лимфатического узла на этом участке локально разрушена и метастатическая опухоль распространилась за ее пределы. В связи с этим неправильную форму и/или нечеткость контура метастаза следует рассматривать как критерии ЭР.

Таблица 2/Table 2

Экстранодальный рост в метастазе и клинические факторы**Extranodal extension in metastases and clinical factors**

Клинический показатель/Clinical indicator		χ^2 Пирсона/ χ^2 Pearson	p
Микрометастазы/Micrometastases			
Имеются/Available 91 (66,4 %)	Отсутствуют/None 46 (33,6 %)	14,781	<0,05
Категория Т/T Category			
Внутриорганные/Intraorgan 40 (29,2 %)	Внеорганные/Extraorgan 97 (70,8 %)	23,715	<0,05
Размеры метастазов/Metastases size			
До 1 см/Below 1cm 45 (32,8 %)	Более 1 см/Above 1 cm 92 (67,2 %)	16,124	<0,05
Возрастные группы/Age groups			
Моложе 55 лет/Under 55 years 64 (46,7 %)	55 лет и старше/55 years and older 73 (53,3 %)	0,591	>0,05

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Независимо от того, был ли метастаз с ЭР или без него, развитие опухоли в метастазе носило неравномерный характер. По данным гистологического исследования наблюдали три разновидности роста метастаза: начальный, субтотальный и тотальное замещение. В метастазах с ЭР начальный рост отмечен в 4,5 % случаев, в 79,5 % лимфатический узел замещался субтотально, в 16 % наблюдали тотальное замещение. В метастазах без ЭР в 39,5 % имел место начальный рост метастаза, в 55,9 % наблюдали субтотальное замещение лимфатического узла метастазом, в 4,6 % – тотальное замещение лимфатического узла опухолью. Количество очагов опухолевого роста в метастазе было различным: один очаг роста опухоли наблюдали в 84 % случаев, в 16 % – очагов роста было два и более.

Таким образом, давая ультразвуковую характеристику лимфатического узла, пораженного метастазом, помимо прочих ультразвуковых признаков следует оценивать форму и контуры и понимать: неправильная форма и/или нечеткость контуров являются следствием разрушения капсулы лимфатического узла, т. е. мы наблюдаем ЭР.

ЭР как фактор прогноза. Экстранодальный рост и микрометастазы в клетчатке шеи

В результате профилактической лимфодиссекции, выполненной 283 больным, удалено 1 938 лимфатических узлов, не получавших ультразвукового отображения. Количество узлов оценивали совместно с морфологом. Размер лимфатических узлов колебался от 1 до 4 мм. При одной операции удаляли от 1 до 23 узлов. По гистологическим данным число лимфатических узлов с микрометастазами составило 647 (33,38 %).

Микрометастазы в удаленных лимфатических узлах обнаружены в группе больных, как имеющих метастазы с ЭР, так и без него – 63,2 и 36,8 % соот-

ветственно. В табл. 2 представлены данные о количестве микрометастазов среди больных, имеющих метастазы с ЭР. Оказалось, что микрометастазы наблюдали в 66,4 %, они отсутствовали в 33,6 %. Критерий χ^2 Пирсона между этими группами составил 14,781, различия значимы.

Таким образом, наличие видимых метастазов с ЭР не исключает того, что в клетчатке шеи могут находиться скрытые микрометастазы, не определяемые ультразвуковым методом. Среди больных, имеющих метастазы с ЭР, количество микрометастазов достоверно больше. Вероятнее всего, выявив в дооперационный период метастазы с ЭР, следует выполнять более расширенную лимфодиссекцию, а ЭР следует рассматривать как предиктор потенциального регионарного рецидива.

Экстранодальный рост и категории Т – внутриорганные и внеорганные формы ПРЦЖ

Следующий вопрос, рассмотренный нами, был поставлен таким образом: если обнаружены лимфатические узлы с ЭР, то какое количество больных имело первичную опухоль с внутриорганным распространением и сколько больных имели опухоли с внеорганным ростом? Установлено, что при наличии метастазов с экстранодальным ростом внутриорганные опухоли наблюдали в 29,2 %, внеорганные – в 70,8 %, критерий χ^2 Пирсона составил 23,715, различия значимые (табл. 2). Итак, ответ на поставленный вопрос следующий: если метастаз ПРЦЖ имеет экстранодальный рост, то количество больных с экстратиреоидным ростом достоверно больше.

Экстранодальный рост и размеры метастазов в лимфатических узлах шеи

Размеры метастазов с экстранодальным ростом разделены на две группы – до 1 см включительно и более 1 см. Небольшие метастазы с экстрано-

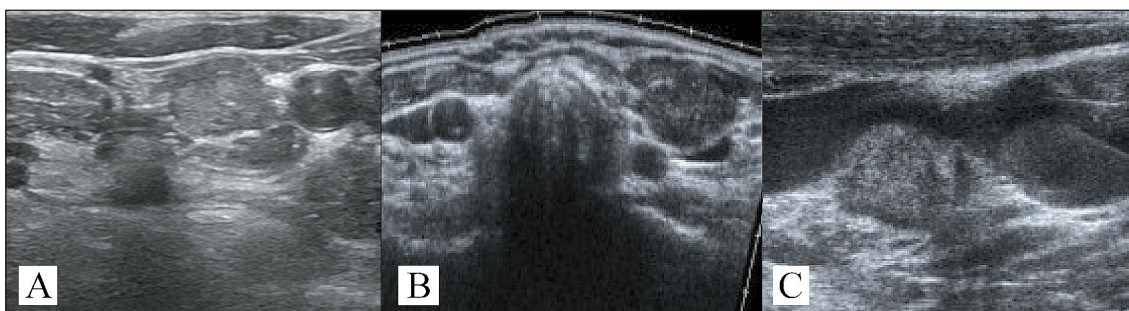


Рис. 3. Ультрасонограмма: метастазы папиллярного рака щитовидной железы с экстранодальным ростом и инфильтрацией клетчатки (А), мышц (В) и вены (С). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Ultrasonogram. Metastases of papillary thyroid cancer with extranodal extension, Fiber infiltration (A), muscles (B), veins (C).
Note: created by the authors

дальним ростом установлены в 32,8 % и при более крупных метастазах – в 67,2 %; различия по критерию χ^2 Пирсона значимые.

Экстранодальный рост и возрастные группы

По возрасту больные разделены на две группы – моложе 55 лет и старше 55 лет. Метастазы с ЭР наблюдали в обеих возрастных группах. Группу больных моложе 55 лет составили 46,7 %, группу 55 лет и старше – 53,3 % пациентов. Сравнение двух групп по критерию χ^2 Пирсона показало, что различия отсутствуют, т. е. ЭР в метастазе не зависит от возраста.

Обсуждение

Ультразвуковые признаки ЭР

В отечественных работах отмечалось, что изменение формы лимфатического узла, пораженного метастазом, может указывать на локальное разрушение его капсулы. Ранее нами была издана монография [2], в которой изучались ультразвуковые признаки, характерные для метастазов ПРЩЖ в лимфоузлы шеи. К ним отнесены: появление в клетчатке шеи дополнительного объемного образования, не характерного для конкретной анатомической области; размеры; соотношение глубины к ширине; отсутствие дифференциации коркового и мозгового слоев; природа образования; экзогенность; форма; контуры; васкуляризация; количество; повторение метастазом структуры первичной опухоли; микрокальцинаты; макрокальцинаты; локальная компрессия мышц и магистральных сосудов (вен и артерий), инвазия последних. Причины изменения формы и контуров в метастазе в данной работе не рассматривали. Ряд авторов считает [3], что в метастазах с ЭР встречаются микрокальцинаты, кистозный компонент и большой размер, однако эти признаки являются косвенными и не касаются сути вопроса. В настоящей работе установлено и гистологически подтверждено, что в метастазах с ЭР изменение формы и контуров является результатом разрушения капсулы лимфатического узла, пораженного метастазом ПРЩЖ, и распространением опухоли в клетчатку шеи,

мышцы и сосуды. Признаки можно выявлять на дооперационном этапе с помощью ультразвукового метода.

ЭР и факторы прогноза

На важность оценки ЭР при некоторых опухолях головы и шеи (рак губы и полости рта) указывает тот факт, что в 8-м издании классификации TNM в метастазе учитывается распространение за пределы лимфатического узла [5]. Установлено, что прогноз пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи ухудшается при наличии метастазов с ЭР [15]. По данным литературы, ЭР рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза не только при ПРЩЖ, но и при опухолях иных локализаций (рак желудка, меланома кожи, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак молочной железы, колоректальный рак и др.) [9–13]. Например, показано, что у больных раком желудка при наличии метастазов с ЭР риск смерти существенно выше [9]. Наша работа касается только ПРЩЖ, и нам удалось установить, что количество микрометастазов в клетчатке шеи среди больных, имеющих метастазы с ЭР, многократно больше. Вероятно, объем оперативных вмешательств при метастазах с ЭР должен быть более расширенным.

По данным литературы, при ПРЩЖ с внеорганным ростом частота регионарных метастазов составила 62,2 %, без внеорганного роста – 35,8 % ($p=0,000$, $\chi^2=21,342$), т.е. экстракapsулярное распространение первичной опухоли значительно увеличивает количество метастазов в лимфоузлы шеи. Мы поставили вопрос иначе: имея группу больных с ЭР и без такового, проанализировали частоту опухолей с внеорганным ростом и без него. Оказалось, что при метастазах с ЭР количество больных с экстракapsулярным ростом практически в 2 раза больше, чем при метастазах без ЭР [6]. Считалось, что ЭР обусловлен размерами метастаза. Однако уже в работе E.H. Alpert et al. указывается, что среди метастазов размерами ≤ 10 мм ЭР наблюдали в 47 % [7]. Наши результаты показали, что метастазы с ЭР в 32,8 % имели размеры до 1 см, т.е. ЭР может наблюдаться в метастазах любого размера. T.H. Zhou et al. установлено, при ПРЩЖ метастазы

с ЭР чаще выявляются в возрасте ≥ 55 лет [4]. Наши данные не подтверждают эту точку зрения.

Качество жизни больных ПРЩЖ во многом определяется количеством выполняемых операций. Долгое время занимаясь диагностикой рака ЩЖ и его метастазов в лимфатические узлы шеи, мы неоднократно наблюдали больных, которым выполнялось от 2 до 12 операций на шее в связи с регионарными рецидивами. Причин для повторных операций множество, и одной из них может являться неадекватная диагностика ЭР и, как следствие, недостаточный объем вмешательства. Известно, что при плоскоклеточном раке ЭР трансформирует метастаз в нерезектабельные формы [16], и шейная лимфаденэктомия превращается в «операцию спасения».

Таким образом, выполняя ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, следует уделять повышенное внимание оценке экстра-нодального роста, который в определенной мере

следует рассматривать как предиктор неблагоприятного прогноза.

Заключение

Для метастазов с ЭР в лимфатических узлах шеи при ПРЩЖ характерны локальное или тотальное изменение формы и понижение четкости контуров метастаза. Каждый признак наблюдается самостоятельно, либо они сочетаются. Экстранодальный рост в метастазе ПРЩЖ возникает независимо от размеров метастаза. При наличии метастазов с ЭР, диагностируемых ультразвуковым методом, количество микрометастазов, не определяемых данным исследованием, в 2 раза больше по сравнению с больными, у которых метастазы не имеют ЭР. При метастазах с ЭР количество больных с категорией Т3b в 2,4 раза больше по сравнению с больными, имеющими опухоли Т1a, Т1b, Т2 и Т3a стадии. Экстранодальный рост в метастазах не зависит от возраста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mu J.L., Li F.X., Wei X., Xin X.J., Zhang S. [Clinicopathological and ultrasound characteristics of extranodal extension in metastatic papillary thyroid carcinoma patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018; 40(4): 264–7. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.04.005.
2. Паршин В.С., Иванов С.А. Ультразвуковая диагностика папиллярного рака щитовидной железы и метастазов в лимфатические узлы шеи I–VII уровней. Под ред. А.Д. Каприн. М., 2020. 273 с. [Parshin V.S., Ivanov S.A. Ultrasound detection of papillary thyroid cancer and level I–VII cervical lymph node metastases. Edited by A.D. Kaprin. Moscow, 2020. 273 p. (in Russian)].
3. Mu J., Liang X., Li F., Liu J., Zhang S., Tian J. Ultrasound features of extranodal extension in the metastatic cervical lymph nodes of papillary thyroid cancer: a case-control study. *Cancer Biol Med*. 2018; 15(2): 171–7. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0092.
4. Zhou T.H., Lin B., Wu F., Lu K.N., Mao L.L., Zhao L.Q., Jiang K.C., Zhang Y., Zheng W.J., Luo D.C. Extranodal Extension Is an Independent Prognostic Factor in Papillary Thyroid Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.759049.
5. Брайерли Дж.Д., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM классификация злокачественных опухолей. М., 2018. [Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind K. TNM classification of malignant tumors. Moscow, 2018. (in Russian)].
6. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г. Влияние экстракраниальной инвазии на метастазирование при папиллярном раке щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2019; 13(4): 183–91. [Solodkiy V.A., Fomin D.K., Galushko D.A., Asmaryan H.G. The influence of extrathyroidal extension in development of metastasis in papillary thyroid cancer. *Endocrine Surgery*. 2019; 13(4): 183–91. (in Russian)]. doi: 10.14341/serg12236.
7. Alpert E.H., Wenig B.M., Dewey E.H., Su H.K., Dos Reis L., Urken M.L. Size distribution of metastatic lymph nodes with extranodal extension in patients with papillary thyroid cancer: a pilot study. *Thyroid*. 2015; 25(2): 238–41. doi: 10.1089/thy.2014.0392.
8. Du E., Wenig B.M., Su H.K., Rowe M.E., Haser G.C., Asa S.L., Baloch Z., Faquin W.C., Fellegara G., Giordano T., Ghossein R., Li Volsi V.A., Lloyd R., Mete O., Ozbek U., Rosai J., Suster S., Thompson L.D., Turk A.T., Urken M.L. Inter-Observer Variation in the Pathologic Identification of Extranodal Extension in Nodal Metastasis from Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016; 26(6): 816–9. doi: 10.1089/thy.2015.0551.
9. Veronese N., Fassan M., Wood L.D., Stubbs B., Solmi M., Capelli P., Pea A., Nottegar A., Sergi G., Manzato E., Carraro S., Maruzzo M., Cataldo I., Bagante F., Barbareschi M., Cheng L., Bencivenga M., de Manzoni G., Luchini C. Extranodal Extension of Nodal Metastases Is a Poor Prognostic Indicator in Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016; 20(10): 1692–8. doi: 10.1007/s11605-016-3199-7.

10. Veronese N., Nottegar A., Pea A., Solmi M., Stubbs B., Capelli P., Sergi G., Manzato E., Fassan M., Wood L.D., Scarpa A., Luchini C. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016; 27(1): 42–8. doi: 10.1093/annonc/mdv494.
11. Luchini C., Veronese N., Nottegar A., Cheng M., Kaneko T., Pilati C., Tabbò F., Stubbs B., Pea A., Bagante F., Demurtas J., Fassan M., Infante M., Cheng L., Scarpa A. Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic moderator in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Virchows Arch*. 2018; 472(6): 939–47. doi: 10.1007/s00428-018-2309-1.
12. Osarogiagbon R.U., Van Schil P., Giroux D.J., Lim E., Putora P.M., Lievens Y., Cardillo G., Kim H.K., Rocco G., Bille A., Prosch H., Vazquez F.S., Nishimura K.K., Detterbeck F., Rami-Porta R., Rusch V.W., Asamura H., Huang J.; Members of the N-Descriptors Subcommittee. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Overview of Challenges and Opportunities in Revising the Nodal Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2023; 18(4): 410–8. doi: 10.1016/j.jtho.2022.12.009.
13. Luchini C., Wood L.D., Cheng L., Nottegar A., Stubbs B., Solmi M., Capelli P., Pea A., Sergi G., Manzato E., Fassan M., Bagante F., Bollschweiler E., Giacomuzzi S., Kaneko T., de Manzoni G., Barbareschi M., Scarpa A., Veronese N. Extranodal extension of lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in oesophageal cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2016; 69(11): 956–61. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203830.
14. Maurichi A., Barretta F., Patuzzo R., Miceli R., Gallino G., Mattavelli I., Barbieri C., Leva A., Angi M., Lanza F.B., Spadola G., Cossa M., Nesa F., Cortinovis U., Sala L., Di Guardo L., Cimminiello C., Del Vecchio M., Valeri B., Santinami M. Survival in Patients With Sentinel Node-Positive Melanoma With Extranodal Extension. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(10): 1165–73. doi: 10.6004/jncn.2020.7693.
15. Dankbaar J.W., Pameijer F.A. Radiological assessment of extranodal extension in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Metastasis Treat*. 2021; 7. doi: 10.20517/2394-4722.2021.112.
16. Сикорский Д.В., Подвязников С.О., Железин О.В., Копейкина М.И., Чернявский А.А., Володин А.Н. «Операция спасения» при экстракапсулярном распространении метастазов плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи. Опухоли головы и шеи. 2016; 6(2): 12–6. [Sikorskiy D.V., Podvyaznikov S.O., Zhelezin O.V., Kopeykina M.I., Chernyavskiy A.A., Volodin A.N. Recovery surgery for extracapsular extension of squamous cell cancer metastasizing to the lymph nodes in the neck. *Head Neck Tumors*. 2016; 6(2): 12–6. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-12-16.

Поступила/Received 05.09.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 13.11.2023

Принята к публикации/Accepted 27.11.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паршин Владимир Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: parshin@mrre.obninsk.ru. SPIN-код: 3352-9051. Researcher ID (WOS): AAB-2706-2020. Author ID (Scopus): 57215676827. ORCID: 0000-0003-2773-4197.

Гарбузов Петр Иванович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1850-2958. Researcher ID (WOS): T-1084-2017. Author ID (Scopus): 56879002700. ORCID: 0000-0002-2041-8717.

Полькин Вячеслав Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5604-2012. Researcher ID (WOS): V-6315-2018. Author ID (Scopus): 56527020800. ORCID: 0000-0003-0857-321X.

Куприянова Екатерина Ивановна, врач патологоанатомического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3557-2386. Researcher ID (WOS): E-2368-2018. Author ID (Scopus): 57206857364. ORCID: 0000-0001-5856-9759.

Исаев Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2181-4935. Researcher ID (WOS): JCE-6749-2023. Author ID (Scopus): 6603833718. ORCID: 0000-0001-9831-4814.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Паршин Владимир Сергеевич: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, создание базы данных, анализ полученных данных, написание текста статьи, ультразвуковое исследование пациентов.

Гарбузов Петр Иванович: сбор материала, курирование больных.

Полькин Вячеслав Викторович: сбор материала, проведение операций.

Куприянова Екатерина Ивановна: проведение гистологических исследований.

Исаев Павел Анатольевич: сбор материала, проведение операций.

Иванов Сергей Анатольевич: научное консультирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: научное консультирование.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10), протокол № 836 от 18.10.2023 г.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию данных и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir S. Parshin, MD, Professor, Chief Researcher of the Department of Ultrasound Diagnostics and Minimally Invasive Technologies, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAB-2706-2020. Author ID (Scopus): 57215676827. ORCID: 0000-0003-2773-4197.

Petr I. Garbuzov, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): T-1084-2017. Author ID (Scopus): 56879002700. ORCID: 0000-0002-2041-8717.

Vyacheslav V. Polkin, MD, PhD, Head of the Department of Radiosurgical Treatment with Closed Radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-6315-2018. Author ID (Scopus): 56527020800. ORCID: 0000-0003-0857-321X.

Ekaterina I. Kupriyanova, MD, Pathological and Anatomical Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-2368-2018. Author ID (Scopus): 57206857364. ORCID: 0000-0001-5856-9759.

Pavel A. Isaev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiosurgical Treatment with Closed Radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): JCE-6749-2023. Author ID (Scopus): 6603833718. ORCID: 0000-0001-9831-4814.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir S. Parshin: review of publications on the topic of the article, development of the study design, creation of a database, analysis of the data obtained, writing the text of the article, ultrasound examination of patients.

Petr I. Garbuzov: collecting material, supervising patients.

Vyacheslav V. Polkin: collecting material, conducting operations.

Ekaterina I. Kupriyanova: conducting histological studies.

Pavel A. Isaev: collecting material, conducting operations.

Sergey A. Ivanov: scientific consulting.

Andrey D. Kaprin: scientific consulting.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Kaprin A.D. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia), protocol No. 836 dated October 18, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.