

УДК 616.441-006-089

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(14\).2020.10](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(14).2020.10)

ВІДДАЛЕНЕ МЕТАСТАЗУВАННЯ У ЩИТОПОДІБНУ ЗАЛОЗУ: ОГЛЯД СУЧАСНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

Р. П. Ткаченко¹, О. Г. Курик², А. С. Головка, О. Г. Рудницька²¹Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Резюме

Виявлення віддалених метастазів у щитоподібну залозу є нетиповою клінічною знахідкою у щоденній практиці хірурга-онколога. Нирковоклітинна карцинома залишається найбільш розповсюдженим первинним джерелом метастазів, за якою слідує молочна залоза, недрібноклітинний рак легень, колоректальний рак, злоякісна меланома, пухлини гастроінтестинального тракту. Однак, зважаючи на те, що вузли щитоподібної залози є більш характерними для жінок, пильну увагу слід завжди приділяти пацієнткам з пухлинами уrogenітального тракту в анамнезі.

Метою даного огляду є дослідження тактики вибору при ідентифікації віддалених метастазів у щитоподібну залозу та детальне вивчення майбутніх наслідків і ускладнень.

Матеріали та методи. Огляд літературних джерел був виконаний шляхом пошуку та аналізу даних про пацієнтів з наявним метастазуванням пухлини до щитоподібної залози із використанням клінічних даних та результатів аутопсій.

Результати. Метастази у щитоподібну залозу можна виявити на момент діагностування раку первинної локалізації, після передопераційного дослідження органів шийі або шляхом патогістологічного дослідження зразку. Найбільш розповсюдженим джерелом метастазів, за даними аутопсій, є рак легень. У клінічній практиці, найбільш частою локалізацією є нирковоклітинна карцинома. У той час, коли у пацієнтів виявляються обмежені метастази під час контрольного огляду з приводу основного захворювання, саме оперативне втручання здатне забезпечити контроль за органами шийі та – довготривале одужання. До прогностичних факторів належать морфологічна характеристика первинного осередку пухлини, термін між виявленням основного захворювання та знаходженням дистантних метастазів і наявність екстраорганної інвазії.

Висновки. Незважаючи на виражену васкуляризацію, метастази у щитоподібну залозу є надзвичайно рідкісними. Наявність злоякісного новоутворення в анамнезі повинно викликати підозру у пацієнтів із вузлами щитоподібної залози. Для таких хворих необхідно залучати спеціалістів різного профілю із застосуванням міждисциплінарних підходів та рекомендацій, залежно від локалізації первинного осередку, клініко-морфологічних характеристик пухлини, наявністю супутньої патології та терміну виявлення метастазів у щитоподібну залозу. Урачування даних факторів та правильна інтерпретація особливостей кожного хворого дозволяє обрати правильну тактику та забезпечити довготривале виживання.

Ключові слова: метастази у щитоподібну залозу, клінічна онкологія, ендокринна хірургія.

ВСТУП

Перші повідомлення про метастазування у щитоподібну залозу належать німецькому патологу Рудольфу Вірхову, який у 1871 році описав метастаз раку яєчка [1]. Зазвичай віддалені метастази виявляють у органах

із посиленою васкуляризацією. Проте, незважаючи на те, що щитоподібна залоза характеризується найбільш рясним кровоплином на масу тканини (4-6 мл/хв/год), метастази тут є досить рідкісною знахідкою [2, 3]. Тоді Wills et al. припускали, що це спричинене

морфо-фізіологічними особливостями залози; швидкий кровоплин та високі концентрації кисню, йоду попереджують затримку та вторинне проростання пухлинних клітин, що циркулюють у крові [1, 4, 5].

Згідно з даними аутопсій, серед пацієнтів, які помирають від злоякісних утворень інших локалізацій, у 24% знаходять метастази у щитоподібну залозу, що рідко зустрічається у клінічній практиці хірурга. У більшості випадків при виявленні у пацієнта метастатичного ураження щитоподібної залози, локалізація первинного онкологічного процесу є відомою. Проте у 20-40% хворих метастази у щитоподібній залозі знаходять при окультному первинному злоякісному процесі [6, 7]. В іншому разі, метастази є знахідкою під час передопераційного обстеження пацієнта або – при патогістологічному дослідженні операційного матеріалу.

Метою даного огляду є дослідження тактики вибору при ідентифікації віддалених метастазів у щитоподібну залозу та детальне вивчення майбутніх наслідків і ускладнень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Огляд літературних джерел був виконаний шляхом пошуку та аналізу даних про пацієнтів з наявним метастазуванням пухлини до щитоподібної залози із використанням клінічних даних та результатів аутопсій. Для аналізу клінічних даних було використано електронні бази MEDLINE та Google Scholar. Пошук здійснювався використовуючи виключно англійські джерела. Ключовими словами для пошуку були «метастази у щитоподібну залозу», «клінічна онкологія», «ендокринна хірургія». Від самого початку було знайдено 297 публікацій від 1931 по 2019рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Близько 0,2-3,0% усіх тиреоїдних злоякісних новоутворень становлять метастази інших солідних пухлин у щитоподібну залозу [7, 8].

На відміну від даних розтинів, де найчастішим осередком первинної пухлини є легені, у щоденній практиці клініциста нирковоклітинна карцинома продовжує залишатись головним джерелом метастазів у щитоподібну залозу [1, 6, 9, 10]. Оскільки злоякісні новоутворення легень характеризуються високим ступенем агресії, пацієнти зазвичай підлягають паліативному лікуванню без проведення прицільних досліджень з метою виявлення вторинних осередків ураження. На противагу цьому, у пацієнтів з нирковоклітинною карциномою захворювання виявляють на досить ранніх стадіях із подальшим лікуванням, контрольним оглядом та додатковим обстеженням пацієнта для виключення вторинних осередків. Незважаючи

на те, що дані пухлини є найбільш частим джерелом метастазів у щитоподібну залозу, сучасні міжнародні видання повідомляють про практично будь-яку локалізацію злоякісного осередку із подальшим вторинним ураженням щитоподібної залози [6, 9, 11-16].

У розрізі усіх первинних пухлин, що метастазують у щитоподібну залозу, частка раку молочної залози варіює від 3% до 34%, за даними різних авторів [9, 14-16]. Вчені схиляються до подібних факторів ризику, що здатні призводити, як до раку молочної залози, так і до первинної тиреоїдної карциноми [17, 18]. Зокрема, це стосується генетичних мутацій та несприятливих факторів довкілля [19].

І хоча метастазування у щитоподібну залозу є досить рідкісним, виявлення нових тиреоїдних вузлів у пацієнтів з вищеназваними пухлинами вже повинно розцінюватись як ймовірний метастатичний осередок у щитоподібній залозі.

Передопераційна діагностика. На етапі первинного огляду важливою є клінічна картина захворювання. Виявлення серед скарг пацієнта симптомів гематурії, гемоптизису повинно викликати підозру на окультну первинну пухлину нирки або легень. Однак, багато таких пацієнтів потрапляють до лікаря із клінічною картиною, характерною для первинного ураження щитоподібної залози. У пацієнтів з агресивним проявом метастазів у щитоподібну залозу, спостерігатимуться виражені прояви дисфагії та дистонії, що характерно для останніх стадій тиреоїдної карциноми. Хоча тривалий час ураження щитоподібної залози може протікати цілком безсимптомно [7, 19].

Точність методів візуалізації щитоподібної залози зростає разом із введенням ультразвуку високої роздільної здатності, разом із застосуванням комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансного томографа (МРТ) та методу функціональної візуалізації – позитрон-емісійної томографії (ПЕТ). Незважаючи на це, навіть новітні методи візуалізації не здатні достеменно відрізнити метастатичне ураження щитоподібної залози від первинного процесу у ній [6]. Для ультразвукової оцінки тиреоїдних вузлів слугують загальноприйняті критерії [20-23]. Проте на сьогоднішній день не існує єдиної сонографічної шкали ризику для пацієнтів з метастатичним ураженням щитоподібної залози, що свідчить про великий недолік та прогалину у менеджменті таких хворих [24].

У алгоритмі діагностики утворень щитоподібної залози поруч з тонкогोलковою аспіраційною біопсією (ТАПБ) високу діагностичну цінність на сьогоднішній день становлять молекулярні маркери (BRAF при диференційованих пухлинах щитоподібної залози) та імуногістохімічні дослідження (CD-10 при нирковоклітинній карциномі) [25, 26]. Цитологічні методи дослідження не дозволяють достеменно провести ди-

ференційну діагностику між низькодиференційованими пухлинами, наприклад анапластичним раком щитоподібної залози, та метастазів високого рівня диференціації [6]. Крім того, низькодиференційовані пухлини представляють не лише труднощі під час морфологічної діагностики, а й характеризуються низьким рівнем експресії антигенів при виконанні імуногістохімічного дослідження [4]. Тому пацієнти із наявним злоякісним новоутворенням в анамнезі повинні викликати підозру та високий ступінь настороги у висококваліфікованої, мультидисциплінарної команди лікарів.

Вибір лікувальної тактики. Більшість пацієнтів з метастазами у щитоподібну залозу підлягають паліативному лікуванню. У міжнародних джерелах існують повідомлення про поширення злоякісного процесу у щитоподібну залозу з практично будь-якого первинного осередку та з різним ступенем агресії пухлинного процесу, тому залишається не до кінця визначеним, яким пацієнтам показано оперативне лікування. На жаль, існують лише одиничні повідомлення у джерелах про клінічний прояв локальної інвазії метастазів щитоподібної залози, таких, як дисфонія, дисфагія, гемоптизис. Вкотре на перший план виходить тісний контакт усіх членів мультидисциплінарної команди спеціалістів для правильного і вчасного трактування перебігу, прогнозу первинного захворювання та – дистантного метастазування, із застосуванням сучасних методів діагностики та міжнародних рекомендацій [6].

За умови, якщо метастаз визначається у межах щитоподібної залози без екстратиреоїдного поширення пухлинного процесу, тактикою вибору з мінімальною травматизацією буде екстрафасціальна тиреоїдектомія [6]. У окремих випадках такий вибір оперативного втручання застосовується для локального контролю поширення метастазування у межах області шиї і, відповідно, – попередження асфіксії та гемоптизису [6].

Довготривале спостереження. До 80% метастазів у щитоподібну залозу є метахронними з середнім інтервалом від 2.3 років при пухлинах голови та шиї до 21 року при нейроендокринних пухлинах гастроінтестинального тракту [7, 16, 27]. Можна припустити, що при більш пізньому розвитку дистантного метастазування у щитоподібну залозу біологічні характеристики метастатичного осередку можуть бути менш агресивними, аніж при синхронних метастазах. Так, середня 5-річна виживаність у пацієнтів з синхронним тиреоїдним метастазуванням не перевищує 7,9% [28].

Незважаючи на те, що саме метастази у щитоподібну залозу є несприятливим прогностичним фактором, у 35-80% пацієнтів з тиреоїдними метастазами також виявляють метастази інших локалізацій [7, 16].

Переважну роль тут відіграють морфологічні характеристики первинного пухлинного осередку [7]. Якщо розцінювати втручання на щитоподібній залозі як паліативне лікування, то слід, перш за все, оцінювати розміри та поширеність метастатичного осередку, залучення у злоякісний процес екстратиреоїдних осередків та виправданість оперативних ризиків у даній ситуації [29].

Якщо первинна пухлина характеризується повільним прогресуванням, тобто є індолентною, а метастатичний процес обмежується лише щитоподібною залозою, наслідки лікування можуть мати сприятливий перебіг. За умови агресивних морфологічних характеристик первинного осередку, мультиорганичних метастазів та метастази у щитоподібну залозу із інвазією сусідніх тканин прогноз для пацієнта є вкрай неуспішним [6].

Як повідомляє Ніхон, середня тривалість життя після оперативного втручання з приводу метастазів у щитоподібну залозу становить приблизно 2 роки, з 42% 5-річного виживання [10]. Крім того, досягається більш точний контроль за органами шиї та довготривалий моніторинг.

У випадку нирковоклітинної карциноми, у 20% пацієнтів виявляють дистантні метастази на момент постановки діагнозу. Ще у 30% метастази розвиваються протягом післяопераційного моніторингу, досягаючи часового інтервалу до 20 років [30]. Загальний прогноз для таких пацієнтів лишається несприятливим, проте Європейська Урологічна Асоціація підтримує та рекомендує хірургічне лікування метастазів у щитоподібну залозу [31].

3-поміж злоякісних новоутворень легеневої тканини, найбільш часто у щитоподібну залозу метастазує недрібноклітинний рак легень [32]. Аналізуючи випадки тиреоїдного метастазування у пацієток з раком молочної залози, частота їх не перевищує 10% [33]. На жаль, обмеженість уніфікованих протоколів та практичних рекомендацій при виявленні метастазів у щитоподібну залозу не дозволяє визначити єдину правильну тактику вибору у випадку раку легень та раку молочної залози, і прогноз у даних пацієнтів залишається невтішним [9, 29].

Описані випадки тиреоїдного метастазування при колоректальному раці та у пацієнтів з меланомою [6]. За даними аутопсій, у 39% пацієнтів з меланомою при розтині виявляли метастази у щитоподібну залозу [7]. Можна припустити, що із вдосконаленням лікувальної тактики меланоми, частка виявлення осередків дистантного метастазування стрімко знизилась. У міжнародних джерелах існують випадки і інших первинних локалізацій злоякісного процесу, наприклад, дрібноклітинний рак легень, панкреатична карцинома та саркоми [6, 32]. Втім, за відсутності

практичних рекомендацій успішність та правильність ведення таких пацієнтів оцінити вкрай складно. Більшість з представлених у літературі клінічних випадків характеризувалася наявним мультиорганичним метастазуванням, вкрай агресивним перебігом основного захворювання, що робить хірургічне втручання на щитоподібній залозі абсолютно невиправданим.

Підсумовуючи, можна помітити, що, з одного боку у міжнародних джерелах бракує якісного проспективного рандомізованого клінічного дослідження, з іншого – формування вибірки пацієнтів з даним патологічним станом є вкрай проблематичним та обмеженим. Прогноз та віддалені результати у більшості залежать від клініко-морфологічних характеристик первинного джерела та – від ступеня поширеності дистантних метастазів на момент виявлення захворювання.

Оперативна тактика. На сьогоднішній день не представлено проспективних досліджень, присвячених ролі оперативного втручання при метастатичному ураженні щитоподібної залози. Згідно з результатами останніх досліджень, більш сприятливі результати спостерігаються у пацієнтів після проведеного оперативного втручання, аніж ті, де була застосована очікувальна тактика [22]. Найбільш чітко це можна прослідкувати у пацієнтів з карциномою нирки, де середній рівень виживаності становить 27 та 6 місяців, відповідно. 3-поміж усіх тиреоїдектомій метастази у щитоподібну залозу є показанням для оперативного втручання у менш, ніж 0,1% випадків [7, 16, 34].

Якщо приймається рішення про тиреоїдну метастазектомію, важливим є правильна оцінка розмірів та поширення метастатичного осередку і, відповідно, – обсягу оперативного втручання. Кінцевою ціллю буде вилучення уражених тканин у повному обсязі з адекватним дослідженням чистоти країв. Досі лишається дискусійним питання щодо доцільності та виправданості тотальної екстрафасціальної тиреоїдектомії на противагу більш економному втручанням у вигляді гемітиреоїдектомії [29]. Russell у своїх дослідженнях вказує на більш частий рецидив захворювання у пацієнтів з проведеною лобектомією [22]. На відміну від папілярної карциноми щитоподібної залози, метастази у щитоподібну залозу не чутливі до радіоїодтерапії. Проте немає необхідності проводити радикальне втручання у вигляді тиреоїдектомії, якщо хірург може пересвідчитись у видаленні метастатичних тканин у повному обсязі і під час лобектомії. Якщо ж у пацієнта візуалізується мультифокальний ріст пухлини, тиреоїдектомія буде найбільш виправданою тактикою вибору [5,7]. Згідно з даними Russell, частота мультифокального ураження становила 24% [22].

Оскільки найбільш вірогідним механізмом дистантного метастазування у щитоподібну залозу вважається гематогенний, метастази у лімфатичних вузлах шийї виявляють достатньо рідко. Тому немає необхідності виконувати превентивну центральну та латеральну дисекцію шийї та лімфаденектомію [29]. Не слід нехтувати передопераційним обстеженням регіональних лімфовузлів шийї, особливо у випадку нирковоклітинної карциноми, зважаючи на агресивний перебіг первинного процесу [30].

На даний момент, немає доведених додаткових або альтернативних методів лікування, поруч із оперативним втручанням з приводу метастатичного ураження щитоподібної залози [29]. Частково це пояснюється тим, що найчастішою первинною локалізацією є нирковоклітинний рак, який резистентний до радіотерапії [35].

ВИСНОВКИ

Результати клінічних досліджень та дані розтинів вказують на те що щитоподібна залоза є досить рідкісною локалізацією для метастазування з віддалених осередків. На відміну від даних аутопсій, де найбільш характерною первинною пухлиною з тиреоїдним метастазуванням лишається карцинома легень, у клінічній практиці хірурга-онколога нирковоклітинний рак характеризується найбільш частим поширенням злоякісного процесу у щитоподібну залозу. Наявність метастазів у щитоподібній залозі вдається встановити як на етапі передопераційної підготовки пацієнта, та і під час довготривалого післяопераційного моніторингу онкологічного статусу пацієнта з приводу основного захворювання. І хоча сучасні методи візуалізації сприяють диференційній діагностиці доброякісних вузлів щитоподібної залози від малігнізованих утворень, їх ефективність є недостатньою для проведення чіткої межі між первинним тиреоїдним раком та метастатичним ураженням струми. Прогноз, перш за все, залежить від клініко-морфологічних характеристик первинної карциноми, обсягу метастатичного ураження та терміну його виявлення. Своєчасне залучення спеціалістів різних напрямків необхідне для вибору та втілення правильної діагностичної та лікувальної тактики. Якщо досягається рішення на користь проведення оперативного втручання на щитоподібній залозі, у переважній більшості випадків обсягом операції буде гемітиреоїдектомія. Проте за наявності у пацієнта мультифокального ураження, приймається рішення про проведення тотальної екстрафасціальної тиреоїдектомії.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Willis R., A. Metastatic Tumours in the Thyreoid Gland. *Am J Pathol.* 1931. May. 7(3). P. 187-208.3. PMID: 19969962. PMCID: PMC2062637.
2. Salvatore D., Davies T., Schlumberger M. J., Larsen P. R., Hay I. D. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. *Williams Textbook of Endocrinology.* 2016. P. 334-68.
3. Plonczak A. M., DiMarco A. N., Dina R., Gujral D. J., Palazzo F. F. Breast cancer metastases to the thyroid gland – An uncommon sentinel for diffuse metastatic disease: A case report and literature review. *J Med Case Rep.* 2017. 11. P. 288. doi: 10.1186/s13256-017-1478-x.
4. Cordes M., Kuwert T. Metastases of non-thyroidal tumors to the thyroid gland: a regional survey in middle franconia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014. 122(5). P. 273-6. DOI: 10.1055/s-0034-1372623.
5. Stevens T. M., Richards A. T., Bewtra C., Sharma P. Tumors metastatic to thyroid neoplasms: a case report and review of the literature. *Patholog Res Int.* 2011. 23. 86-93. P. 1-5. DOI: 10.4061/2011/238693.
6. Nixon I. J., Coca-Pelaz A., Kaleva A. I., Triantafyllou A., Angelos P., Owen R. P., et al. Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review. *Ann Surg Oncol.* 2017. 24(6). P. 1533-1539. doi: 10.1245/s10434-016-5683-4.
7. Chung A. Y., Tran T. B., Brumund K. T., Weisman R. A., Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid.* 2012. 22(3). P. 258-68. DOI: 10.1089/thy.2010.0154.
8. Straccia P., Mosseri C., Brunelli C., Rossi E. D., Lombardi C. P., Pontecorvi A., et al. Diagnosis and Treatment of Metastases to the Thyroid Gland: a Meta-Analysis. *Endocr. Pathol.* 2017. Jun. 28(2). P. 112-120. DOI:10.1007/s12022-017-9475-6.
9. Moghaddam P. A., Cornejo K. M., Khan A. Metastatic carcinoma to the thyroid gland: a single institution 20-year experience and review of the literature. *Endocr Pathol.* 2013. Sep. 24(3). P. 116-24. DOI: 10.1007/s12022-013-9257-8.
10. Nixon I. J., Whitcher M., Glick J., Palmer F. L., Shaha A. R., Shah J. P., et al. Surgical management of metastases to the thyroid gland. *Ann Surg Oncol.* 2011. 18(3). P. 800-4. DOI:10.1245/s10434-010-1408-2.
11. Chiumento C., Fiorentino A., Castaldo G., Fusco V. A case of thyroid metastasis of nasopharyngeal cancer. *Tumori.* 2011. Sep-Oct. 97(5). P. 24e-6e. DOI:10.1700/989.10733.
12. Delitala A. P., Vidili G., Manca A., Dial U., Delitala G., Fanciulli G. A case of thyroid metastasis from pancreatic cancer: case report and literature review. *BMC Endocr Disord.* 2014. Jan 15. 14-6. DOI:10.1186/1472-6823-14-6.
13. Demir L., Erten C., Somali I., Can A., Dirican A., Bayoglu V., et al. Metastases of renal cell carcinoma to the larynx and thyroid: Two case reports on metastasis developing years after nephrectomy. *Can Urol Assoc J.* 2012. Oct. 6(5). P. E209–E212. doi: 10.5489/cuaj.11255.
14. Surov A., Machens A., Holzhausen H. J., Spielmann R. P., Dralle H. Radiological features of metastases to the thyroid. *Acta Radiol.* 2016. Apr. 57(4). P. 444-50. DOI:10.1177/0284185115581636.
15. Hookim M., Gaitor J., Lin O., Reid M. D. Secondary tumors involving the thyroid gland: A multi-institutional analysis of 28 cases diagnosed on fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2015. Nov. 43(11). P. 904-11. DOI: 10.1002/dc.23331.
16. Hegerova L., Griebeler M. L., Reynolds J. P., Henry M. R., Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol.* 2015. Aug. 38(4). P. 338-42. DOI:10.1097/COC.0b013e31829d1d09.
17. Joseph K. R., Edirimanne S., Eslick G. D. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015. 10 Jun. 152(1). P. 173-181. DOI: 10.1007/s10549-015-3456-6.
18. Fei X., Christakos G., Lou Z., Ren Y., Liu Q., Wu J. Spatiotemporal Co-existence of Female Thyroid and Breast Cancers in Hangzhou, China. *Sci Rep.* 2016. Jun 24. 6. 28524. doi: 10.1038/srep28524.
19. Yang S., Park K., Kim J. Thyroid Metastasis from Breast Carcinoma Accompanied by Papillary Thyroid Carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2014. May-Aug. 7(2). P. 528-533. doi: 10.1159/000365748
20. Gharib H., Papini E., Garber J. R., Duick D. S., Harrell R. M., Hegedus L., et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. *Endocr Pract.* 2016. May. 22(5). P. 622-39. DOI:10.4158/EP161208.GL.
21. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., Doherty G. M., Mandel S. J., Nikiforov Y. E., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016. Jan. 26(1). P. 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
22. Russ G., Bonnema S. J., Erdogan M. F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017. Sep. 6(5). P. 225-237. doi: 10.1159/000478927.
23. Shin J. H., Baek J. H., Chung J., Ha E. J., Kim J. H., Lee Y. H., et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-

- Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.* 2016. May-Jun. 17(3). P. 370-95. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
24. Falcone R., Ramundo V., Lamartina L., Ascoli V., Bosco D., Di Gioia C., et al. Sonographic Presentation of Metastases to the Thyroid Gland: A Case Series. *J Endocr Soc.* 2018. Jun 21. 2(8). P. 855-859. doi: 10.1210/je.2018-00124.
25. Shah D. J., Dronca R. S. Latest advances in chemotherapeutic, targeted, and immune approaches in the treatment of metastatic melanoma. *Mayo Clin Proc.* 2014. Apr. 89(4). P. 504-19. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.02.002.
26. Katsuya Y., Yoshida A., Watanabe S., Tsuta K. Tumour-to-tumour metastasis from papillary thyroid carcinoma with BRAF mutation to lung adenocarcinoma with EGFR mutation: the utility of mutation-specific antibodies. *Histopathology.* 2015. Aug. 67(2). P. 262-6. DOI:10.1111/his.12643.
27. Mattavelli F., Collini P., Pizzi N., Gervasoni C., Pennacchioli E., Mazzaferro V., et al. Thyroid as a target of metastases. A case of foregut neuroendocrine carcinoma with multiple abdominal metastases and a thyroid localization after 21 years. *Tumori.* 2008. Jan-Feb. 94(1). P. 110-3. DOI: 10.1177/030089160809400119.
28. Chen J. Y., Chen I. W., Hsueh C., Chao T. C., Gao B. R., Lin J. D. Synchronous diagnosis of metastatic cancer to the thyroid is associated with poor prognosis. *Endocr. Pathol.* 2015. Mar. 26(1). 80-6. DOI: 10.1007/s12022-015-9357-8.
29. Ishikawa M., Hirano S., Tsuji T., Ito J. Management of metastasis to the thyroid gland. *Auris Nasus Larynx.* 2011. Jun. 38(3). P. 426-30. DOI: 10.1016/j.anl.2010.11.009.
30. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2016. 66. P. 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
31. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019. May 1. 30(5). P. 706-720. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
32. Salah S., Tanvetyanon T., Abbasi S. Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systematic review and analysis of reported cases. *Lung Cancer.* 2012. Jan. 75(1). 9-14. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.07.014.
33. Liu Y. P., Tiu C. M., Chou Y. H., Hsu C. Y., King K. L., Lai Y. C., et al. Thyroid metastasis from breast cancer presenting with diffuse microcalcifications on sonography: a case report. *J Clin Ultrasound.* 2014. Sep. 42(7). P. 430-2. DOI: 10.1002/jcu.22137.
34. Diaconescu M. R., Costea I., Glod M., Grigorovici M., Diaconescu S. Unusual malignant tumors of the thyroid gland. *Chirurgia (Bucur).* 2013. Jul-Aug. 108(4). P. 482-9. PMID: 23958090.
35. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S., et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019. May. 75(5). 799-810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.

REFERENCES

- Willis, R. A. (1931). Metastatic Tumours in the Thyroid Gland. *Am J Pathol.*, 187-208. PMID: 19969962.
- Salvatore, D., Davies, T., Schlumberger, M. J., Larsen, P. R., Hay, I. D. (2016). Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. *Williams Textbook of Endocrinology*, 334-68.
- Plonczak, A. M., DiMarco, A. N., Dina, R., Gujral, D. J., Palazzo, F. F. (2017). Breast cancer metastases to the thyroid gland – An uncommon sentinel for diffuse metastatic disease: A case report and literature review. *J Med Case Rep.*, 288. doi: 10.1186/s13256-017-1478-x.
- Cordes, M., Kuwert T. (2014). Metastases of non-thyroidal tumors to the thyroid gland: a regional survey in middle Franconia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.*, 122(5), 273-6. DOI: 10.1055/s-0034-1372623.
- Stevens, T. M., Richards, A. T., Bewtra, C., Sharma, P. (2011). Tumors metastatic to thyroid neoplasms: a case report and review of the literature. *Patholog Res Int.*, 1-5. DOI: 10.4061/2011/238693.
- Nixon, I. J., Coca-Pelaz, A., Kaleva, A. I., Triantafyllou, A., Angelos, P., Owen, R. P., et al. (2017). Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review. *Ann Surg Oncol.*, 24(6), 1533-1539. doi: 10.1245/s10434-016-5683-4.
- Chung, A. Y., Tran, T. B., Brumund, K. T., Weisman, R. A., Bouvet, M. (2012). Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid*, 22(3), 258-68. DOI: 10.1089/thy.2010.0154.
- Straccia, P., Mosseri, C., Brunelli, C., Rossi, E. D., Lombardi, C. P., Pontecorvi, A., et al. (2017). Diagnosis and Treatment of Metastases to the Thyroid Gland: a Meta-Analysis. *Endocr Pathol.*, (2), 112-120. DOI:10.1007/s12022-017-9475-6.
- Moghaddam, P. A., Cornejo, K. M., Khan, A. (2013). Metastatic carcinoma to the thyroid gland: a single institution 20-year experience and review of the literature. *Endocr Pathol.*, 24(3), 116-24. DOI: 10.1007/s12022-013-9257-8.
- Nixon, I. J., Witcher, M., Glick, J., Palmer, F. L., Saha, A. R., Shah, J. P., et al. (2011). Surgical management of metastases to the thyroid gland. *Ann Surg Oncol.*, 18(3), 800-4. DOI:10.1245/s10434-010-1408-2.

11. Chiumento, C., Fiorentino, A., Castaldo, G., Fusco, V. (2011). A case of thyroid metastasis of nasopharyngeal cancer. *Tumori*, 97(5), 24e-6e. DOI:10.1700/989.10733.
12. Delitala, A. P., Vidili, G., Manca, A., Dial, U., Delitala, G., Fanciulli, G. (2014). A case of thyroid metastasis from pancreatic cancer: case report and literature review. *BMC Endocr Disord.*, 15, 14-6. DOI:10.1186/1472-6823-14-6.
13. Demir, L., Erten, C., Somali, I., Can, A., Dirican, A., Bayoglu, V., et al. (2012). Metastases of renal cell carcinoma to the larynx and thyroid: Two case reports on metastasis developing years after nephrectomy. *Can Urol Assoc J.*, 6(5), E209–E212. doi: 10.5489/cuaj.11255.
14. Surov, A., Machens, A., Holzhausen, H. J., Spielmann, R. P., Dralle, H. (2016). Radiological features of metastases to the thyroid. *Acta Radiol.*, 57(4), 444-50. DOI:10.1177/0284185115581636.
15. Hookim, M., Gaitor, J., Lin, O., Reid, M. D. (2015). Secondary tumors involving the thyroid gland: A multi-institutional analysis of 28 cases diagnosed on fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol.*, 43(11), 904-11. DOI: 10.1002/dc.23331.
16. Hegerova, L., Griebeler, M. L., Reynolds, J. P., Henry, M. R., Gharib, H. (2015). Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol.*, 38(4), 338-42. DOI:10.1097/COC.0b013e31829d1d09.
17. Joseph, K. R., Edirimanne, S., Eslick, G. D. (2015). The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.*, 152(1), 173-181. DOI: 10.1007/s10549-015-3456-6.
18. Fei, X., Christakos, G., Lou, Z., Ren, Y., Liu, Q., Wu, J. (2016). Spatiotemporal Co-existence of Female Thyroid and Breast Cancers in Hangzhou, China. *Sci Rep.*, 24, 6, 28524. doi: 10.1038/srep28524
19. Yang, S., Park, K., Kim, J. (2014). Thyroid Metastasis from Breast Carcinoma Accompanied by Papillary Thyroid Carcinoma. *Case Rep Oncol.*, 7(2), 528-533. doi: 10.1159/000365748
20. Ghari, b H., Papini, E., Garber, J. R., Duick, D. S., Harrell, R. M., Heged s, L., et al. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. *Endocr Pract.*, 22(5), 622-39. DOI:10.4158/EP161208.GL
21. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., et al. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
22. Russ, G., Bonnema, S. J., Erdogan, M. F., Durante, C., Ngu, R., Leenhardt, L. (2017). European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.*, 6(5), 225-237. DOI:10.1159/000478927.
23. Shin, J. H., Baek, J. H., Chung, J., Ha, E. J., Kim, J. H., Lee, Y. H., et al. (2016). Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.*, 17(3), 370-95. doi: 10.3348/kjr.2016.17.3.370.
24. Falcone, R., Ramundo, V., Lamartina, L., Ascoli, V., Bosco, D., Di Gioia, C., et al. (2018). Sonographic Presentation of Metastases to the Thyroid Gland: A Case Series. *J Endocr Soc.*, 21, 2(8), 855-859. doi: 10.1210/js.2018-00124.
25. Shah, D. J., Dronca, R. S. (2014). Latest advances in chemotherapeutic, targeted, and immune approaches in the treatment of metastatic melanoma. *Mayo Clin Proc.*, 89(4), 504-19. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.02.002.
26. Katsuya, Y., Yoshida, A., Watanabe, S., Tsuta, K. (2015). Tumour-to-tumour metastasis from papillary thyroid carcinoma with BRAF mutation to lung adenocarcinoma with EGFR mutation: the utility of mutation-specific antibodies. *Histopathology*, 67(2), 262-6. DOI:10.1111/his.12643.
27. Mattavelli, F., Collini, P., Pizzi, N., Gervasoni, C., Pennacchioli, E., Mazzaferro, V., et al. (2008). Thyroid as a target of metastases. A case of foregut neuroendocrine carcinoma with multiple abdominal metastases and a thyroid localization after 21 years. *Tumori*, 94(1), 110-3. DOI: 10.1177/030089160809400119.
28. Chen, J. Y., Chen, I. W., Hsueh, C., Chao, T. C., Gao, B. R., Lin, J. D. (2015). Synchronous diagnosis of metastatic cancer to the thyroid is associated with poor prognosis. *Endocr Pathol.*, 26(1), 80-6. DOI: 10.1007/s12022-015-9357-8.
29. Ishikawa, M., Hirano, S., Tsuji, T., Ito, J. (2011). Management of metastasis to the thyroid gland. *Auris Nasus Larynx*, 38(3), 426-30. DOI: 10.1016/j.anl.2010.11.009.
30. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. (2016). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, 66, 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
31. Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., et al. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.*, 1, 30(5), 706-720. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
32. Salah, S., Tanvetyanon, T., Abbasi, S. (2012). Metastectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systematic review and analysis of reported cases. *Lung Cancer*, 75(1), 9-14. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.07.014.

33. Liu, Y. P., Tiu, C. M., Chou, Y. H., Hsu, C. Y., King, K. L., Lai, Y. C., et al. (2014). Thyroid metastasis from breast cancer presenting with diffuse microcalcifications on sonography: a case report. *J Clin Ultrasound*, Sep, 42(7), 430-2. DOI: 10.1002/jcu.22137.
34. Diaconescu, M. R., Costea, I., Glod, M., Grigorovici, M., Diaconescu, S. (2013). Unusual malignant tumors of the thyroid gland. *Chirurgia (Bucur)*, 108(4), 482-9. PMID: 23958090.
35. Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., Bensalah, K., Dabestani, S., Fernández-Pello, S., et al. (2019). European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.*, 75(5), 799-810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.

Резюме

ОТДАЛЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ: ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Р. П. Ткаченко¹, Е. Г. Курик², А. С. Головки, О. Г. Рудницкая²

¹Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного Управления Делами, Киев, Украина

²Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Определение отдаленных метастазов в щитовидную железу представляет собой нетипичную клиническую находку в рутинной практике хирурга-онколога. Почечно-клеточный рак остается наиболее распространенным первичным очагом метастазирования, за которым следуют молочная железа, немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, злокачественная меланома, опухоли гастроинтестинального тракта. Учитывая то, что образования щитовидной железы более характерны для женщин, более пристальное внимание следует уделять именно пациенткам с наличием опухолей урогенитального тракта в анамнезе.

Целью данного обзора является исследование тактики выбора при идентификации отдаленных метастазов в щитовидную железу и – детальное изучение последствий и осложнений.

Материалы и методы. Обзор литературных источников произведен путем поиска и анализа данных о пациентах с наличием метастазов опухолей в щитовидную железу. В исследование включены клинические данные и результаты аутопсий.

Результаты. Метастазы в щитовидную железу можно определить на момент диагностирования первичного опухолевого очага, после предоперационного исследования органов шеи или во время патогистологического исследования. Наиболее частым первичным источником, по данным вскрытий, является рак легких. В клинической практике наиболее частая локализация – почечно-клеточная карцинома. В то же время, когда у больного обнаруживают ограниченные метастазы при контрольном осмотре, именно операция позволяет обеспечить контроль за органами шеи и – длительное выживание. Морфологическая характеристика первичной опухоли, момент обнаружения отдаленных метастазов и наличие экстраорганной инвазии – факторы, которые определяют прогноз каждого пациента.

Выводы. Несмотря на выраженную васкуляризацию, метастазы в щитовидную железу встречаются редко. Наличие злокачественного образования в анамнезе должно вызывать подозрение и повышенную настороженность у пациентов с узловыми образованиями струмы. В таком случае необходимо притягивать специалистов различного профиля с использованием междисциплинарных подходов и рекомендаций, в зависимости от локализации первичной карциномы, клинико-морфологических характеристик, коморбидного статуса и момента определения метастазов. Учитывая данные факторы и правильно интерпретируя индивидуальные особенности больного, удастся выбрать оптимальную тактику и обеспечить пациенту длительную выживаемость.

Ключевые слова: метастазы в щитовидную железу, клиническая онкология, эндокринная хирургия.

Summary

DISTANT METASTASIS TO THE THYROID GLAND: CLINICAL REVIEW

R. Tkachenko¹, O. Kuryk², A. Golovko², O. Rudnytska²

¹ State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Metastasis to the thyroid from non-thyroid sites is an uncommon clinical presentation in oncology practice. Renal cell carcinoma is most common primary cancer, followed by breast cancer metastases, small cell lung carcinoma, colorectal cancer, malignant melanoma, malignancies of the gastrointestinal cancer. However, given that thyroid nodules are most common in women, and women with a history of urogenital malignancy are at higher risk of developing thyroid cancer, the possibility of metastatic thyroid cancer must be considered while evaluating a thyroid lump.

Aim: to investigate patient management while finding distant metastases to the thyroid and identification of the most common complications.

Material and methods. Identified reports of patients with thyroid metastasis were analyzed in the current literature review. Both clinical and autopsy series were included.

Results. Metastases to the thyroid gland may be discovered at the time of diagnosis of the primary cancer, after preoperative investigation or due to histological examination of an operative specimen. In autopsy series, the most common primary site of metastatic thyroid tumors is lung cancer. In a clinical setting, renal cell carcinoma is the most common. Otherwise, when patients present with isolated metastases during follow-up of indolent disease, surgery might provide central neck control and even long-term cure. Prognosis may also vary according to the morphological features of primary cancer, time interval between initial diagnosis and metastasis and presence of extrathyroid invasion.

Conclusions. Although the thyroid gland is highly vascularized, metastasis of malignant tumors to the thyroid is relatively rare and detection of metastasis shows a low frequency. A past history of malignant neoplasm should raise the index of suspicious of metastatic disease in patients with thyroid nodules with or without cervical lymphadenopathy. In such patients communication among clinicians treating the thyroid and the primary tumor is essential, as there are differences in treatment protocols and prognosis when compared to primary thyroid cancers. The setting is complex, and decisions must be made considering the localization of primary site, features of the primary tumor and comorbidities. Careful balancing of these factors influences effective patient management and long-term survival.

Key words: metastatic thyroid carcinoma, clinical oncology, endocrine surgery

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 11.11.2020