

# ПАПІЛЯРНА МІКРОКАРЦИНОМА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ФОЛІКУЛЯРНОЇ АДЕНОМИ: КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЄДНАНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Дінець А. В., Гульчій М. В., Цимбалюк С. М., Олійник О. Б.

*Київський міський клінічний ендокринологічний центр*

Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози (ПМКЩ), згідно класифікації ВООЗ, є злоякісною диференційованою пухлиною менше 1 см в діаметрі [1]. Важливими клінічними характеристиками ПМКЩ, що характеризують її біологічну агресивність, прийнято вважати розміри, інвазивні параметри: інвазія в лімфатичні судини, паренхіму, капсулу щитоподібної залози (ЩЗ), мультифокальність, білатеральне ураження ПМКЩ, локорегіонарні метастази в лімфатичні вузли шиї (ЛР-МЕТ). Не-

зважаючи на розмір до 1 см, ПМКЩ може мати високу біологічну агресивність, що показано в багатьох дослідженнях [2–4]. Асоціація ПМКЩ та доброякісної патології ЩЗ, зокрема фолікулярної аденоми ЩЗ (ФАЩ), може мати прогностичне значення та впливати на біологічну агресивність карциноми [5–7].

Метою нашої роботи був аналіз та оцінка клініко-морфологічних характеристик папілярної мікроаденоми щитоподібної залози на фоні фолікулярної аденоми.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дев'ятьсот дев'ять випадків ПМКЩ було ідентифіковано для даного дослідження серед пацієнтів, які були прооперовані з приводу папілярного раку ЩЗ протягом 2001–2011 рр. в Київському міському клінічному ендокринологічному центрі. Клінічні дані цих випадків були отримані з архівних медичних карт стаціонарного хворого. Аналіз цих карт дозволив виявити ПМКЩ на фоні ФАЩ та ідентифікувати контрольну групу (ПМКЩ без супутньої тиреоїдної патології).

Обробка даних була здійснена з використанням статистичних тестів Манна-Уїтні та  $\chi^2$  (хі-квадрат). Однофакторний аналіз та мультифакторна логістична регресія були застосовані для визначення можливих асоціацій між досліджуваними параметрами. Статистична різниця між досліджуваними показниками вважалась значущою при показнику  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед дослідженої когорти пацієнтів ( $n = 909$ ) нами були відібрані 233 випад-

ки ПМКЩ, що відповідали критеріям дослідження: 52 випадки (6%) ПМКЩ на

## Клініко-морфологічні характеристики папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози

| Показник  | ПМКЩ/ФАЩ<br>(n = 52) | ПМКЩ/бФАЩ<br>(n = 181) | p       |
|---|----------------------|------------------------|---------|
| Чоловіки  | 14 (27 %)            | 32 (18 %)              | > 0,05  |
| Жінки   | 38 (73 %)            | 149 (82 %)             | > 0,05  |
| Співвідношення жінки/чоловіки                         | 3 : 1                | 5 : 1                  | > 0,05  |
| Вік на момент діагнозу, роки<br>(середнє та діапазон) | 50 (27–71)           | 44 (18–77)             | 0,003   |
| Розмір карциноми, см (середнє<br>та діапазон)         | 0,7 (0,2–1)          | 0,8 (0,3–1)            | 0,017   |
| Мультифокальність                                     | 5 (10 %)             | 28 (16 %)              | > 0,05  |
| Інкапсуляція карциноми                                | 7 (13 %)             | 11 (6 %)               | > 0,05  |
| Інвазія в паренхіму ЩЗ                                | 46 (88 %)            | 168 (93 %)             | > 0,05  |
| Інвазія в лімфатичні судини ЩЗ                        | 9 (17 %)             | 82 (45 %)              | < 0,001 |
| Інвазія в капсулу ЩЗ                                  | 16 (31 %)            | 120 (66 %)             | < 0,001 |
| Інвазія в прекапсулярну<br>клітковину ЩЗ              | 4 (8 %)              | 27 (15 %)              | > 0,05  |
| Локорегіональні метастази<br>в лімфатичні вузли       | 5 (10 %)             | 40 (22 %)              | 0,045   |
| Метастаз в протилежну долю<br>ЩЗ                      | 3 (6 %)              | 20 (11 %)              | > 0,05  |

П р и м і т к а. ПМКЩ — папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози; ФАЩ — фолікулярна аденома щитоподібної залози.

фоні ФАЩ (ПМКЩ/ФАЩ) та 181 випадок (20 %) ПМКЩ без супутньої тиреоїдної патології (ПМКЩ/бФАЩ).

Обсяг оперативного лікування був радикальним у більшості хворих. В групі ПМКЩ/бФАЩ у 98 % випадків була виконана тотальна тиреоїдектомія, в трьох випадках (2 %) — гемітиреоїдектомія. В групі ПМКЩ/ФАЩ тотальна тиреоїдектомія була виконана у 88 %, субтотальна тиреоїдектомія — в 6 %, гранично-субтотальна тиреоїдектомія — в 2 % (один випадок), гемітиреоїдектомія — в 4 % (два випадки). Центральна дисекція ший була виконана в 100 % випадків ПМКЩ/бФАЩ та в 88 % випадків ПМКЩ/ФАЩ. Абляція <sup>131</sup>I призначалась при виконанні тотальної тиреоїдектомії, супресивна терапія таретропним гормоном проводилась в усіх випадках.

Обсяг оперативного та післяопераційного лікування визначався з урахуванням рекомендацій МОЗ України, тиреоїдологічних

асоціацій [8–12], за даними доказової медицини [3, 13] та локальних протоколів Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Випадки, в яких обсяг оперативного лікування був менш радикальний, ніж тотальна тиреоїдектомія та центральна дисекція ший, мали сприятливі клінічні параметри: розмір карциноми менше за 0,5 см (середнє 0,45 см, діапазон 0,2–0,5 см), відсутність підозрілих на метастатичне ураження лімфатичних вузлів згідно ультразвукового дослідження ший. При клінічному спостереженні за цими пацієнтами (від 3 до 5 років) рецидиву карциноми виявлено не було.

Характеристика клінічних параметрів досліджуваної когорти пацієнтів представлена в табл. 1. Серед 233 випадків ПМКЩ переважали жінки (80 %). Ця тенденція також зберіглась в досліджуваних групах, але достовірної різниці ми не знайшли. Середній вік хворих на момент операції був більшим

**Результати однофакторного аналізу та мультифакторної логістичної регресії  
інвазивних характеристик папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози  
без супутньої тиреоїдної патології**

| Характеристика                 | Тип аналізу   |           |                 |          |
|--------------------------------|---------------|-----------|-----------------|----------|
|                                | Однофакторний |           | Мультифакторний |          |
|                                | СШ (95 % ДІ)  | p         | СШ (95 % ДІ)    | p        |
| Розмір ПМКЩ $\leq 0,7$ см      | 1,8 (1–3,4)   | $> 0,05$  | 1,2 (0,6–2,3)   | $> 0,05$ |
| Інвазія в капсулу ЩЗ           | 4,4 (2,3–8,6) | $< 0,001$ | 3,2 (1,4–7,6)   | 0,007    |
| Інвазія в лімфатичні судини ЩЗ | 3,9 (1,8–8,6) | $< 0,001$ | 2,1 (0,8–5,9)   | $> 0,05$ |
| Локорегіонарні метастази в л/в | 2,7 (1–7,1)   | $> 0,05$  | 1,5 (0,5–5,4)   | $> 0,05$ |

Примітка. ПМКЩ — папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози; ФАЩ — фолікулярна аденома щитоподібної залози; л/в — лімфатичні вузли; СШ — співвідношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

в групі ПМКЩ/ФАЩ в порівнянні з групою ПМКЩ/бФАЩ ( $p < 0,01$ ).

При порівнянні середнього розміру карциноми ми виявили, що цей показник був достовірно вищим в ПМКЩ/бФАЩ (0,8 см) у порівнянні з 0,7 см в ПМКЩ/ФАЩ ( $p < 0,01$ ). Інвазія карциноми в лімфатичні судини щитоподібної залози спостерігалась в 3 рази частіше в групі ПМКЩ/бФАЩ (45%), ніж в ПМКЩ/ФАЩ (17%). Схожа тенденція була виявлена при аналізі частоти інвазії ПМКЩ в капсулу ЩЗ: 66% в ПМКЩ/бФАЩ та 31% в ПМКЩ/ФАЩ ( $p < 0,001$ ). В одному випадку ПМКЩ/бФАЩ інвазії зазнала ектопована тканина паращитоподібної залози. Локорегіонарне метастазування в лімфатичні вузли ший (ЛР-МЕТ) було удвічі частішим при ПМКЩ/бФАЩ, ніж при ПМКЩ/ФАЩ (відповідно 22 та 10%,  $p < 0,05$ ). Аналіз інших клініко-морфологічних параметрів не виявив статистично значущої різниці між досліджуваними групами (табл. 1).

Однофакторний аналіз та мультифакторна логістична регресія були застосовані для визначення можливої асоціації наявності ФАЩ як супутньої тиреоїдної патології ПМКЩ з її інвазивними характеристиками (табл. 2). Однофакторний аналіз показав високе співвідношення шансів (СШ) виникнення інвазії в капсулу ЩЗ (СШ 4,4) та лімфатичні судини ЩЗ (СШ 3,9) в ПМКЩ/бФАЩ ( $p < 0,01$ ). Мульти-

факторна логістична регресія показала, що ПМКЩ/бФАЩ залишається значущим предиктором лише інвазії в капсулу ЩЗ (СШ 3,2). Аналіз інших параметрів не виявив статистично значущих відмінностей між ПМКЩ/бФАЩ та ПМКЩ/ФАЩ.

В нашому дослідженні продемонстровані результати дослідження ПМКЩ у поєднанні з ФАЩ. Ми виявили клініко-морфологічні особливості (ЛР-МЕТ, мультифокальність, інвазія за межі ЩЗ), що також притаманні біологічно-агресивним карциномам  $> 1$  см. Наявність цих характеристик при мікрокарциномах має таке ж негативне прогностичне значення, що необхідно враховувати при виборі мінімального об'єму оперативного втручання, яким, з урахуванням біологічно-агресивних характеристик, повинна бути тотальна тиреоїдектомія та центральна дисекція ший.

Наведені дані свідчать, що ПМКЩ/ФАЩ спостерігається серед невеликої кількості мікрокарцином (6%), що узгоджується з результатами інших дослідників [2, 4, 14]. Ми також показали, що ПМКЩ на фоні ФАЩ має достовірно нижчу частоту несприятливих клініко-морфологічних факторів у порівнянні з ПМКЩ/бФАЩ. Ми виявили, що ПМКЩ/ФАЩ діагностується переважно у пацієнтів віком понад 45 років, що є несприятливим чинником. Проте, переважна більшість інших клініко-морфологічних параметрів значно частіше спостерігалась при ПМКЩ/бФАЩ (більший розмір

карциноми, вища частота ЛР-МЕТ, інвазії в капсулу та лімфатичні судини ЩЗ).

Нами виявлено, що середній розмір карциноми ПМКЩ/бФАЩ перевищує аналогічний показник ПМКЩ/ФАЩ, що, за даними інших авторів, може свідчити про активнішу проліферацію [15–17]. За даними К. J. Lee et al. [18], розмір ПМКЩ понад 7 мм можна розглядати як межу агресивності мікрокарциноми. В нашому дослідженні цю межу перевищив розмір ПМКЩ/бФАЩ (0,8 см), тоді як ПМКЩ/ФАЩ середній розмір становив 0,7 см, але не перевищував його в більшості випадків, що також є свідченням нижчої біологічної агресивності.

Показник ЛР-МЕТ в групі ПМКЩ/бФАЩ удвічі перевищував аналогічний показник ПМКЩ/ФАЩ, що співпадає з результатами в інших досліджень [19] та може свідчити про меншу біологічну агресивність

ПМКЩ на фоні ФАЩ та більш сприятливий прогноз для пацієнтів.

При аналізі інвазії ПМКЩ в структурі, що входять до складу ЩЗ або знаходяться в безпосередній близькості до неї, було виявлено важливі відмінності. В цілому, підвищена інвазивність була притаманна ПМКЩ/бФАЩ. Більше того, в цій групі мікрокарцинома поширювалась на тканину парацитоподібної залози (один випадок). При однофакторному аналізі виявлено, що ПМКЩ/бФАЩ є предиктором інвазії в лімфатичні судини та капсулу ЩЗ, що є ще одним свідченням менш сприятливого протікання ПМКЩ без супутнього захворювання [18, 20]. Цю гіпотезу частково підтверджують дані мультифакторної логістичної регресії, згідно яких ПМКЩ/бФАЩ можна вважати незалежним чинником інвазії в капсулу ЩЗ.

## ВИСНОВКИ

1. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози на фоні фолікулярної аденоми має більш сприятливі клініко-морфологічні характеристики.
2. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози на фоні фолікулярної аденоми має меншу біологічну агресивність, ніж папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози без супутньої тиреоїдної патології, що необхідно враховувати в рутинній клінічній практиці.
3. Наявність фолікулярної аденоми як супутньої тиреоїдної патології при папілярній мікрокарциномі щитоподібної залози може мати вплив як на найближчий, так і на довгостроковий прогноз для пацієнтів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. DeLellis, R. A. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs IARC/World Health Organization Classification of Tumors [Text] / R. A. DeLellis. — Lyon: IARC Press, 2004. — 320 p.
2. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period [Text] / I. D. Hay, M. E. Hutchinson, T. Gonzalez-Losada [et al.] // *Surgery*. — 2008. — Vol. 144. — P. 980–987.
3. Papillary microcarcinomas of the thyroid with preoperatively detectable lymph node metastasis show significantly higher aggressive characteristics on immunohistochemical examination [Text] / Y. Ito, T. Uruno, Y. Takamura [et al.] // *Oncology*. — 2005. — Vol. 68. — P. 87–96.
4. Papillary microcarcinoma of the thyroid: predicting factors of lateral neck node metastasis [Text] / J. Y. Kwak, E. K. Kim, M. J. Kim [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 1348–1355.
5. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience [Text] / M. R. Pelizzo, I. M. Boschin, A. Toniato [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* — 2004. — Vol. 25. — P. 547–552.
6. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients [Text] / E. Roti, R. Rossi, G. Trasforini [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 2171–2178.
7. Особливості раку щитоподібної залози на тлі іншої тиреоїдної патології [Text] / М. В. Гульчій, О. В. Олійник, А. В. Сташук [та ін.] // *Ендокринологія*. — 2001. — № 6. — С. 75.
8. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [Text] / D. S. Cooper,

- G. M. Doherty, B. R. Haugen [et al.] // *Thyroid*. — 2009. — Vol. 19. — P. 1167–1214.
9. Perros, P. Introduction to the updated guidelines on the management of thyroid cancer [Text] / P. Perros // *Clin. Med.* — 2007. — Vol. 7. — P. 321–322.
  10. Kuru, B. The 2009 revised american thyroid association guidelines for thyroid cancer: the extent of surgery for thyroid carcinoma less than one and one half centimeters or low-risk thyroid carcinoma [Text] / B. Kuru, K. Topgul // *Thyroid*. — 2012. — Vol. 22. — P. 225–226.
  11. SEOM clinical guidelines for the treatment of thyroid cancer [Text] / J. Martinez Trufero, J. Capdevilla, J. J. Cruz [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* — 2011. — Vol. 13. — P. 574–579.
  12. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules [Text] / J. L. Wemeau, J. L. Sadoul, M. d'Herbomez [et al.] // *Ann. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 72. — P. 251–281.
  13. Proteomic study of thyroid tumors reveals frequent up-regulation of the Ca<sup>2+</sup>-binding protein S100A6 in papillary thyroid carcinoma [Text] / A. Sofiadis, A. Dinets, L. M. Orre [et al.] // *Thyroid*. — 2010. — Vol. 20. — P. 1067–1076.
  14. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-factors affecting lymph node metastasis [Text] / K. Gulben, U. Berberoglu, O. Celen [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 393. — P. 25–29.
  15. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area [Text] / C. P. Lombardi, R. Bellantone, C. De Crea [et al.] // *World. J. Surg.* — 2010. — Vol. 34. — P. 1214–1221.
  16. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-further evidence of a very low malignant potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up [Text] / N. Neuhold, A. Schultheis, M. Hermann [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 3430–3436.
  17. 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma [Text] / C. Page, A. Biet, P. Boute [et al.] // *Europ. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2009. — Vol. 266. — P. 1959–63.
  18. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size [Text] / K. J. Lee, Y. J. Cho, S. J. Kim [et al.] // *World. J. Surg.* — 2011. — Vol. 35. — P. 318–323.
  19. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients [Text] / G. Mercante, A. Frasoldati, C. Pedroni [et al.] // *Thyroid*. — 2009. — Vol. 19. — P. 707–716.
  20. A review of 227 cases of small papillary thyroid carcinoma [Text] / H. Zuo, W. Tang, H. Yasuoka [et al.] // *Europ. J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 33. — P. 370–375.

## ПАПІЛЯРНА МІКРОКАРЦИНОМА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ФОЛІКУЛЯРНОЇ АДЕНОМИ: КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЄДНАНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Дінець А. В., Гульчій М. В., Цимбалюк С. М., Олійник О. Б.

*Київський міський клінічний ендокринологічний центр*

Метою даного дослідження були аналіз та оцінка клініко-морфологічних характеристик папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози (ПМКЩ) на фоні фолікулярної аденоми (ФАЩ). Наведені дані свідчать, що ПМКЩ на фоні ФАЩ має меншу біологічну агресивність, ніж ПМКЩ без супутньої тиреоїдної патології, що необхідно враховувати в рутинній клінічній практиці. Наявність ФАЩ як супутньої тиреоїдної патології при ПМКЩ може впливати як на найближчий, так і на довгостроковий прогноз для пацієнтів.

**К л ю ч о в і с л о в а:** папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози, фолікулярна аденома щитоподібної залози, поєднана патологія.

## ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ Фолликулярной АДЕНОМЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Динец А. В., Гульчий Н. В., Цимбалюк С. Н., Олейник А. Б.

*Киевский городской клинический эндокринологический центр*

Целью данного исследования был анализ и оценка клинико-морфологических характеристик папиллярной микрокарциномы щитовидной железы (ПМКЩ) на фоне фолликулярной аденомы (ФАЩ). Данные исследования свидетельствуют, что ПМКЩ на фоне ФАЩ демонстрирует меньшую биологическую агрессивность, чем ПМКЩ без сопутствующей тиреоидной патологии, что необходимо учитывать в рутинной клинической практике. Наличие ФАЩ как сопутствующей тиреоидной патологии при ПМКЩ может влиять как на ближайший, так и на долгосрочный прогноз для пациентов.

**Ключевые слова:** папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, фолликулярная аденома щитовидной железы, сочетанная патология.

## PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA AND FOLLICULAR THYROID ADENOMA: IMPACT OF CLINICAL ACCOMPANIEMENT

A. V. Dinets, M. V. Hulchiy, S. M. Tsimbaliuk, O. B. Olyinyk

*Kyiv City Teaching Endocrinological Center, Kyiv*

The aim of the study was to analyze and estimate clinical and pathological features of papillary thyroid microcarcinoma concurrent with follicular thyroid adenoma. Our findings suggest PTMC accompanied by follicular thyroid adenoma to have a less aggressive biological behavior compared to pure PTMC that might be considered in routine clinical practice. Moreover, PTMC associated with follicular thyroid adenoma may have prognostic importance for closer and long-time follow up of patients.

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid adenoma.