

## ОСНОВНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ ПАПИЛЛЯРНЫХ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

(г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР кафедры патологической анатомии ХМАПО «Клинико-морфологические особенности и прогностические критерии рака щитовидной железы», № гос. регистрации 0112U000977, 2012-2014 г. г.

**Вступление.** Ежегодно в мире регистрируется более 120 тыс. новых случаев рака щитовидной железы (РЩЖ), что составляет около 1% всех злокачественных новообразований [6]. Стандартизованный показатель заболеваемости раком ЩЖ колеблется от 1 до 15 случаев на 100 тыс. населения и различается в зависимости от географического района, возраста и пола пациентов [5, 7]. Наиболее высокие показатели заболеваемости населения раком ЩЖ отмечаются в США (штате Гавайи), Филиппинах, Японии, Исландии и пр. [4, 6]. В Японии заболеваемость раком ЩЖ в 2008 г. составляла 11,65 на 100 тыс. (3,0 у мужчин и 8,6 у женщин) [3]. В США – 13,31 в 2008 г. и 14,93 в 2011 г. [5]. В Украине этот показатель более низкий и составил (по мировому стандарту) в 2008 г. 4,4, а в 2011 г. – 5,3. В Украине за период времени с 2004 по 2011 г. г. заболеваемость раком ЩЖ ежегодно возрастала в среднем на 5,9% [1], а за один год с 2010 по 2011 г. г. был отмечен рост на 15% (с 6,0 до 6,9 на 100 тыс. населения, по укр. стандарту) [2].

В структуре раков ЩЖ особенно высокий рост заболеваемости отмечается за счет папиллярных микрокарцином ЩЖ (ПМЩЖ) – папиллярных раков ЩЖ до 1 см в наибольшем размере [6], которые стали составлять до 61,48% от оперированных раков ЩЖ.

Таким образом, микрокарциномы становятся наиболее часто встречающимися злокачественными опухолями ЩЖ, являясь важнейшей проблемой клинической эндокринологии. До сих пор продолжает быть актуальным исследование характера течения микрокарцином ЩЖ. Остаются нерешенными вопросы объема хирургического лечения и необходимость терапии радиоактивным йодом. Причиной отсутствия единого мнения, а порой и вовсе противоположные выводы о характере течения микрокарцином, является их неоднородность. Необходимость поиска четких диагностических

прогностических критериев течения заболевания определяет актуальность настоящей работы. Нами будут изложены результаты исследования клинико-морфологических особенностей ПМЩЖ.

**Цель исследования** – выявление диагностических признаков метастазирования и агрессивного биологического поведения ПМЩЖ.

**Объект и методы исследования.** Материалом исследования были гистологические препараты ПМЩЖ (папиллярных раков ЩЖ до 1 см в наибольшем размере) с удаленными регионарными лимфатическими узлами 181 больного (22 мужчин и 159 женщин в возрасте от 15 до 81 года), оперированных больных на протяжении 2005-2013 г. г. Возраст на момент установления диагноза ПМЩЖ был от 15 до 81 года (средний возраст 48 лет). ПМЩЖ диагностированы как папиллярные раки до 1 см в наибольшем размере, согласно гистологической классификации ВООЗ опухолей ЩЖ. ПМЩЖ были распределены на две группы исследования: 1-я – метастазирующие – микрокарциномы с обнаруженными метастазами в лимфатических узлах шеи и 2-я группа – неметастазирующие – микрокарциномы без метастазов в исследованных лимфатических узлах шеи. Были рассмотрены основные клинико-морфологические признаки ПМЩЖ обеих групп. Полученные результаты обработаны статистическими методами. Для оценки значимости полученных данных использовался критерий дисперсного анализа t Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** Подавляющее большинство пациентов с ПМЩЖ находилось в трудоспособном возрасте. Пик заболеваемости пришелся на возраст 40-59 лет. Среди оперированных больных в обеих группах преобладали женщины. Отношение женщин к мужчинам было – 7:1. Средний размер ПМЩЖ составил 0,55 см. В нашем материале 19,3% (35/181) ПМЩЖ были метастазирующими. В 31% (56/181) случаев ПМЩЖ имели многофокусный рост. Экстраорганный инвазия наблюдалась в 27,7% (50/181) случаев.

**Сравнительная характеристика ПМЩЖ 1-й и 2-й группы исследования**

Признак	ПМЩЖ (181 случаев)	ПМЩЖ с метастазами в л/узлы шеи (35 случаев)		ПМЩЖ без метастазов в л/узлы шеи (146 случаев)		Достоверность P < 0.05
	Абс. (%)	Абс.	P ± m, %	Абс.	P ± m, %	
<b>Возраст</b> < 45 лет средний (лет)	58/181 48	16 44	45,7 ± 8,4	42 50	28,7 ± 3,7	P = 0.08
<b>Пол</b> мужчины женщины	22/181 159/181	7 28	20,0 ± 6,7 80,0 ± 6,7	15 131	10,2 ± 2,5 89,7 ± 2,5	P = 0.17
<b>Размер (для 125 унифокальных)</b> 1-3 мм	16/125	21 4	19,0 ± 8,8	104 12	11,5 ± 3,1	P > 0.3
4-6 мм	55/125	7	33 ± 7,9	48	46 ± 4,1	P > 0.3
7-9 мм	54/125	10	48 ± 8,4	44	42 ± 4,0	P > 0.3
Многофокусный рост	56/181	14	40,0 ± 8,2	42	28,7 ± 3,7	P = 0.2
контралатеральный	32/181	8	22,8 ± 7,1	24	16,4 ± 3,0	P > 0.3
<b>Гистотип</b> -папиллярный	28/181	3	8,5 ± 4,7	25	17,1 ± 3,1	P = 0.12
- папиллярно-фолликулярный	34/181	15	42,8 ± 5,9	69	47,2 ± 4,1	P > 0.3
- фолликулярная	34/181	2	5,7 ± 5,9	32	21,9 ± 3,4	P = 0.01
- с трабекулярно-солидными участками	35/181	15	42,8 ± 8,3	20	13,6 ± 2,8	P = 0.001
Признаки инвазии	158/181	35	100 ± 0	123	84,2 ± 3,0	P < 0.001
Экстраорганный инвазия	50/181	18	51,4 ± 8,4	31	21,2 ± 3,3	P = 0.001
Инкапсулированные	28/181	3	8,6 ± 4,7	25	17,1 ± 3,1	P = 0.17
<b>Сочетанная тиреопатология</b> – АИТ	107/181 30/181	18 4	51,4 ± 8,4 11,5 ± 5,3	89 26	60,9 ± 4,0 17,8 ± 3,1	P = 0.3 P = 0.3
- МУЗ	34/181	6	17,1 ± 6,3	28	19,1 ± 3,2	P > 0.3
- ДТЗ	1/181	0	0	1	0,6 ± 0,6	P = 0.3
- аденома	22/181	5	14,2 ± 5,9	17	11,6 ± 0,8	P > 0.3
- аденома + АИТ	2/181	0	0	2	1,4 ± 1,0	P > 0.3
- АИТ + МУЗ	18/181	3	8,5 ± 4,7	15	10,2 ± 2,5	P > 0.3

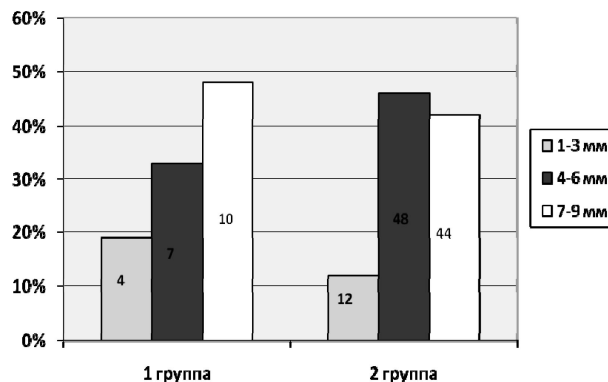
опухоли (P > 0.3), возрастом пациентов (P = 0.08), наличием мультифокального роста (P = 0.2), сочетанной тиреопатологии (P = 0.3), наличия опухолевой капсулы (P = 0.17). Однако, прослеживаются следующие тенденции: в группе метастазирующих ПМЩЖ больший процент лиц молодого возраста, пациентов мужского пола, микрокарцином с мультифокальным ростом (табл.). Так у лиц моложе 45 лет метастазы были выявлены в 27,5% (16/58). У больных в возрасте 45 лет и старше – в 15,4% (19/123). Два пациента с наибольшим количеством метастазов – числом 19 и 13 – были женщины 38 и 35 лет. Возраст пациентки с 10 очагами микрокарцином и метастазами в 8 л/узлов шеи был 31 год.

При сравнении унифокальных микрокарцином размерами 1-3 мм, 4-6 мм и 7-9 мм выявлено, что чаще метастазируют наименьшие раки размерами 1-3 мм – в 25% (4/16), размерами 3-6 мм – в 12,7% (7/55) и размерами 6-9 мм – в 18,5% (10/54). Соответственно процент метастазирующих ПМЩЖ размерами 0,1-0,3 см оказался больше, чем процент неметастазирующих опухолей того же размера (рис.). Также несколько большим оказался процент метастазирующих, чем неметастазирующих ПМЩЖ размерами 0,7-0,9 см.

Инвазия опухоли в окружающую ее ткань ЩЖ – в 87% (87/181) случаев.

В таблице показана клиничко-морфологическая характеристика ПМЩЖ, а также корреляционная зависимость наличия определенного клиничко-морфологического признака и метастатической активности. Выявлена корреляционная зависимость метастазирования ПМЩЖ и наличия следующих морфологических признаков: инвазии в ткань ЩЖ (P < 0.001), экстраорганный инвазии (P = 0.001), наличия участков трабекулярного или солидного строения паренхиматозного компонента (P = 0.001). Неметастазирующим ПМЩЖ присущ фолликулярный вариант строения (P = 0.01).

Не было выявлено корреляционной зависимости между метастазированием ПМЩЖ и размерами



**Рис. Распределение унифокальных метастазирующих и неметастазирующих ПМЩЖ в зависимости от их размеров.**

Не було виявлено кореляційної залежності між метастазуванням ПМЩЖ і мультифокальним ростом. У двох больних з найбільшим кількістю (19 і 13) метастазів в л/узлы шиї ПМЩЖ були в формі одного вузла. Сочетанная тиреопатологія, в том числі аутоімунний тиреоїдит, не корелює з метастатичною активністю опухолей ( $P = \text{и} > 0,3$ ).

### Выводи.

1. Розмір папілярних мікрокарцином (папілярних раків ЩЖ до 1 см в найбільшій розмірі) не впливає на частоту метастазування.

2. Метастазування ПМЩЖ корелює з наступними морфологічними ознаками: наявність інвазії в тканину ЩЖ ( $P < 0.001$ ), екстраорганної інвазії ( $P = 0.001$ ), трабекулярно-солідних ділянок будови паренхіми ( $P = 0.001$ ). Для неметастазуючих ПМЩЖ характерні фолликулярні варіанти будови ( $P = 0.01$ ).

3. Такі клініко-морфологічні ознаки як: стать, вік пацієнтів, мультифокальний

рост, петрифікація, наявність опухолової капсули і сочетанної тиреопатології не є достовірно значимими діагностичними ознаками, характерними для метастазуючих папілярних мікрокарцином.

### Перспективи дальніших досліджень.

Розглянуті основні клініко-морфологічні ознаки ПМЩЖ не здатні повністю охарактеризувати їх агресивний потенціал. В цій зв'язі діагностика повинна включати більш повну оцінку морфології мікрокарцином. Перспективним є виявлення діагностичних ознак метастазування і агресивного біологічного поведіння ПМЩЖ з використанням імуногістохімічних методів, дослідження стромального компонента, особливостей васкуляризації, імунної реакції на опухоловий ріст, дозволяють встановити структурно-функціональні особливості опухолових клітин і їх мікроокруження.

## Литература

1. Гулак Л. О. Захворюваність населення України на злоякісні новоутворення – результати 21-річного моніторингу (1976-1996) / Л. О. Гулак, З. П. Федоренко, Є. Л. Горох [та ін.] // Український національний канцер-реєстр. – Київ, 2004. – 37 с.
2. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2004–2012 [Текст] / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох [та ін.] // Бюл. Національного канцер-реєстру України. – 2006-2012. – Т. 7-13. Код доступу <http://users.i.kiev.ua/~ucr/>.
3. Cancer statistic in Japan – 2013. Код доступу [http://ganjoho.jp/pro/statistics/en/backnumber/2013\\_en.html](http://ganjoho.jp/pro/statistics/en/backnumber/2013_en.html).
4. Jortay A. Value of echography and fine needle biopsy for diagnosis of thyroid nodules / A. Jortay, M. Fonteyn, D. Ardichvili // Acta Chir. Belg. – 1988. – Vol. 88, №5. – P. 336-345.
5. Leonard W. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure? Review / W. Leonard // Hormones. – 2010. – Vol. 9, №2. – P. 103-108.
6. Lloyd R. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs / R. Lloyd, R. De Lellis, P. Heitz, C. Eng. – Lyon, France : IARC Press International Agency for Research on Cancer, 2004. – 320 p.
7. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011 // Natl. Cancer Inst., 2013. Код доступу [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/results\\_merged/sect\\_26\\_thyroid.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/sect_26_thyroid.pdf).

УДК 616.441-006.6:[091.8+071]

## ОСНОВНІ МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ МЕТАСТАЗУЮЧИХ ПАПІЛЯРНИХ МІКРОКАРЦИНОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Івахно І. В.

**Резюме.** Метою дослідження було виділення основних клініко-морфологічних характеристик папілярних мікрокарцином щитоподібної залози (ЩЗ) як діагностичного критерія метастазування.

Досліджено основні клініко-морфологічні ознаки 181 випадка папілярних мікрокарцином ЩЗ з лімфатичними вузлами шиї. Виявлено, що метастазування виявляється в 19,3% (35/181), з них в іпсилатеральну групу – 45,7% (16/35), в центральну групу – 54,2% (19/35). Багатофокусне зростання – в 30,9% (56/181), екстраорганна інвазія – в 27,6% (50/181). Для метастазуючих ПМЩЖ, в порівнянні з неметастазуючими, характерні: трабекулярно-солідна будова паренхіматозного компонента ( $p = 0,001$ ), наявність інвазії в тканину ЩЗ ( $p < 0,001$ ), екстраорганна інвазія ( $p = 0,001$ ). Розміри мікрокарцином не є значущою прогностичною діагностичною ознакою.

**Ключові слова:** папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози, морфологія, прогностичні морфологічні критерії.

УДК 616.441-006.6:[091.8+071]

### ОСНОВНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ ПАПИЛЛЯРНЫХ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ивахно И. В.

**Резюме.** Целью исследования было выделение основных клинико-морфологических характеристик папиллярных микрокарцином щитовидной железы (ЩЖ) как диагностического критерия метастазирования.

Исследованы основные клинико-морфологические признаки 181 случая папиллярных микрокарцином ЩЖ с удаленными лимфатическими узлами шеи. Выявлено, что метастазирование обнаруживается в 19,3% (35/181), из них в ипсилатеральную группу – 45,7% (16/35), в центральную группу – 54,2% (19/35). Многофокусный рост – в 30,9% (56/181), экстраорганный инвазия – 27,6% (50/181). Для метастазирующих ПМЩЖ, в сравнении с неметастазирующими, характерны: трабекулярно-солидное строение паренхиматозного компонента ( $p=0.001$ ), наличие инвазии в ткань ЩЖ ( $p<0.001$ ) и экстраорганный инвазии ( $p=0.001$ ). Размеры микрокарцином не являются значимыми прогностическими диагностическими признаками.

**Ключевые слова:** папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, морфология, прогностические морфологические критерии.

UDC 616.441-006.6:[091.8+071]

### Basic Morphological Characteristics of Metastasizing Papillary Thyroid Microcarcinomas

Ivakhno I. V.

**Abstract.** The authors detect morphologic peculiarities of the papillary thyroid microcarcinomas as diagnostic criterion of metastatic disease. The data for study was histological specimen for the papillary thyroid microcarcinomas (papillary thyroid cancer up to 1 cm in the biggest size, according WHO classification of tumors) with removed regional lymph nodes in 181 patients (22 men and 159 women at the age from 15 to 81 years old). The vast majority of patients with microcarcinomas are of working age. Incidence peaked at age 40-59 years. Among the operated patients in both groups were women. The ratio of women to men – 7:1. The average size of microcarcinomas was 0.55 cm.

Papillary thyroid microcarcinomas were divided into two groups: 1<sup>st</sup> – metastasizing – with metastasis in the lymph nodes and 2<sup>nd</sup> – non-metastasizing – without metastasis in cervical lymph nodes. In our material 19.3% (35/181) of the papillary thyroid microcarcinomas were metastasizing. Been identified that metastasizing presence in ipsilateral group of 45.7% (16/35) and in central group of 54.2% (19/35). In 31% (56/181) of the cases the papillary thyroid microcarcinomas had multicentric growth; contralateral growth of them – in 57.1% (32/56). Extraorganic invasion was observed in 27.7% (50/181) of the cases. Tumor-cells invasion into the tissue surrounding thyroid gland was observed in 87% (87/181) of the cases. Combined thyroid pathology was observed in 59.1% (107/181) of the cases and presented by autoimmune thyroiditis – in 16.5% (30/181), multinodular goiter – in 18.7% (34/181), Graves' disease – in 0.5% (1/181), adenoma – in 12.1% (22/181), autoimmune thyroiditis + multinodular goiter – in 9.9% (18/181), adenoma + autoimmune thyroiditis – in 1.1% (2/181). Hystotype of papillary thyroid microcarcinomas presented by classical papillary type – was observed in 15.4% (28/181) of the cases, papillary follicular type – in 46.4% (84/181), follicular type – in 18.7% (34/181) and type with trabecular or solid areas – in 19.3% (35/181) of the cases. Encapsulation was observed in 15.4% (28/181) of the cases.

One found the correlation dependence between the metastasis of the papillary thyroid microcarcinomas and the presence of the following morphological characters: invasion into the thyroid gland tissue ( $p<0.001$ ), extraorganic invasion ( $p=0.001$ ), the presence of areas of trabecular and solid structure of parenchymatous component ( $p=0.001$ ). Follicular variant of structure is peculiar for non-metastasing thyroid gland papillary microcarcinomas ( $P=0.01$ ).

For detection interdependence of the metastasation and size of papillary thyroid microcarcinomas were divided unifocal (125 cases) tumors in to 3 groups: 1-3 mm – 12.8% (16/125) of the cases, 4-6 mm – 44.0% (55/125) of the cases and 7-9 mm 43.2% (54/125) of the cases. Been identified that metastasizing presence in 1-2 mm group of 25% (4/16), in 4-6 mm group of 12,7% (7/55), in 7-9 mm group of 18,5% (10/54). Accordingly, the percentage of metastatic papillary thyroid microcarcinomas size of 0.1-0.3 cm was larger than the percentage of non-metastasing tumors of the same size. Also appeared what larger percentage of metastatic than non-metastasing microcarcinomas size of 0.7-0.9 cm. So been identified that size of papillary microcarcinomas does not influence the frequency of metastasis ( $p>0.3$ ).

There was no correlation dependence found out between the metastasis of the thyroid gland papillary microcarcinomas and tumor size ( $P>0.3$ ), age of patients ( $P=0.08$ ), multifocal growth ( $P=0.2$ ), encapsulation ( $P=0.17$ ) and presence of combined thyroid pathology ( $P=0.3$ ): autoimmune thyroiditis ( $P=0.3$ ), multinodular goiter ( $P>0.3$ ), Graves' disease ( $P=0.3$ ), adenoma ( $P=0.3$ ).

**Keywords:** papillary thyroid microcarcinoma, morphology, prognostic value of morphology.

Рецензент – проф. Рибаків С. Й.

Стаття надійшла 4. 09. 2014 р.