

## КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛЯРНОЇ МІКРОКАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ЛІМФОЦИТАРНИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Дінець А. В., Гульчій М. В., Фомін П. Д.<sup>1</sup>, Белан М. В., Гульчій М. М., Здорна В. В.<sup>2</sup>,  
Олійник О. Б., Цимбалюк С. М.

*Київський міський клінічний ендокринологічний центр;*

<sup>1</sup>*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ;*

<sup>2</sup>*Київська міська клінічна лікарня № 10*

Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози (ПМКЩ) є злоякісною диференційованою пухлиною менше 1 см в діаметрі згідно класифікації ВООЗ. Ця патологія складає 30–40 % випадків від всіх папілярних карцином щитоподібної залози (ЩЗ) [1]. Хронічний лімфоцитарний тиреоїдит (ХЛТ) — поширена патологія ЩЗ, що діагностується в 40–60 % випадків. Перша наукова робота стосовно ПМКЩ на фоні ХЛТ була опублікована Dailey et al. в 1955 році, проте дослідження асоціації цих двох патологічних станів тривають дотепер, демонструючи різну частоту поєднаної патології — від 0,3 до 40 % випадків [2]. Незважаючи, що стадія та екстратиреоїдне поширення ПМКЩ відіграють суттєвішу роль,

ніж наявність чи відсутність фоновий тиреоїдної патології, в багатьох дослідженнях було показано нижчу біологічну агресивність ПМКЩ та кращі показники виживаності пацієнтів з ПМКЩ на тлі іншої тиреоїдної патології [3–6]. Проте клініко-патоморфологічні особливості ПМКЩ на фоні ХЛТ, а також можливі відмінності хірургічної тактики при лікуванні данної патології залишаються малодослідженими.

Метою нашого дослідження було оцінити поширеність та визначити відмінності клініко-патоморфологічних параметрів папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для даного дослідження було ідентифіковано 909 випадків ПМКЩ серед пацієнтів, прооперованих з приводу папілярного раку ЩЗ протягом 2001–2011 рр. в Київському міському клінічному ендокринологічному центрі. Клініко-морфологічні показники когорти були отримані з архівних медичних карт стаціонарного хворого. При подальшому аналізі були виявлені випадки ПМКЩ у поєднанні з ХЛТ, а також визначена кон-

трольна група (ПМКЩ без супутньої тиреоїдної патології).

Статистичну обробку даних проведено за допомогою тестів Манна-Уїтні та  $\chi^2$ . Можливі асоціації між досліджуваними показниками були перевірені за допомогою однофакторного аналізу та мультифакторної логістичної регресії. Різниця між досліджуваними групами вважалась значущою при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед дослідженої когорти пацієнтів ( $n = 909$ ) нами були ідентифіковані 326 випадків ПМКЩ, що відповідали критеріям дослідження: 145 (16 %) випадків ПМКЩ на фоні ХЛТ (ПМКЩ/ХЛТ) та 181 випадок (20 %) ПМКЩ без супутньої тиреоїдної патології (ПМКЩ/БХЛТ).

Обсяг оперативного лікування був радикальним у більшості хворих: в групі ПМКЩ/БХЛТ — тотальна тиреоїдектомія у 98 % випадків, гемітиреоїдектомія в 3 випадках (2 %); в групі ПМКЩ/ХЛТ тотальна тиреоїдектомія виконана в 99 % випадків, субтотальна та гранично-субтотальна тиреоїдектомії — в 1 % (по одному випадку в кожній групі). Центральна дисекція шії була виконана в 100 % випадків в обох групах.

Абляція радіоактивним йодом призначалась при виконанні тотальної тиреоїдектомії, супресивна ТТГ терапія проводилась в усіх випадках. Обсяг оперативного та післяопераційного лікування визначався

з урахуванням рекомендацій МОЗ України, тиреоїдологічних асоціацій [7–9], за даними доказової медицини [10–12] та локальних протоколів Київського міського клінічного ендокринологічного центру [13–15]. Обсяг оперативного лікування, менший за тотальну тиреоїдектомію та центральну дисекцію, здійснювався хворим зі сприятливими клінічними характеристиками: розмір карциноми 0,5 см, мінімальні інвазивні характеристики ПМКЩ (в одному випадку — інкапсульована ПМКЩ, в решті — інвазія не поширювалась за межі капсули ЩЗ), а також відсутність мультифокального росту, ураження протилежної долі та метастазів в локорегіонарні лімфатичні вузли (ЛР-МЕТ). При клінічному спостереженні за цими пацієнтами рецидиву ПМКЩ зафіксовано не було.

Основні клініко-морфологічні параметри досліджуваної когорти наведено в табл. 1. В досліджуваних групах переважали жінки: в групі ПМКЩ/БХЛТ —

Т а б л и ц я 1

**Клініко-патоморфологічні параметри папілярної мікрокарциноми цитоподібної залози (n, %)**

Показник	Група хворих		P
	ПМКЩ/ХЛТ (n = 145)	ПМКЩ/БХЛТ (n = 181)	
Жінки	140 (97 %)	149 (82 %)	
Чоловіки	5 (3 %)	32 (18 %)	
Вік на момент діагнозу, роки, середнє (діапазон)	49 (18–81)	44 (18–77)	< 0,001
Розмір карциноми, см, середнє (діапазон)	0,7 (0,3–1)	0,8 (0,3–1)	0,039
Інкапсуляція карциноми	13 (9 %)	11 (6 %)	
Інвазія в паренхіму ЩЗ	127 (88 %)	168 (93 %)	
Інвазія в лімфатичні судини ЩЗ	34 (24 %)	82 (45 %)	< 0,001
Інвазія в капсулу ЩЗ	66 (45 %)	120 (66 %)	< 0,001
Інвазія в прекапсулярну клітковину ЩЗ	12 (8 %)	27 (15 %)	
Мультифокальність	16 (11 %)	28 (16 %)	
Локорегіональні метастази в лімфатичні вузли	10 (7 %)	40 (22 %)	< 0,001
Метастаз в протилежну долю	10 (7 %)	20 (11 %)	

82 %, в групі ПМКЩ/ХЛТ 97 %. Середній вік хворих на момент операції в групі ПМКЩ/ХЛТ був 49 років, в групі ПМКЩ/бХЛТ — 44 роки ( $p < 0,01$ ).

Середній розмір карциноми у хворих групи ПМКЩ/бХЛТ дорівнював 0,8 см, в групі ПМКЩ/ХЛТ — 0,7 см. Частота інвазії ПМКЩ в лімфатичні судини ЩЗ була вищою в групі ПМКЩ/бХЛТ (45 %), ніж в групі ПМКЩ/ХЛТ (24 %), як і інвазія ПМКЩ в капсулу ЩЗ (66 % в групі ПМКЩ/бХЛТ, 45 % в групі ПМКЩ/ХЛТ). Локорегіонарні метастази в лімфатичні вузли ший були частішими при ПМКЩ/бХЛТ (22 %), ніж в ПМКЩ/ХЛТ (7 %) ( $p < 0,05$ ). Аналіз інших клініко-морфологічних параметрів не виявив статистично значущих розбіжностей між досліджуваними групами (див. табл. 1).

Однофакторний аналіз та мультифакторна логістична регресія були застосовані для визначення можливої асоціації між інвазивними характеристиками ПМКЩ та ХЛТ як фонової патології (табл. 2). При однофакторному аналізі даних ми виявили статистично значуще підвищення співвідношення шансів (СШ) в ПМКЩ/бХЛТ щодо виникнення інвазії в капсулу ЩЗ (СШ 2,3), лімфатичні судини ЩЗ (СШ 2,7), а також ЛР-МЕТ (СШ 3,9). Мультифакторна логістична регресія показала, що ПМКЩ/бХЛТ залишається значущим предиктором лише ЛР-МЕТ (СШ 2,7). Аналіз інших параметрів не виявив значущих розбіжностей між досліджуваними групами.

В нашому дослідженні ми представили відносно велику когорту пацієнтів, проопе-

рованих з приводу ПМКЩ на фоні ХЛТ. Визначення та порівняння клініко-морфологічних характеристик в досліджуваних групах виявило відмінності, які вказують на більш сприятливий клінічний перебіг ПМКЩ на тлі ХЛТ [3]. І хоча ПМКЩ/ХЛТ діагностувалась переважно у пацієнтів віком понад 45 років, що є несприятливим чинником, більшість інших клініко-морфологічних параметрів достовірно частіше спостерігались в ПМКЩ/бХЛТ. Це, зокрема, розмір карциноми, середній показник якого в групі ПМКЩ/ХЛТ був на 1 мм менший за аналогічний показник в групі ПМКЩ/бХЛТ. Інші автори [16] визначають розмір ПМКЩ понад 7 мм як межу агресивності, що має зв'язок з гіршим прогнозом мікрокарциноми. Незважаючи на те, що середній розмір ПМКЩ/ХЛТ впритул наближається до цієї межі, достовірно її перевищують ПМКЩ/бХЛТ, що також вказує на більшу агресивність.

При порівнянні інвазивних характеристик ПМКЩ ми виявили, що ураження капсули ЩЗ було на 21 % більшим в групі ПМКЩ/бХЛТ, що проявилось тенденцією до підвищеного ризику подальшого екстратиреоїдного поширення ПМКЩ/бХЛТ в прекапсулярну клітковину ЩЗ, що також було більш вираженим в групі ПМКЩ/бХЛТ в порівнянні з групою ПМКЩ/ХЛТ, проте без достовірної різниці, що узгоджується з даними літератури [17, 18].

Подальший аналіз виявив, що частота інвазії в лімфатичні судини ЩЗ була вдвічі вищою в групі ПМКЩ/бХЛТ. Слід врахову-

Т а б л и ц я 2

## Інвазивні характеристики ПМКЩ/бХЛТ

Показник	Однофакторний аналіз		Мультифакторний аналіз	
	СШ (95 % ДІ)	p	СШ (95 % ДІ)	p
Розмір карциноми $\leq 0,7$ см	1,5 (1–2,3)	0,083	0,9 (0,5–1,4)	
Інвазія в капсулу	2,3 (1,5–3,7)	$< 0,001$	0,7 (0,4–1,2)	
Інвазія в лімфатичні судини	2,7 (1,7–4,4)	$< 0,001$	0,6 (0,3–1)	
Локорегіонарні метастази	3,9 (1,8–8)	$< 0,001$	2,7 (1,2–5,9)	0,014

П р и м і т к а. СШ — співвідношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

вати, що ураження лімфатичних судин підвищує ризик ЛР-МЕТ, оскільки метастазування ПМКЩ відбувається переважно лімфогенним шляхом. В нашому дослідженні встановлено втричі нижчий рівень ЛР-МЕТ при ПМКЩ/ХЛТ, що свідчить про меншу біологічну агресивність ПМКЩ та більш сприятливий прогноз для пацієнтів, що також узгоджується з результатами інших досліджень [19].

Для з'ясування можливості асоціації ПМКЩ/бХЛТ та перелічених вище пара-

метрів нами був проведений однофакторний аналіз. Отримані данні свідчать, що ПМКЩ/бХЛТ є предиктором інвазії в лімфатичні судини та капсулу ЩЗ, а також ЛР-МЕТ, що теж є ознакою несприятливого перебігу ПМКЩ/бХЛТ. Частково ці данні знайшли підтвердження при проведенні мультифакторної логістичної регресії, результати якої показали, що ПМКЩ/бХЛТ є незалежним предиктором ЛР-МЕТ [17, 20].

## ВИСНОВКИ

1. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози у поєднанні з хронічним лімфоцитарним тиреоїдитом демонструє нижчу біологічну агресивність, ніж без супутньої патології. Про це свідчать менший розмір карциноми, менша частота інвазії в лімфатичні судини та капсулу щитоподібної залози, а також локорегіонарні метастази в лімфатичні вузли ший.
2. Наявність хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту може бути сприятливим прогностичним чинником для пацієнтів з папілярною мікрокарциномою щитоподібної залози.

## 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. *Kim, H. S.* Features of papillary thyroid microcarcinoma in the presence and absence of lymphocytic thyroiditis [Text] / H. S. Kim, Y. J. Choi, J. S. Yun // *Endocrinol. Pathol.* — 2010. — Vol. 21. № 3. — P. 149–153.
3. Аутоимунный тиреоидит и рак щитовидной железы: клинико-морфологические аспекты сочетанной патологии [Текст] / Н. В. Гульчій, И. Л. Автисьян, А. О. Яровой [та ін.] // *Укр. мед. часопис.* — 2001. — Т. 23. № 3. — С. 84–87.
4. Особливості раку щитоподібної залози на тлі іншої тиреоїдної патології [Текст] / М. В. Гульчій, О. Б. Олійник, А. В. Сташук [та ін.] // *Ендокринологія.* — 2001. — № 6. — С. 75.
5. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози на фоні фолікулярної аденоми: клінічне значення поєднаної патології [Текст] / А. В. Дінець, М. В. Гульчій, С. М. Цимбалюк [та ін.] // *Пробл. ендокринн. патол.* — 2012. — № 2. — С. 20–25.
6. Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса [Текст] / А. В. Дінець, П. Д. Фомін, М. В. Гульчій [та ін.] // *Укр. мед. часопис.* — 2012. — Т. 89, № 3. — С. 136–138.
7. 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. 11, № 19 — P. 1167–1214.
8. 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. (Paris).* — 2011. — Vol. 72, № 4. — P. 251–281.
9. *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, № 2. — P. 225–226.
10. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection [Text] / N. Wada, Q. Y. Duh, K. Sugino [et al.] // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237, № 3. — P. 399–407.
11. Proteomic profiling of follicular and papillary thyroid tumors [Text] / A. Sofiadis, S. Becker, U. Hellman [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 166, № 4. — P. 657–667.
12. Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? [Text] / M. Dietlein, W. A. Luyken, H. Schicha [et al.] // *Nucl Med Commun.* — 2005. — Vol. 26, № 1. — P. 3–8.

13. Гульчий, Н. В. Особенности гормональной терапии после операций по поводу рака щитовидной железы [Текст] / Н. В. Гульчий, А. В. Дінець // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2012. — № 1. — С. 98–105.
14. Интраоперационная диагностика патологии щитовидной железы: шестилетний опыт специализированной клиники [Текст] / И. Л. Аветисьян, А. А. Самойлов, Н. В. Гульчий [та ін.] // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 4. — С. 125–131.
15. Нові підходи до лікування раку щитоподібної залози з інвазією в трахею: використання крихірургічних методик [Текст] / М. В. Гульчий, Ю. І. Караченцев, О. Б. Олійник [та ін.] // Пробл. ендокринн. патол. — 2010. — № 4. — С. 18–25.
16. 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, № 2. — P. 318–323.
17. 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, № 6. — P. 1214–1221.
18. 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, № 7. — P. 707–716.
19. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections [Text] / Y. K. So, Y. I. Son, S. D. Hong [et al.] // Surgery. — 2010. — Vol. 148, № 3. — P. 526–531.
20. 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, № 6. — P. 980–987.

### КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛЯРНОЇ МІКРОКАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ЛІМФОЦИТАРНИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Дінець А. В., Гульчий М. В., Фомін П. Д.<sup>1</sup>, Белан М. В., Гульчий М. М., Здорна В. В.<sup>2</sup>,  
Олійник О. Б., Цимбалюк С. М.

*Київський міський клінічний ендокринологічний центр;*

<sup>1</sup> *Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ;*

<sup>2</sup> *Київська міська клінічна лікарня № 10*

Проаналізовано та визначено відмінності клініко-патоморфологічних параметрів папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози (ПМКЩ) на тлі хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту (ХЛТ). Показано, що ПМКЩ у поєднанні з ХЛТ демонструє нижчу біологічну агресивність, ніж ПМКЩ без супутньої патології. Про це свідчать менший розмір карциноми, менша частота інвазії в лімфатичні судини та капсулу щитоподібної залози, а також локорегіонарні метастази в лімфатичні вузли ший. Наявність ХЛТ може бути сприятливим прогностичним чинником для пацієнтів з ПМКЩ.

**К л ю ч о в і с л о в а:** папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози, хронічний лімфоцитарний тиреоїдит, поєднана патологія, клініко-патоморфологічні параметри.

## КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛЯРНОЙ МИКРОКАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Динец А. В., Гульчий Н. В., Фомин П. Д.<sup>1</sup>, Белан М. В., Гульчий М. Н., Здорная В. В.<sup>2</sup>, Олейник А. Б., Цимбалюк С. Н.

*Киевский городской клинический эндокринологический центр;*

<sup>1</sup>*Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев;*

<sup>2</sup>*Киевская городская клиническая больница № 10*

Определены и проанализированы отличия клинико-патоморфологических параметров папиллярной микрокарциномы щитовидной железы (ПМКЩ) на фоне хронического лимфоцитарного тиреоидита (ХЛТ). Показано, что ПМКЩ на фоне ХЛТ демонстрирует более низкий уровень биологической агрессивности, чем ПМКЩ без сопутствующей патологии. Об этом свидетельствуют меньший размер карциномы, меньшая частота инвазии в лимфатические сосуды и капсулу щитовидной железы, а также локорегионарных метастазов в лимфатические лимфоузлы шеи. Наличие ХЛТ может быть позитивным прогностическим критерием для пациентов с ПМКЩ.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, хронический лимфоцитарный тиреоидит, сочетанная патология, клинико-патоморфологические параметры.

## CLINICO-PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA ACCOMPANIED BY CHRONIC LYMPHOCYTIC THYROIDITIS

A. V. Dinets, M. V. Hulchiy, P. D. Fomin<sup>1</sup>, M. V. Belan, M. M. Hulchiy, V. V. Zdorna<sup>2</sup>, O. B. Olynyk, S. M. Tsymbalyuk

*Kyiv City Teaching Endocrinological Center, Kyiv;*

<sup>1</sup>*O. O. Bohomolets National Medical University;*

<sup>2</sup>*Kyiv City Teaching Hospital № 10*

It was analyzed and identified clinico-pathomorphological features of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) concurrent with chronic lymphocytic thyroiditis (CLT). We found PTMC associated with CLT to have smaller size of carcinoma, significantly lower invasion to lymphatic vessels and capsule of thyroid gland as well as lower rate of metastases to local lymphonodules. Our results lead to conclusion that PTMC associated with CLT has lower level of biological aggressiveness. From these data we also hypothesize that CLT with may serve as a positive prognostic factor for patients with PTMC.

**Key words:** papillary microcarcinoma, chronic lymphocytic thyroiditis, comorbid pathology, clinico-pathomorphological features.