

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЮ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ТИРЕОЇДНОЮ КАРЦИНОМОЮ

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЮ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ТИРЕОЇДНОЮ КАРЦИНОМОЮ – Проведено порівняльний аналіз моно- та мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином. Усього проаналізовано 2904 хворих на рак щитоподібної залози, з них 693 із мультифокальною і 2211 з монофокальною карциномою. У результаті проведеного аналізу встановлено, що у пацієнтів із мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою, порівняно з хворими на монофокальну високодиференційовану карциному, значно рідше зустрічається фолікулярний тип пухлини. У них частіше реєструються неінкапсульовані пухлинні утворення та множинні первинні вогнища в щитоподібній залозі, а також відмічаються рецидиви хвороби, що зумовлювало частіші проведення повторних операційних втручань.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ ВИСОКОДИФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТИРЕОИДНОЙ КАРЦИНОМОЙ – Проведен сравнительный анализ моно- и мультифокальных высокодифференцированных трудных карцином. Всего проанализировано 2904 больных раком щитовидной железы, из них 693 мультифокальной и 2211 монофокальной карциномой. В результате проведенного анализа установлено, что у пациентов с мультифокальной высокодифференцированной тиреоидной карциномой, по сравнению с больными монофокальной высокодифференцированной карциномой, значительно реже встречается фолликулярный тип опухоли. В них чаще регистрируются неинкапсулярные опухолевые образования и множественные первичные очаги в щитовидной железе, а также отмечаются рецидивы болезни, что приводило чаще к повторным оперативным вмешательствам.

CLINICAL FEATURES OF ILLNESS COURSE IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL HIGHLY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA – A comparative analysis of mono- and multifocal highly differentiated thyroid carcinomas. Total were analyzed 2904 patients with thyroid cancer, of which 693 patients with multifocal carcinoma, and 2.211 patients with mono focal carcinoma. The analysis found that patients with multifocal highly differentiated thyroidin carcinoma compared with patients with monofokalnu highly differentiated carcinoma is much less common follicular type of tumor, they often recorded unincapsulated tumor formation in the thyroid gland and multiple primary focus in the thyroid gland, they often relapses were recorded disease, more frequent indication of repeat surgeries.

Ключові слова: щитоподібна залоза; монофокальна карцинома; мультифокальна карцинома; пухлина.

Ключевые слова: щитовидная железа; монофокальная карцинома; мультифокальная карцинома; опухоль.

Key words: thyroid gland; monofokalna carcinoma; carcinoma multifocal tumor.

ВСТУП Клінічні особливості перебігу будь-якої хвороби є визначальними при виборі тактики їх лікування та подальшого спостереження за ними. Останнім часом значну увагу ендокринологічних хірургів привертають дослідження різних аспектів мультифокального раку щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема клініко-патогістологічних особливостей його перебігу.

Результати цих досліджень показали, що при мультифокальному раку щитоподібної залози частіше, ніж при монофокальному, відмічаються агресивність пухлин [1–3], метастази в лімфатичні вузли [4–6], менші шанси на одуження [7], рецидиви пухлин [8, 9], частіше розміщення пухлин у двох частках ЩЗ [10] тощо.

І все ж експерти Консенсусу з мультифокальної папілярної тиреоїдної карциноми, який відбувся в 2013 р., на основі вивчення даних наукової літератури щодо проблем мультифокальних карцином 111 провідних фахівців прийшли до висновку, що багато питань клініко-патологічних особливостей перебігу мультифокальної карциноми залишаються ще мало вивченими [11].

Зважаючи на це, метою роботи була порівняльна оцінка деяких досліджених нами клініко-патогістологічних показників у хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному для з'ясування особливостей їх перебігу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для порівняння клініко-патогістологічних показників між хворими на мульти- і монофокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному ми використали матеріали з історії хвороби стаціонарних хворих та протоколів патогістологічних досліджень. Під спостереженням перебувало 2904 хворих на рак щитоподібної залози, з них 693 із мультифокальною і 2211 з монофокальною карциномою. Ці хворі лікувались в ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Камісаренка НМАН України” упродовж 1999–2015 рр.

Порівнювали показники поділу хворих на мульти- і монофокальну карциному залежно від тих чи інших клініко-патогістологічних ознак. Достовірність різниці між порівняльними показниками визначали методом ксі-квадрату (χ^2) Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У таблиці 1 наведено дані про поділ спостережених хворих за морфологічними типами карциноми.

Проведене в нашому дослідженні порівняння головних гістологічних типів тиреоїдних карцином (папілярної та фолікулярної) переконливо довело, що саме папілярна карцинома достовірно частіше супроводжується багатофокусним ураженням, ніж фолікулярна (табл. 1). Подібні результати наводять й інші автори. Так, за даними А. С. Бурторіна та співавт., багатофокусний пухлинний ріст при

Таблиця 1. Поділ хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за типом карциноми

Тип карциноми	Карцинома				χ^2	p
	монофокальна		мультифокальна			
	абс.	%	абс.	%		
Папілярний рак	2062	93,2	689	99,4	40,30	<0,01
Фолікулярний рак	149	6,8	4	0,6		
Усього	2211	100,0	693	100,0	–	–

папілярному РЩЗ виявлено у 75,8 % хворих, тоді як пацієнтів із мультифокальним фолікулярним РЩЗ було 21,7 % [12]. Разом з тим, деякі дослідження не виявляють різниці мультифокального ураження папілярного та фолікулярного РЩЗ. Так, у дослідженні німецьких авторів, цілеспрямовано присвяченому порівняльному аналізу папілярних та фолікулярних карцином, зазначено, що мультифокальний характер тиреоїдної карциноми було зафіксовано у 92 пацієнтів із папілярною (10,5 %) та у 51 з фолікулярною (14,5 %) [13]. Тобто з невеликою, але перевагою, мультифокальність виявилась більш характерною для фолікулярної карциноми, але ця розбіжність достовірно не впливала на прогноз, зокрема на одужання пацієнтів. Варто зауважити, що загальна кількість хворих у цьому дослідженні була достатньо великою (875 пацієнтів із папілярною та 350 з фолікулярною тиреоїдною карциномою). Але автори наголошують, що в їхньому ретроспективному аналізі не враховувались особливості гістологічної будови (підтипи) фолікулярних карцином, чому можливо отримані дані дисонують з думкою, що папілярні карциноми характеризуються більш частими випадками мультифокальності [14, 15].

У контексті порівняльної оцінки папілярних та фолікулярних тиреоїдних карцином треба наголосити, що загальноновизнаним наслідком Чорнобильської катастрофи було достовірне підвищення випадків саме папілярних карцином щитоподібної залози. Фолікулярні карциноми не зазнали таких суттєвих змін і тому їх зв'язок із радіаційним фактором залишається в межах дискусії [16–19].

Порівняльні дані про кількість пухлинних утворень в ЩЗ у хворих на моно- та мультифокальну карциному, залежно від їх інкапсульованості, представлені в таблиці 2.

Важливою морфологічною характеристикою тиреоїдних карцином є наявність інкапсульованості (чи неінкапсульованості) пухлин, що однак пов'язується з більш агресивним перебігом [16, 20–22]. За отриманими даними (табл. 2), випадки неінкапсульованих пухлин були наявні достовірно частіше серед мультифокальних тиреоїдних карцином (386 пацієнтів, що складає 55,7 %) проти 834, що становить 37,7 % при монофокальному ураженні. Ці дані також отримані вперше на когорті мешканців України і співпадають з висновками інших дослідників [20]. Разом з тим, є дослідники, які на підставі отриманих даних наголошують, що ознака інкапсульованості пухлини не має кореляції з мультифокальністю [23].

Висловлюється погляд, згідно з яким нема достовірної різниці за наявністю капсули метастазуючих та неметастазуючих тиреоїдних карцином з розміром до 1 см, тоді як для більших вона є, причому також з інвазією в тканину залози, екстратиреоїдною інвазією та трабекулярно-солідними ділянками [20]. Дані, отримані нами, дозволяють стверджувати, що у нашій когорті мешканців України мультифокальність однозначно пов'язана з достовірно більшим відсотком неінкапсульованих пухлин.

Про множинність первинних вогнищ у ЩЗ за даними УЗД у порівняльних хворих свідчать дані з таблиці 3.

Ознака множинності ураження більш важлива для первинної оцінки клінічної ситуації та може бути аргументом на користь хірургічного лікування та визначення обсягу втручання. Але, дотримуючись послідовності в проведенні всебічного порівняльного аналізу моно- та мультифокальних карцином, ми провели таку оцінку щодо множинності вогнищ у щитоподібній залозі (табл. 3). При монофокальних карциномах відсоток множинності вогнищ склав 29,9 %. Тобто приблизно у третини пацієнтів на доопераційному етапі виявляється декілька вогнищ, лише в одному з яких при гістологічному дослідженні є карцинома. Разом з тим, у 47,5 % (тобто близько половини) випадків наявності мультифокальної карциноми за клінічними доопераційними даними (перш за все УЗД) виявляється лише один патологічний осередок у тканині залози. Це свідчить про значну частину невеликих вогнищ мультифокусного росту. Звичайно, різниця за множинністю ураження між моно- та мультифокальними карциномами достовірна. За даними М. Сопко, відносний ризик мультифокальної папілярної карциноми в обох частках ЩЗ мав місце в 10 разів частіше, ніж у пацієнтів з монофокальним раком [25]. Інші автори також вказують на перевагу мультифокального ураження при наявності множинних макроскопічних вогнищ [10, 26].

Про частоту рецидивів у порівняльних хворих свідчать дані про повторні операції у них. Як часто здійснювались повторні операції у порівняльних груп хворих показано в таблиці 4.

Як свідчать дані, представлені в таблиці 4, у переважній більшості порівняльних груп хворих (більше 90 % осіб) повторних операцій не було. Але достовірно ($p < 0,05$) можна стверджувати, що по одній та по дві повторні операції було більше виконано серед хворих на мультифокальну карциному: разом у 6,5 % проти 4,6 % осіб серед пацієнтів із монофокальною карциномою.

Таблиця 2. Поділ хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за різновидністю пухлин в ЩЗ

Різновидність пухлин	Карцинома				χ^2	p
	монофокальна		мультифокальна			
	абс.	%	абс.	%		
Неінкапсульовані	834	37,7	386	55,7	72,75	<0,01
Інкапсульовані	1377	62,3	307	44,3		
Усього	2211	100,0	693	100,0	–	–

Таблиця 3. Поділ хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за множинністю первинних вогнищ у щитоподібну залозу за даними УЗД

Вогнища в ЩЗ	Карцинома				χ^2	p
	монофокальна		мультифокальна			
	абс.	%	абс.	%		
Одиничні	1550	70,1	329	47,5	118,27	<0,01
Множинні	661	29,9	364	52,5		
Усього	2211	100,0	693	100,0	–	–

Таблиця 4. Поділ хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за кількістю повторних операцій

Кількість операцій	Карцинома				χ ²	P
	монофокальна		мультифокальна			
	абс.	%	абс.	%		
0	2110	95,4	648	93,5	4,24	<0,05
1	86	3,9	38	5,5		
2 і більше	15	0,7	7	1,0		
Усього	2211	100,0	693	100,0	–	–

ВИСНОВКИ Встановлено, що у хворих на мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному, порівняно з пацієнтами із монофокальною високодиференційованою карциномою, значно рідше зустрічається фолікулярний тип пухлини, у них частіше реєструється неінкапсульовані пухлинні утворення в ЩЗ та множинні первинні вогнища в ЩЗ, у них частіше відмічались рецидиви хвороби, що зумовлювало частіше проведення повторних операційних втручань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Трошин В. П. Характеристика тиреоидных раков в регионе, пострадавшим от аварии на Чернобыльской АЭС (1986–2006 год) : автореф. дис. на соискание учен. степени д. мед. наук: 14.00.15 / В. П. Трошин. – СПб., 2009. – 40 с.
2. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer / N. Qu, L. Zhang, Q.-H. Ji [et al.] // *Bio. Med. Central Cancer*. – 2014 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: 16.01.2016 <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-914>.
3. Multifocal Papillary Thyroid Cancer Increases the Risk of Central Lymph Node Metastasis / Al Afif Ayham, A. Williams Blair, Rigby Mathew [et al.] // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25(9). – P. 1008–1012.
4. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma / X. Lin, S. D. Finkestein, B. Zhu, J. F. Silverman // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2000. – Vol. 41. – P. 195–203.
5. Thyroid cancer: papillary thyroid cancer: Patient Education Site // The American Association of Endocrine Surgeons [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://endocrinediseases.org/thyroid/cancer/papillary.shtml>
6. Differentiating between Aggressive and Favorable Multifocal Papillary Thyroid Carcinomas / Jung-Soo Pyo, Jin Hee Sohn, Guhyun Kang [et al.] // *Yonsei Medical Journal*. – 2015. – Vol. 56, No. 2. – P. 355–361 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2015.56.2.355>
7. S. Rubenfeld. Prognosis of patients with papillary or follicular thyroid cancer / Sheldon Rubenfeld // *ThyCa: Thyroid Cancer: Free Newsletter and Unformation Packet* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: 14.01.2016 <http://thyca.org/pap-fol/treatment/prog>.
8. W. D. Drucker Papillary Microcarcinoma of the Thyroid / W. D. Drucker, R. J. Robbins // *Practical Management of Thyroid Cancer* – pp. 371-389 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eknygos.ismuni.lt/spri-nger/373/Section%20IX/I%20Item.pdf>
9. Pediatric patients with multifocal papillary thyroid cancer have higher recurrence rates than adult patients: a retrospective analysis of a large pediatric thyroid cancer cohort over 33 years / Young Ah Leel, Hae Woon Jung, Hwa Young Kim [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: 19.02.2016 http://www.thyroidcancer.ca.org/userfiles/files/Lee_Pediatric_PTC_recurrence.pdf
10. Multifocal papillary thyroid carcinoma / Lin Lin, Zheng Xiang-qian, Liu Lei, Li Yi-gong et al. // *Chinese Journal of General Surgery*. – 2010. – Vol. 25, Issue 8. – P. 621–623.
11. Мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома. Консенсус Європейського общества ендокринних хирургів (Work shop “Surgery of Thyroid Cancer”, ESES, Berlin, Germani, May 23–25, 2013) : обзор литературы и собственные данные / А. Е. Коваленко, М. Ю. Болгов, П. П. Зинич, Н. Я. Кобринская // *Ендокринологія*. – Т. 20, № 4. – С. 721–734.
12. Ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування мнофокусного рака щитовидної залози. Сучасні аспекти

хірургічної ендокринології : матер. XII (XIV) Рос. симпоз. с междунар. участ. по хир. ендокринол., 21–23 октября, 2004, Ярославль / А. С. Буторин [и др.]. – Ярославль, 2004. – С. 49–51.

13. Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases / F. A. Verburg, U. Mäder, M. Luster, C. Reiners // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160(4). – P. 619–624. doi: 10.1530/EJE-08-0805. Epub 2009 Jan 21.

14. Mazzaferri E. L. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer / E. L. Mazzaferri, S. M. Jhiang // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 97. – P. 418–428.

15. Role of prophylactic central compartment lymph node dissection in clinically NO differentiated thyroid cancer patients: analysis of risk factors and review of modern trends / Giovanni Conzo, Ernesto Tartaglia, Nicola Avenia [et al.] // *World J. Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 149.

16. Thyroid Cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology / N. Tronko, T. Bogdanova, V. Saenko [et al.] // *Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM)*. – 2014. – 175 P.

17. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдних проект. III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скрінінгового обстеження учасників Проекту / В. А. Олійник, М. Д. Тронько, І. П. Пастер [та ін.] // *Ендокринологія*. – 2010. – № 1. – С. 4–19.

18. Тронько М. Д. Скрінінгове обстеження – вірогідний метод оцінки впливу Чернобыльської катастрофи на стан щитовидної залози у дітей та підлітків України / М. Д. Тронько // *Ендокринологія : наук.-практ. журн.* – 2006. – № 1. – С. 80–92.

19. Demidchik Y. E. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present / Y. E. Demidchik, V. A. Saenko, S. Yamashita // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 748–762. ISSN 1677-9487.

20. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma / S.-F. Kuo, T.-C. Chao, H.-Y. Chang, C. Hsueh // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2011. – Vol. 110. – № 8. – P. 511–517.

21. Тронько Н. Д. Рак щитовидної залози у дітей України (наслідки Чернобыльської катастрофи) / Н. Д. Тронько, Т. І. Богданова. – К. : Чернобыльинтеринформ, 1997. – 200 с.

22. Seith M. A. Excess Iodine from an unexpected source / M. Arum Seith, He Xuemei // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 380. – P. 424–426. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc0807580#t=article>

23. Contralateral papillary thyroid cancer: Does size matter? / C. Susan, M. D. Pitt, S. Rebecca Sippel [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197(3). – P. 342–347.

24. Ивахно И. В. Основные морфологические признаки метастазирующих папиллярных микрокарцином щитовидной железы / И. В. Ивахно // *Вестник проблем биологии и медицины*. – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 266–270.

25. Connor M. Analysis of focality in papillary thyroid microcarcinoma / M. Connor, C. Schmalbach // *Surgery. – Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. – 2010. – Vol. 143. – № 2 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: 20.02.2016 <http://oto.sagepub.com/content/143/2/suppl/P55.2.full>

26. Ricci J. A. Multifocal Micropapillary Thyroid Cancer: a New Indication for Total Thyroidectomy? / J. A. Ricci, A. E. Alfonso // *The American Surgeon*. – 2012. – Vol. 78. – № 11. – P. 1211–1214.

Отримано 08.07.16