



*В.І. Мамчич, А.О. Рейті*

## Діагностичні можливості та особливості лікування мікрокарцином з різним ризиком екстраорганної інвазії

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

**Мета роботи** — виявити відмінні ультразвукові ознаки в мікрокарциномах низького та високого ризику екстраорганної інвазії. Встановити об'єктивні критерії для лімфодисекції.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано дані 157 хворих з мікрокарциномами щитоподібної залози, прооперованих в Київській обласній клінічній лікарні № 1 від 2003 до 2013 р.

**Результати та обговорення.** Встановлено кореляційні зв'язки між ризиком екстраорганної інвазії та ультразвуковою картиною мікрокарцином. Хворим, у яких злоякісність діагностовано на доопераційному етапі, запропоновано доповнення тотальної екстрафасціальної тиреоїдектомії з інтраопераційною хроматолімфографією, що значно спрощує пошук уражених регіонарних лімфовузлів та скорочує тривалість операції. Літнім пацієнтам з мікрокарциномами, в яких під час УЗД не виявлено злоякісних ознак, як альтернативу пропонуємо спостереження та контроль через кожні 3 міс до вияву агресивних властивостей пухлини.

**Висновки.** Ультразвукова діагностика з високою ймовірністю може бути застосована для визначення підтипу мікрокарцином. Хроматолімфографія є методом об'єктивної інтраопераційної візуалізації шляхів лімфовідтоку та уражених метастазами лімфатичних вузлів.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, інценденталоми щитоподібної залози, лімфодисекція, тиреоїдектомія.

За класифікацією ВООЗ, мікрокарциноми (МК) належать до папілярних злоякісних пухлин розміром до 10 мм у найбільшому діаметрі. Багато досліджень свідчать, що на них припадає до 30 % випадків раку щитоподібної залози [1, 5]. На практиці досі застосовують різні схеми діагностики та лікування МК через контрверсійні погляди на їхню природу [2]. Y. Ito та співавтори (2007) опублікували дані спостереження за МК протягом 5 років. Чинники агресії виявлено лише в 1,7 % випадків, тому дослідник вважає можливим спостереження без активної хірургічної тактики. Зовсім інші дані публікує S. Noguchi (2008), який спостерігав агресивніший перебіг МК з регіонарним та віддаленим метастазуванням у 40 % хворих, і вважає доцільними тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) та раннє хірургічне лікування. З огляду на такі діаметрально протилежні дані, складно зробити однозначний вибір в плані діагностики та тактики лікування. Більшість хірургів і онкологів вважають, що потрібно морфологічно підтвердити злоякісну неоплазію за допомогою ТАПБ або інтраопераційного гістологічного дослідження, щоб визначити об'єми опе-

ративного втручання, терапевти ж рекомендують спостерігати за такими утвореннями, якщо немає клінічних виявів.

Чому так відрізняються дані досліджень? У матеріалі Міжнародного товариства хірургів висвітлено результати двадцятирічного дослідження МК, на підставі якого застосовано абсолютно різні тактичні підходи — від обсерваційного спостереження до надрадикальних хірургічних втручань [23]. У висновках зазначено, що МК не є монолітною групою пухлин, вони поділяються на пухлини з низьким та високим рівнями екстраорганної інвазії. Пухлини, виявлені випадково під час гістологічного дослідження у прооперованих з приводу інших захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) пацієнтів або автопсії, в клінічно здорових людей мають мінімальні інвазивні властивості, рідко метастазують і не виявляються протягом тривалого періоду. Такі МК навіть після оперативного лікування, виконаного в недостатніх об'ємах, не дають рецидивів [6, 13]. Інша група пухлин, попри малі розміри, агресивні й схильні до елевації процесу [11, 15, 16]. Об'єктивним критерієм який ідентифікації підтипів пухлин є генетичне маркування, однак до впровадження його в широку практику виявлення фенотипових ознак пухлин може служити основою для вибору тактики лікування. У разі хірургічного лікування постає питання про обсяг лімфодисекції. Це одне з найскладніших питань [16, 21].

Стаття надійшла до редакції 27 жовтня 2014 р.

Мамчич Володимир Іванович, д. мед. н., проф., завідувач кафедри  
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Тел. (044) 483-18-22

Ми проаналізували результати традиційних методів діагностики (УЗД та ТАПБ) пухлин, виявлених випадково, які клінічно себе не виявляли, та діагностованих на доопераційному етапі. Визначено критерії визначення групи пухлин. Запропоновано інтраопераційну лімфохромотографію як об'єктивний метод встановлення об'ємів лімфодисекції.

### Матеріали та методи

У основі роботи лежить порівняння клініко-морфологічних ознак МК, які виявили ознаки агресії і потребували оперативного лікування, з МК, знайденими випадково (інценденталомі) під час операції з приводу доброякісного захворювання ЩЗ. Дослідження проведено на основі ретроспективного аналізу даних історій хвороб, амбулаторних карток, протоколів ультразвукових, цитологічних та гістологічних досліджень прооперованих хворих у КОКЛ № 1 від 2003 до 2013 р. Проспективно у прооперованих хворих проводили хромотолімфографію 0,5 % розчином метиленового синього для встановлення ураження регіонарних лімфатичних вузлів, визначення потреби та обсягів лімфодисекції через дискусабельність рутинного застосування згаданого методу.

### Результати та обговорення

Із 157 хворих, прооперованих з приводу МК, у 36 згадану патологію виявлено під час планового гістологічного дослідження, у 121 до операції під час фізикального або ультразвукового досліджень. Хворі з випадково виявленими після операції малими раками склали I групи, всі інші — II. У I групі співвідношення жінок і чоловіків становило 7 : 1, у II — 9 : 1. Середній вік становив відповідно ( $64 \pm 4,2$ ) і ( $53 \pm 5,2$ ) року. У 3 (8,3 %) хворих I групи був дифузний токсичний зоб, у 12 (33,3 %) колоїдний, у 6 (18,8 %) токсична аденома ЩЗ, у 11 (34,4 %) аутоімунний тиреоїдит (АІТ). У II групі МК ЩЗ без фонові патології виявлено в 33 (27,3 %) випадках, у поєднанні з колоїдним вузловим зобом в 43 (35,5 %), з аденомами ЩЗ у 10 (8,2 %), з АІТ у 35 (29 %). Середній розмір пухлин становив відповідно ( $4 \pm 0,72$ ) і ( $8 \pm 1,2$ ) мм.

Під час УЗД пухлину не описано у 2 хворих I групи, в обох випадках її розміри становили 3 мм. Усі новоутворення трактовано як доброякісні або підозрілі. У хворих II групи виявлено всі вогнища. Показання до ТАПБ встановлено у 78 % пацієнтів II групи та не встановлено у хворих I. Під час порівняння даних протоколів УЗД виявлено низку різниці між інценденталомі (I група) та МК (II група). Зокрема, в інценденталом форма переважно правильна, структура рівномірна, межі

чіткі, наявний обідок хало, що свідчить про поступовий ріст та повільне відмежовування від сусідньої тканини з формуванням капсули з атрофованих клітин. Не характерні для інценденталом кальцинати та зміна дорсального сигналу. Інші ультразвукові показники не показали істотної різниці (табл. 1).

Отже, у 85 % хворих I групи не виявлено ознак злоякісності, тобто ультразвукова картина МК прирівнюється до такої в доброякісних осередках. I лише в 10 % хворих II групи вони мали доброякісні ознаки, у 24 % виявлено сумнівні ознаки, а 66 % вони свідчать про можливість екстраорганної інвазії.

Під час післяопераційного гістологічного дослідження у 33 (91,7 %) хворих I групи встановлено папілярну МК, у 3 (8,3 %) фолікулярний тип папілярної МК. У 109 (90 %) хворих II групи виявлено папілярну МК, у 12 (10 %) її фолікулярний тип. За локалізацією МК не відрізнялися (табл. 2).

Під час порівняння даних післяопераційного гістологічного та доопераційного УЗД простежується кореляційний взаємозв'язок між ультразвуковими ознаками злоякісності та інвазивністю МК, що дає змогу на доопераційному етапі визначити групу з низьким ризиком та відстрочити оперативне лікування.

У прооперованих хворих для визначення особливостей регіонарного метастазування проведено хромотолімфографію 0,5 % розчином метиленового синього. Встановлено, що за локалізації МК у верхній третині частки уражалися метастазами преларенгіальні верхні та югулярні лімфатичні вузли (II та VI сегменти). За локалізації МК у середній третині частки ЩЗ уражалися пре- та паратрахеальні і середні югулярні лімфатичні вузли (III та VI сегменти). За локалізації їх у нижній третині уражалися лімфатичні вузли лише VI сегмента. Шляхи метастазування мікрокарцином перешийка ЩЗ також залежали від локалізації. Так, осередки верхньої третини метастазували в преларенгіальні лімфатичні вузли та верхні югулярні (II та VI сегменти), новоутворення середньої третини метастазували як у преларенгіальні, так і в пре- та паратрахеальні (VI сегмент). Пухлини нижньої третини метастазували в пре- та паратрахеальні лімфатичні вузли, в 50 % уражався метастазами лише Дельфієв лімфатичний вузол (рис. 1).

Під час профілактичної лімфодисекції незабарвлених лімфатичних вузлів не виявлено метастатичного ураження. Тому вважаємо, що хромотолімфографія дає підстави для об'єктивного обґрунтування обсягу лімфодисекції під візуальним контролем у пацієнтів з МК. Можна застосувати малотравматичну вибірку «pick up» лім-

Таблиця 1

## Ультразвукова характеристика МК

Ультразвукові симптоми	Інциденталомі ЩЗ (n = 34)		МК ЩЗ (n = 121)	
Відношення передньозаднього до поперечного діаметра:				
- ПЗД/ПД ≤ 1 — (округла або овальна)	31	(91,2 %)	37	(30,6 %)
- ПЗД/ПД > 1 — (taller-than-wide форма)	3	(8,8 %)	84	(69,4 %)
Межі:				
- рівні	30	(88,2 %)	22	(18,9 %)
- нерівні	4	(11,8 %)	99	(81,8 %)
Контури:				
- чіткі	29	(85,3 %)	34	(28,1 %)
- нечіткі	5	(14,7 %)	87	(71,9 %)
Ехогенність:				
- гіпо-	2	(5,8 %)	101	(83,5 %)
- гіпер-	12	(35,4 %)	4	(3,3 %)
- ізо-	20	(58,8 %)	16	(13,2 %)
Ехоструктура:				
- однорідна	29	(85,3 %)	19	(16,7 %)
- неоднорідна	5	(14,7 %)	102	(84,3 %)
Кістозний компонент:				
- є	10	(29,4 %)	28	(34 %)
- немає	24	(70,6 %)	92	(76 %)
Обідок хало:				
- є	28	(82,4 %)	13	(10,5 %)
- немає	6	(17,6 %)	108	(89,5 %)
Кальцинати:				
- мікро-	—	—	35	(28,9 %)
- макро-	—	—	10	(8,3 %)
Еластометрія, кРа	41 ± 17		47 ± 19	
Дорсальна зміна сигналу:				
- підсилення або послаблення	—	—	10	(8,3 %)
Збільшені лімфовузли:				
- регіонарні з одного боку	—	—	15	(12,4 %)
- регіонарні з обох боків	—	—	4	(3,3 %)

Таблиця 2

## Локалізація та інвазивні чинники МК ЩЗ

МК	I група	II група
Локалізація осередків раку:		
ліва частка	15 (41,6 %)	55 (45,5 %)
права частка	16 (44,5 %)	54 (44,6 %)
перешийок	5 (13,9 %)	12 (9,9 %)
Діаметр осередку раку, мм	4 ± 0,72	8 ± 1,2
Інвазія у власну капсулу	2 (5,6 %)	25 (20,7 %)
Інвазія в перикапсулярний простір, капсулу ЩЗ або в судини	1 (2,8 %)	8 (9,7 %)
Мультифокальні осередки раку	1 (3,4 %)	13 (10,7 %)
Метастазування в регіонарні лімфатичні вузли	—	18 (21,8 %)

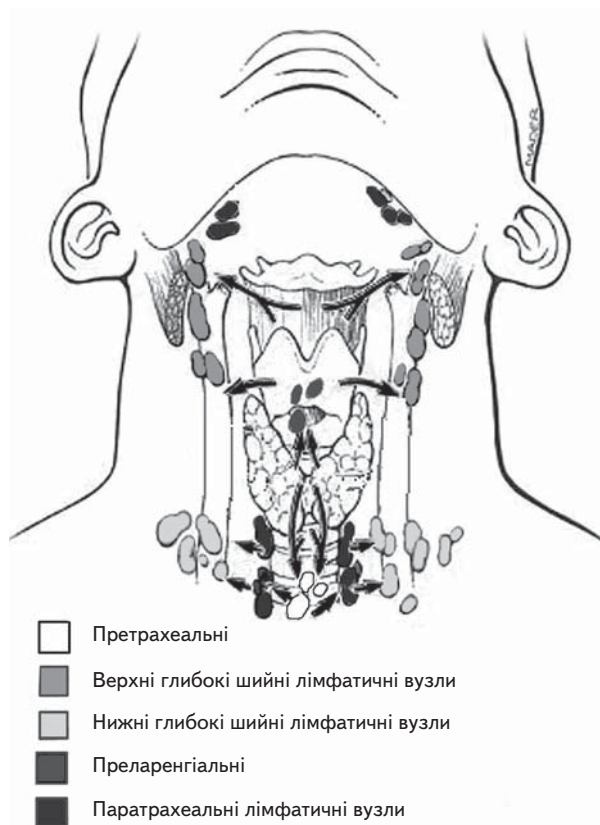


Рис. 1. Схема метастазування МК, локалізованих у перешийку ЩЗ

фаденектомію (ураження лише Дельфієвого лімфатичного вузла) замість рутинної центральної лімфодисекції або, навпаки, розширити обсяг, коли уражено глибокі шийні бічні (югулярні) лімфатичні вузли, що не передбачено центральною лімфодисекцією (рис. 2).

Ми встановили морфофункціональну неоднорідність МК. У групі низького ризику пухлини швидше виявляються як доброякісні новоутворення, не мають клінічних симптомів, для них характерні ультразвукові ознаки доброякісності, не буває інвазії в судини та метастазів. Такі МК виявляють зазвичай випадково, і мають вони сприятливий прогноз. Тому ця група новоутворень не потребує активного хірургічного лікування і підлягає спостереженню до появи ознак агресії. За даними Y. Ito та співавт., 2004, в 70 % випадків МК зменшувалися або не росли. Група високого ризику розвитку ракової агресії характеризується екстратиреоїдним поширенням: інвазією у власну капсулу та капсулу ЩЗ, регіонарним і/або віддаленим метастазуванням. Агресивна поведінка корелює з деякими ознаками, які можна виявити на доопераційному етапі

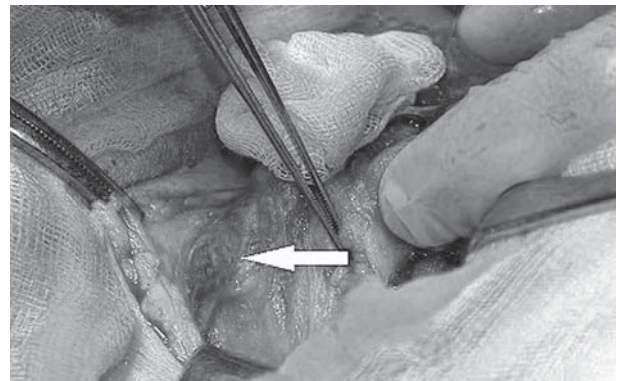


Рис. 2. Метастаз у Дельфієв лімфатичний вузол



Рис. 3. МК розміром 10 мм у перешийку ЩЗ

(форма з переважанням ширини над висотою, тобто неправильна, гіпоехогенність, неоднорідність, розмиті межі та відсутність обідка хало, мікрокальцинати), що дає підстави занести ці ознаки до прогностичних параметрів щодо пухлинної агресії. Такі новоутворення потребують екстрафасціальної тиреоїдектомії, оскільки у 20 % хворих спостерігається мультифокальний ріст, однак залишається спірним питання доцільності та обсягу лімфодисекції (N. Agora і співавт., 2009). У нашому дослідженні найменший осередок раку, що дав регіонарні метастази, мав розмір 7 мм, метастазували 22 % пухлин з високим ризиком агресії. Більшість із них метастазували в VI сегмент, однак виявлено випадки проростання в II та III сегменти, що потребує розширення лімфодисекції. У 50 % МК нижньої третини перешийка метастазували лише в Дельфієвий лімфовузол, тому можна обмежитися вибірковою мало-травматичною лімфаденектомією (рис. 3).

### Висновки

Отже, виявлення мікрокарцином щитоподібної залози з високим ризиком екстраорганної

інвазії можливе не лише з використанням генетичного маркування, а й за допомогою традиційних діагностичних методів (УЗД, ТАПБ), що важливо для визначення схеми лікування. Інтраопе-

раційна хроматолімфографія вирішує питання об'єктивного виявлення басейну лімфовідтоку, уражених лімфатичних вузлів та обсягів лімфодисекції, особливо в сумнівних випадках.

## Література

1. Аветисьян И.Л., Самойлов А.А., Гульчий Н.В., Яровой А.О. Интраоперационная диагностика патологии щитовидной железы: шестилетний опыт специализированной клиники // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 6 (26). — С. 125—131.
2. Гульчий М.В., Дідець А.В. Особливості перебігу раку щитоподібної залози у хворих з поєднаною тиреоїдною патологією // Пробл. ендокрин. пат. — 2012. — № 4. — С. 25—27.
3. Дінець А.В., Фомін П.Д., Гульчий М.В. Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса // Укр. мед. часопис. — 2012. — Т. 89 (3). — С. 136—138.
4. Ларин А.С., Черенько С.М., Давидова Ю.В., Федорченко Г.А. Подходы к лечению рака щитовидной железы на фоне беременности // Сучасні медичні технології. — 2013. — С. 102—106.
5. Паламарчук В.І. Методи попередження специфічних ускладнень при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2004. — С. 19.
6. Федоренко З.П., Гайсенко А.В. // Бюл. нац. канцерреєстру України. — 2012. — № 13 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovidb0/index.htm>
7. Черенько С.М., Ларин О.С. Випадкове виявлення раку щитоподібної залози у пацієнтів з хірургічним втручанням з приводу непухлинного ураження органа // Клін. хір. — 2010. — № 7. — С. 9—11.
8. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. — 2009. — Vol. 19. — P. 1167—1214.
9. Dralle H., Mushoht T.J., Schabram J. et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors // Langenbecks Arch. Surg. — 2013. — Vol. 398. — P. 347—375.
10. Ito Y., Fukushima M., Kihara M. et al. Investigation of the prognosis of patient age with papillary thyroid carcinoma by size // Endocrin. J. — 2012. — Vol. 59. — P. 457—464.
11. Ito Y., Kudo T., Kobavashi K. et al. Prognostic factors for Recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph node, lung, and bone: analysis of 5.768 patients with average 10-year follow-up // World J. Surg. — 2012. — Vol. 36. — P. 1274—1278.
12. Ito Y., Masuoka H., Fukushima M. et al. Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy // World J. Surg. — 2010. — Vol. 34. — P. 1285—1290.
13. Ito Y., Miyauchi A., Inoue H. et al. An observation trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients // World J. Surg. — 2010. — Vol. 34. — P. 28—35.
14. Ito Y., Miyauchi A., Kihara M. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation // Thyroid. — 2013. — Vol. 24. — P. 27—34.
15. Matsuzo K., Sugino K., Kasthikot M. et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of patients // World J. Surg. — 2014. — Vol. 38. — P. 68—79.
16. Miyauchi A., Kudo T., Miya A. et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy // Thyroid. — 2011. — Vol. 21. — P. 707—716.
17. National Comprehensive Cancer Network NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma // Version. — 2013. — P. 9—95.
18. Noguchi S., Yamashita H., Uchino S., Watanabe S. Papillary microcarcinoma // World J. Surg. — 2008. — Vol. 32. — P. 747—753.
19. Sorrentino F., Atzeni J., Romano G., Buscemi G., Romano M. Differentiated microcarcinoma of the thyroid gland // G. Chir. — 2010. — Vol. 31. — P. 277—278.
20. Sugitani I., Fujimoto Y., Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma // World J. Surg. — 2013. — Vol. 14. — P. 32—34.
21. Suguani I., Ioda K., Yamada K. et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes // World J. Surg. — 2010. — Vol. 34. — P. 1222—1231.
22. Takami H., Ito Y., Okamoto T. et al. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons // World J. Surg. — 2011. — Vol. 3. — P. 21.
23. Takami H., Ito Y., Okamoto T. Revisiting the Guidelines Issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: A Gradual Move Towards Consensus Between Japanese and Western Practice in the Management of Thyroid Carcinoma // World J. Surg. — 2014. — Vol. 38. — P. 32—42.
24. Takami H., Noguchi U. et al. Treatment of thyroid tumor. Springer. — New York, 2013. — P. 399—407.
25. Yu X.M., Wan Y., Sippel R.S., Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases // Ann. Surg. — 2011. — Vol. 254. — P. 653—660.

*В.И. Мамчич, А.О. Рейти*

## **Диагностические возможности и особенности лечения микрокарцином с разным риском экстраорганной инвазии**

Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

**Цель работы** — выявить отличительные ультразвуковые признаки в микрокарциномах низкого и высокого риска экстраорганной инвазии. Установить объективные критерии для лимфодиссекции.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 157 больных с микрокарциномами щитовидной железы, прооперированных в Киевской областной клинической больнице № 1 с 2003 по 2013 г.

**Результаты и обсуждение.** Установлены корреляционные связи между риском экстраорганной инвазии и ультразвуковой картиной микрокарцином. В группе, где злокачественность диагностирована на дооперационном этапе, предложено дополнить тотальную экстрафасциальную тиреоидэктомию интраоперационной хроматолимфографией, которая значительно упрощает поиск пораженных регионарных лимфоузлов и сокращает время операции. У пожилых пациентов с микрокарциномами, у которых при УЗИ не выявлено злокачественных признаков, как альтернативу предлагаем наблюдение и контроль каждые 3 мес до проявления агрессивных свойств опухоли.

**Выводы.** Ультразвуковая диагностика с высокой долей вероятности может быть применена для определения подтипа микрокарцином. Хроматолимфография — метод объективной интраоперационной визуализации путей лимфооттока и метастатических поражений лимфатических узлов.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, инциденталомы щитовидной железы, лимфодиссекция, тиреоидэктомия.

*V.I. Mamchich, A.O. Reyti*

## **Diagnostic possibilities and peculiarities of the therapeutic management of micro-carcinomas with different risk of extra-organ invasion**

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Objective.** To identify the distinctive features of the ultrasonic micro-carcinomas with low and high risk invasion; to establish the objective criteria for lymph node dissection.

**Materials and methods.** The analysis has been made for the data of 157 patients with thyroid micro-carcinomas operated in Kyiv Regional Clinical Hospital N 1 in years 2003—2013.

**Results and discussion.** The correlations have been established between the risk of organ invasion and extra ultrasound picture of micro-carcinomas. In the group of patients to whom the malignancy was diagnosed, the total extra-fascial thyroidectomy with intraoperative GC lymphography, that significantly simplifies the search for the injury of regional lymph nodes and shortens duration of the surgery. As an alternative for the elderly patients with micro-carcinomas, to whom no malignancy has been revealed during the ultrasonic investigation, the follow up and control every 3 months until the exposure of the aggressive tumor properties has been proposed.

**Conclusions.** The ultrasonic diagnosis can be used with the high validity for the determination of the sub-type of micro-carcinoma. Chromatography is the method of the objective intra-operative visualization of lymph flow and metastatic injuries of lymph nodes.

**Key words:** thyroid cancer, thyroid incidentaloma, lymph node dissection, thyroidectomy.