

Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса

А.В. Дінець¹, П.Д. Фомін², М.В. Гульчій¹, О.Б. Олійник¹, С.М. Цимбалюк¹, М.В. Белан¹

¹Київський міський клінічний ендокринологічний центр

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Мета роботи — проаналізувати клініко-морфологічні особливості та оцінити інвазивні характеристики папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози (ПМЩЗ) на фоні хвороби Грейвса (ХГ). **Об'єкт і методи дослідження.** Ідентифіковано 909 випадків ПМЩЗ, діагностованих протягом 2001–2011 рр. у Київському міському клінічно-ендокринологічному центрі, з них 38 — на фоні ХГ (ПМЩЗ/ХГ) та 181 — без супутньої патології (ПМЩЗ/БХГ) (середній вік хворих — 48 та 44 роки відповідно). Середній розмір карциноми у пацієнтів із ПМЩЗ/ХГ був 0,6 см, з ПМЩЗ/БХГ — 0,8 см, $p < 0,01$. Інвазія карциноми в капсулу частіше спостерігалась у ПМЩЗ/БХГ, ніж у ПМЩЗ/ХГ (66 та 34% відповідно), лімфатичні судини (45 та 21% відповідно) та у прекапсулярну клітковину ЩЗ (15 та 2% відповідно). Частота локорегіонарного метастазування (ЛМ) була вищою в ПМЩЗ/БХГ, ніж у ПМЩЗ/ХГ (22 та 5% відповідно; $p < 0,05$). **Результати та їх обговорення.** Однофакторний аналіз показав: ПМЩЗ/БХГ має високе співвідношення шансів (СШ), а отже, є предиктором: ЛМ (СШ 5,1), інвазії в капсулу (СШ 3,8), лімфатичні судини ЩЗ (СШ 3,1); $p < 0,05$. Багатофакторна логістична регресія виявила, що ПМЩЗ/БХГ залишається предиктором інвазії в капсулу ЩЗ (СШ 2,9), $p = 0,015$. Аналіз інших параметрів не виявив достовірної різниці між досліджуваними групами. **Висновки.** Наведені дані свідчать, що ПМЩЗ/ХГ має менш агресивну біологічну поведінку. ХГ як фонове захворювання при ПМЩЗ можна вважати сприятливою прогностичною ознакою.

Ключові слова: папілярна мікрокарцинома, щитоподібна залоза, хвороба Грейвса, тиреотоксикоз.

Вступ

Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози (ПМЩЗ) — злоякісна пухлина розміром < 1 см у найбільшому вимірі згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (DeLellis R.A., 2004). Наразі застосовуються такі ж підходи до діагностики та лікування ПМЩЗ, як і до «великих карцином» (> 1 см в діаметрі) ЩЗ, що продемонстровано в багатьох дослідженнях. Крім того, не викликає сумнівів, що певна частка ПМЩЗ може мати агресивну біологічну поведінку, що проявляється, зокрема, локорегіонарним метастазуванням (ЛМ) у лімфатичні вузли ший та мультифокальним ростом. Більшість ПМЩЗ — інсидентальні, тобто діагностуються випадково під час оперативного лікування іншої тиреоїдної патології, зокрема хвороби Грейвса (ХГ) (Аветіссян І.Л. і соавт., 2001).

ХГ — автоімунне захворювання ЩЗ, при якому виробляються антитіла до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ), внаслідок чого відбувається стимуляція синтезу та секреції гормонів ЩЗ, що призводить до тиреотоксикозу, а також до дифузного зобу. Аналіз взаємозв'язку супутньої тиреоїдної патології, зокрема ХГ, та інвазивних параметрів папілярного раку ЩЗ розміром > 1 см продемонстрований у наших попередніх дослідженнях (Гульчій М.В. та співавт., 2001), проте ці параметри при ПМЩЗ на фоні ХГ (ПМЩЗ/ХГ) залишаються маловивченими.

Мета роботи — проаналізувати клініко-морфологічні особливості та оцінити інвазивні характеристики ПМЩЗ/ХГ.

Об'єкт і методи дослідження

Ідентифіковано 909 випадків ПМЩЗ серед пацієнтів, яким були виконані оперативні втручання на ЩЗ протягом 2001–2011 рр. у Київському міському клінічному ендокринологічному центрі. Відібрано випадки ПМЩЗ/ХГ та ПМЩЗ без супутньої патології (ПМЩЗ/БХГ) (контрольна група). Для їх аналізу досліджено дані з архівних медичних карт стаціонарного хворого.

Статистична обробка даних була здійснена з використанням критерію Вілкоксона — Манна — Вітні та хі-квадрат. Можливі асоціації між досліджуваними показниками були визначені за допомогою одно- та багатофакторного аналізу даних. Статистична різниця між досліджуваними показниками вважалася достовірною при показнику $p < 0,05$.

Серед дослідженої групи відібрані 219 пацієнтів, які відповідали критеріям дослідження: 38 (4%) випадків ПМЩЗ/ХГ та 181 (20%) — ПМЩЗ/БХГ. Переважній більшості хворих обох груп було виконано тотальну тиреоїдектомію (100 та 98% відповідно). З (2%) хворим із ПМЩЗ/БХГ було виконано гемітиреоїдектомію. Центральна дисекція ший виконана у 100% випадках в обох групах. Достовірної різниці між цими показниками не виявлено. Абляція радіоак-

тивним йодом ¹³¹I призначалася при виконанні тотальної тиреоїдектомії, супресивна ТТГ-терапія проводилась в усіх випадках. Обсяг оперативного та післяопераційного лікування проводився з урахуванням рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України, тиреоїдологічних асоціацій (Perron P.; Thyroid Cancer Guidelines Update Group, 2007; American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer et al., 2009; Martínez Trufero J. et al., 2011; Wémeau J.L. et al., 2011; Kuru B., Topgul K., 2012), даних доказової медицини (Carnell N.E., Valente W.A., 1998; Ito Y. et al., 2005; Sofiadis A. et al., 2010; Demiduk O. et al., 2011) та локальних протоколів Київського міського клінічного ендокринологічного центру.

Основні клінічні характеристики цих випадків наведено у табл. 1.

Кількість жінок із ПМЩЗ у 4 рази перевищувала кількість чоловіків (81 та 19% відповідно). У досліджуваних групах ця тенденція зберігалася: ПМЩЗ/ХГ (74 та 26% відповідно), ПМЩЗ/БХГ (82 та 18% відповідно); $p > 0,05$. Середній вік хворих у досліджуваних групах на момент операції достовірно відрізнявся і був більшим у ПМЩЗ/ХГ порівняно з ПМЩЗ/БХГ (48 та 44 роки відповідно; $p < 0,01$). Середній розмір ПМЩЗ/ХГ був достовірно нижчим за аналогічний показник ПМЩЗ/БХГ (0,6 та 0,8 см відповідно; $p < 0,01$). Також у ПМЩЗ/БХГ порівняно з ПМЩЗ/ХГ частіше спостерігались інвазії карциноми

в капсулу (66 та 34% відповідно), лімфатичні судини (45 та 21% відповідно) та у прекапсулярну клітковину ЩЗ (15 та 2% відповідно), $p < 0,05$. В одному випадку ПМЩЗ/БХГ карцинома поширювалася за межі ЩЗ в ектопановану тканину парашитоподібної залози. ЛМ у лімфатичні вузли шиї було частішим при ПМЩЗ/БХГ (40 (22%)) порівняно з ПМЩЗ/ХГ (2 (5%)), $p < 0,05$. Аналіз інших клініко-морфологічних параметрів не виявив достовірної різниці між досліджуваними групами (див. **табл. 1**). Оскільки переважна більшість параметрів, притаманних гіршому прогнозу, була у групі ПМЩЗ/БХГ, ми застосували однофакторний аналіз та багатофакторну логістичну регресію для визначення можливої асоціації ПМЩЗ/БХГ з інвазивними параметрами карциноми.

Результати та їх обговорення

Нами виявлено, що ПМЩЗ/БХГ є достовірним предиктором із високим співвідношенням шансів (СШ) серед таких інвазивних параметрів: ЛМ (СШ 5,1), інвазія в капсулу (СШ 3,8) та лімфатичні судини ЩЗ (СШ 3,1). Мультифакторна логістична регресія показала, що ПМЩЗ/БХГ залишається достовірним предиктором лише інвазії в капсулу ЩЗ (СШ 2,9). Аналіз інших параметрів не виявив достовірної різниці між досліджуваними групами (**табл. 2**).

У дослідженні продемонстровано результати аналізу когорти хворих із ПМЩЗ/ХГ. Незважаючи на розміри < 1 см, у частині досліджуваних ПМЩЗ виявлено несприятливі клініко-морфологічні характеристики (ЛМ, мультифокальність, інвазія за межі ЩЗ), що свідчать про біологічну агресивність. Наявність цих характеристик має негативне прогностичне значення, що необхідно враховувати при виборі обсягу оперативного лікування, яким у цих випадках була тотальна тиреоїдектомія та центральна дисекція шиї.

Згідно з наведеними даними ПМЩЗ/ХГ діагностується у меншості хворих, але не може вважатися спорадичною подією,

що також підтверджується даними літератури (Hales I.B. et al., 1992; Dietlein M. et al., 2005; Gülbek K. et al., 2008; Hay I.D. et al., 2008; Kwak J.Y. et al., 2009). У дослідженні також показано, що ПМЩЗ/ХГ має нижчий рівень несприятливих факторів порівняно з ПМЩЗ/БХГ. ПМЩЗ/ХГ діагностували переважно у суб'єктів віком > 45 років, що є несприятливим прогностичним фактором. З іншого боку, переважна більшість таких несприятливих факторів, як більший розмір пухлини, вища частота ЛМ та інших інвазивних параметрів спостерігалися переважно в ПМЩЗ/БХГ.

У проведеному дослідженні показано, що більший розмір пухлини притаманний ПМЩЗ/БХГ, що опосередковано вказує на активнішу проліферацію пухлини (Hales I.B. et al., 1992; Kwak J.Y. et al., 2009; Page C. et al., 2009; Lombardi C.P. et al., 2010; Neuhold N. et al., 2011). Крім того, середній розмір ПМЩЗ/БХГ (0,8 см) перевищує поріг агресивності в 0,7 см, запропонований у дослідженні K.J. Lee та співавторів (2011), порівняно з ПМЩЗ/ХГ (0,6 см), де цей поріг не досягається. Враховуючи ці результати, можна припустити, що ПМЩЗ/ХГ притаманна менш активна проліферативна активність, що може мати прогностичне значення.

У 22% пацієнтів із ПМЩЗ/БХГ виявлено ЛМ, що в 4,4 раза перевищує аналогічний показник при ПМЩЗ/ХГ (5%) (Hales I.B. et al., 1992; Mercante G. et al., 2009). Проведений однофакторний аналіз показав, що ПМЩЗ/БХГ є предиктором ЛМ, але не може вважатися незалежним фактором, згідно з даними багатофакторної логістичної регресії. Проте вища частота ЛМ у ПМЩЗ/БХГ свідчить про меншу біологічну агресивність ПМЩЗ/ХГ.

Ще однією важливою складовою цього дослідження був аналіз інвазії карциноми у структури, що входять до складу ЩЗ або знаходяться в безпосередній близькості до неї: лімфатичні судини, капсула та прекапсулярна клітковина. У цьому дослідженні ми показали, що інвазія у вищезазначені структури була притаманна у групі

ПМЩЗ/БХГ, а в одному випадку карцинома поширювалася на тканину парашитоподібної залози, що узгоджується з даними інших досліджень (Pelizzo M.R. et al., 2004; Cappelli C. et al., 2007; Zuo H. et al., 2007; Park Y.J. et al., 2010; Lee K.J. et al., 2011). Проведений однофакторний аналіз довів, що ПМЩЗ/БХГ є предиктором інвазії в лімфатичні судини та прекапсулярну клітковину ЩЗ. Крім того, результати багатофакторної логістичної регресії доводять, що ПМЩЗ/БХГ є не лише предиктором, але й незалежним фактором інвазії в капсулу ЩЗ. Ці дані є ще одним переконливим свідченням того, що ПМЩЗ/ХГ має меншу агресивність.

Висновки

У дослідженні продемонстровано достовірно кращі у прогностичному плані клініко-морфологічні параметри ПМЩЗ/ХГ. Наведені дані свідчать, що ПМЩЗ/ХГ має менш агресивну біологічну поведінку, що проявляється нижчим рівнем ЛМ та інвазії карциноми порівняно з ПМЩЗ/БХГ. У наведеному випадку ХГ слід розглядати як сприятливу прогностичну ознаку. Проведення довготривалого спостереження пацієнтів дозволить зробити остаточний висновок щодо прогностичного значення ХГ як фонового захворювання при ПМЩЗ.

Список використаної літератури

- Аветисьян И.Л., Самойлов А.А., Гульчий Н.В., Яровой А.О. (2001) Интраоперационная диагностика патологии щитовидной железы: шестилетний опыт специализированной клиники. Укр. мед. часопис, 6(26): 125–131 (<http://www.umj.com.ua/article/1662>).
- Гульчий М.В., Олійник О.Б., Сташук А.В. та ін. (2001) Особливості раку щитоподібної залози на тлі іншої тиреоїдної патології. Ендокринологія, 6: 75.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper D.S., Doherty G.M. et al. (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19(11): 1167–1214.
- Cappelli C., Castellano M., Braga M. et al. (2007) Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J. Surg. Oncol.*, 95(7): 555–560.
- Carnell N.E., Valente W.A. (1998) Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid*, 8(8): 647–652.
- DeLellis R.A. (2004) Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon, 320 p.
- Demiduk O., Avetisyan I., Malyarevskyy P. et al. (2011) Papillary thyroid microcarcinoma: size and metastatic behavior. European Congress of Endocrinology, Rotterdam, The Netherlands, 30 April–04 May 2011.
- Dietlein M., Luyken W.A., Schicha H., Larana-Avellaneda A. (2005) Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? *Nucl. Med. Commun.*, 26(1): 3–8.
- Gülbek K., Berberoğlu U., Celen O., Mersin H.N. (2008) Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid—factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks. Arch. Surg.*, 393(1): 25–29.

Таблиця 1 Характеристика клініко-морфологічних параметрів ПМЩЗ

Показник	ПМЩЗ/БХГ		
	ПМЩЗ/ХГ	ПМЩЗ/БХГ	p
Усього пацієнтів, n	38	181	–
Чоловіки, n (%)	10 (26)	32 (18)	–
Жінки, n (%)	28 (74)	149 (82)	–
Співвідношення жінки:чоловіки	3:1	5:1	0,308
Вік на момент діагнозу (діапазон), років	48 (27–71)	44 (15–77)	0,0007
Розмір карциноми (діапазон), см	0,6 (0,2–1)	0,8 (0,3–1)	0,00003
Інкапсуляція карциноми, n (%)	3 (7)	11 (6)	0,684
Інвазія в паренхіму ЩЗ, n (%)	34 (89)	168 (93)	0,491
Інвазія в капсулу ЩЗ, n (%)	13 (34)	120 (66)	0,0003
Інвазія в лімфатичні судини ЩЗ, n (%)	8 (21)	82 (45)	0,006
Інвазія в прекапсулярну клітковину ЩЗ, n (%)	1 (2)	27 (15)	0,045
ЛМ у лімфатичні вузли, n (%)	2 (5)	40 (22)	0,019
Мультифокальний ріст, n (%)	9 (23)	28 (16)	0,226
Метастази у протилежну долю, n (%)	6 (16)	20 (11)	0,420

Таблиця 2 Результати однофакторного та мультифакторного аналізів інвазивних параметрів ПМЩЗ/БХГ

Параметр	Однофакторний		Мультифакторний	
	СШ (95% ДІ)	p	СШ (95% ДІ)	p
ЛМ	5,1 (1,2–22,1)	0,03	2,3 (0,5–11,4)	0,3
Інвазія в капсулу ЩЗ	3,8 (1,8–7,9)	$< 0,001$	2,9 (1,2–7,1)	0,015
Інвазія в лімфатичні судини ЩЗ	3,1 (1,4–7,1)	0,01	1,4 (0,5–3,9)	0,5

ДІ – довірчий інтервал.

Hales I.B., McElduff A., Crummer P. et al. (1992) Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75(3): 886–889.

Hay I.D., Hutchinson M.E., Gonzalez-Losada T. et al. (2008) Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*, 144(6): 980–987.

Ito Y., Urano T., Takamura Y. et al. (2005) Papillary microcarcinomas of the thyroid with preoperatively detectable lymph node metastasis show significantly higher aggressive characteristics on immunohistochemical examination. *Oncology*, 68(2–3): 87–96.

Kuru B., Topgul K. (2012) 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. *Thyroid*, 22(2): 225–226.

Kwak J.Y., Kim E.K., Kim M.J. et al. (2009) Papillary microcarcinoma of the thyroid: predicting factors of lateral neck node metastasis. *Ann. Surg. Oncol.*, 16(5): 1348–1355.

Lee K.J., Cho Y.J., Kim S.J. et al. (2011) Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World J. Surg.*, 35(2): 318–323.

Lombardi C.P., Bellantone R., De Crea C. et al. (2010) Papillary thyroid microcarcinoma: extra-thyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. *World J. Surg.*, 34(6): 1214–1221.

Martinez Trufero J., Capdevilla J., Cruz J.J., Isla D. (2011) SEOM clinical guidelines for the treatment of thyroid cancer. *Clin. Transl. Oncol.*, 13(8): 574–579.

Mercante G., Frasoldati A., Pedroni C. et al. (2009) Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid*, 19(7): 707–716.

Neuhold N., Schultheis A., Hermann M. et al. (2011) 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. *Ann. Surg. Oncol.*, 18(12): 3430–3436.

Page C., Biet A., Boute P. et al. (2009) «Aggressive papillary» thyroid microcarcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 266(12): 1959–1963.

Park Y.J., Kim Y.A., Lee Y.J. et al. (2010) Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. *Head Neck*, 32(1): 38–45.

Pelizzo M.R., Boschin I.M., Toniato A. et al. (2004) Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl. Med. Commun.*, 25(6): 547–552.

Perros P.; Thyroid Cancer Guidelines Update Group (2007) Introduction to the updated guidelines on the management of thyroid cancer. *Clin. Med.*, 7(4): 321–322.

Sofiadis A., Dinets A., Orre L.M. et al. (2010) Proteomic study of thyroid tumors reveals frequent up-regulation of the Ca²⁺-binding protein S100A6 in

papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 20(10): 1067–1076.

Wémeau J.L., Sadoul J.L., d'Herbomez M. et al. (2011) Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 72(4): 251–281.

Zuo H., Tang W., Yasuoka H. et al. (2007) A review of 227 cases of small papillary thyroid carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 33(3): 370–375.

Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитовидної залози на фоні хвороби Грейвса

А.В. Динець, П.Д. Фомин, Н.В. Гульчій, С.Н. Цимбалюк, А.Б. Олейник, Н.В. Белан

Резюме. *Цель работы* — проанализировать клиничко-морфологические особенности папиллярной микрокарциномы щитовидной железы (ПМЩЗ) на фоне болезни Грейвса (БГ). *Объект и методы исследования.* Идентифицированы 909 случаев ПМЩЗ, которые были диагностированы в течение 2001–2011 гг. в Киевском городском клиническом эндокринологическом центре, из них 38 — на фоне БГ (ПМЩЗ/БГ) и 181 — без сопутствующей патологии (ПМЩЗ/ББГ) (средний возраст больных — 48 и 44 года соответственно). Средний размер карциномы при ПМЩЗ/ББГ был 0,8 см, ПМЩЗ/БГ — 0,6 см. Инвазия карциномы в капсулу чаще наблюдалась при ПМЩЗ/ББГ, чем при ПМЩЗ/БГ (66 и 34% соответственно), лимфатические сосуды (45 и 21% соответственно) и прекапсулярную клетчатку ЩЖ (15 и 2% соответственно). Частота локорегионарного метастазирования (ЛМ) была выше в ПМЩЗ/ББГ, чем в ПМЩЗ/БГ (22 и 5% соответственно; $p < 0,05$). *Результаты и их обсуждение.* Однофакторный анализ показал: ПМЩЗ/ББГ имеет высокое отношение шансов (ОШ), а следовательно, является предиктором: ЛМ (ОШ 5,1), инвазии в капсулу (ОШ 3,8), лимфатические сосуды ЩЖ (ОШ 3,1), $p = 0,015$. Мультифакторная логистическая регрессия выявила, что ПМЩЗ/ББГ остается предиктором инвазии в капсулу ЩЖ (ОШ 2,9); $p < 0,05$. Анализ других параметров не выявил достоверной разницы между исследуемыми группами. *Выводы.* Приведенные данные свидетельствуют, что ПМЩЗ/БГ имеет менее агрессивное биологическое поведение. БГ как фоновое заболевание при ПМЩЗ можно

считать благоприятным прогностическим признаком.

Ключевые слова: папиллярная микрокарцинома, щитовидная железа, болезнь Грейвса, тиреотоксикоз.

Clinical and morphological features of papillary thyroid microcarcinoma accompanied by Graves disease

A. V. Dinets, P. D. Fomin, M. V. Hulchij, C. N. Tsimbaliuk, O. B. Olynyk, N. V. Belan

Summary. *The aim of the study* was to analyze the clinical and morphological features of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) concurrent with Graves disease (GD). *Materials and methods.* It was identified 909 patients who were operated on for PTMC during 2001–2011 in Kyiv City Teaching Endocrinological Center. Of these, 38 cases were PTMC accompanied by GD (PTMC/GD), whereas 181 cases were pure PTMC. The mean age of patients in PTMC/GD and PTMC were 48 and 44 years old respectively. The mean tumor size was higher in PTMC (0.8 cm) compared to PTMC/GD (0.6 cm). The following parameters were observed frequently in PTMC as compared to PTMC/GD respectively: invasion to thyroid capsule (66% vs 34%), lymphatic vessels (45% vs 21%) and in thyroid precapsular fat (15% vs 2%). The frequency of locoregional metastases (LM) was higher in PTMC (22%) compared to PTMC/GD (5%); $p < 0.05$. *Results.* Univariate analysis showed PTMC to be a predictor of several features: LM (OR 5.1), invasion to thyroid capsule (OR 3.8) and invasion to lymphatic vessels (OR 3.1), $p = 0.015$. Multivariate logistic regression revealed that PTMC remained the independent predictor of invasion to thyroid capsule (OR 2.9); $p < 0.05$. *Conclusions.* Our findings suggest PTMC/GD to have a less aggressive biological behavior. GD associated with PTMC might be considered as a favor prognostic factor.

Key words: papillary carcinoma, thyroid gland, Graves disease, thyrotoxicosis.

Адреса для листування:

Динець Андрій Володимирович
01034, Київ, вул. Рейтарська, 22
Київський міський клінічний
ендокринологічний центр,
відділення ендокринної хірургії