

© Яковцова И. И., Ивахно И. В.

УДК 616. 441-006. 6:[091. 8+071]

**Яковцова И. И., Ивахно И. В.**

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)**

**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.

Ежегодно в Украине регистрируется более 3 тыс. новых случаев рака щитовидной железы (РЩЖ) и с каждым годом их число увеличивается [3]. Рост заболеваемости раком ЩЖ в Украине с 2007 по 2011 г. составил в среднем 6,9% (с 5,4 на 100 тыс. нас. в 2007 г. до 6,9 в 2011 г.) [3]. В структуре раков ЩЖ особенно высокий рост заболеваемости отмечается за счет микрокарцином ЩЖ (МЩЖ) – раков ЩЖ до 1 см в наибольшем размере [27].

По данным Т. И. Богдановой и соавт. [1], из 1700 тиреоидных раков, удаленных у пациентов в возрасте от 4 до 38 лет в течение 1990-2006 гг., отмечено увеличение процента микрокарцином с 4,1% в 1990-1995 до 20,0% в 2002-2006 гг. Подобные данные приводятся исследователями и других странах мира. Так в США с 1988 г. по 2002 г. рост заболеваемости раком ЩЖ в 2,4 раза (с 3,6 до 8,7 на 100 тыс.) был на 49% за счет микрокарцином и на 87% за счет раков до 2 см [13]. В Бразилии Cordioli и соавт. [12] приводят сведения, что в 2000 г. микрокарциномы составляли 36,9% от всех раков ЩЖ, а в 2005 – 61,48%. Тенденцию роста процентного отношения микрокарцином в структуре диагностируемых раков ЩЖ связывают, прежде всего, с применением и развитием в клинической практике методов эхографии и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) [48, 9], которые стали определяющим в предоперационной диагностике опухолей щитовидной железы и основой для планирования тактики лечения.

Папиллярные микрокарциномы ЩЖ (ПМЩЖ) – папиллярные раки ЩЖ менее 1 см в наибольшем размере [27], составляют в среднем половину [48] (23-61,5% [37, 25, 12]) оперированных раков ЩЖ. Однако с учетом наименьших латентных форм распространенность ПМЩЖ гораздо выше – при тщательном исследовании щитовидных желез Narach HR и соавт. [16] обнаружили ПМЩЖ у 35,6% умерших больных от неопухолевых заболеваний.

**Пол.** Соотношение женщин и мужчин среди пациентов с ПМЩЖ составляет в среднем 4,8:1 [37].

Однако при тщательном исследовании оперативно удаленных и полученных при аутопсии щитовидных желез с применением гистотопографических и серийных срезов, т.е. при учете латентных микрокарцином до 0,1 см, некоторые исследователи указывают на отсутствие гендерных различий [23, 44] и даже в случаях инцидентальных ПМЩЖ количественное преобладание пациентов мужского пола [45]. Мужской пол является неблагоприятным прогностическим фактором [31], однако результаты многих исследований показали, что прогноз у больных женского и мужского пола не отличается [4, 45], и этот критерий во многих комплексных прогностических системах не учитывается.

Средний **возраст** пациентов ПМЩЖ находится в пределах 41,9 – 55 лет [37, 43]. Группа японских авторов [29] приводит данные исследования 2070 случаев микрокарцином ЩЖ, среди которых за 30 лет наблюдения у пациентов старше 55 лет рецидивы возникли в 40%, в возрасте 11-55 лет – в 10%. ПМЩЖ, как и дифференцированные раки ЩЖ, в пожилом возрасте более агрессивны и прогноз у них хуже, чем у молодых [43]. Возраст является одним из наиболее значимых факторов прогноза и учитывается в различных комплексных прогностических системах: AMES (возраст, отдаленные метастазы, распространение, размер), AGES (возраст, степень дифференцировки, распространение, размер), MACIS (метастазы, возраст, полнота резекции, прорастание, размер) [4]. Однако некоторые исследователи указывают, что у пациентов молодого возраста (менее 45 лет) ПМЩЖ характеризуются большими размерами [9], более частым метастазированием [11, 9, 24], рецидивированием [37] и мультифокальным ростом [47]. Или же возраст не является существенным фактором рецидивирования и неблагоприятного прогноза ПМЩЖ [10]. Противоречивость сведений, возможно, объясняется тем, что у лиц пожилого возраста микрокарциномы часто оказываются случайными находками на фоне многоузлового зоба, т.е. часть из них являются латентными, обладающими меньшим риском прогрессирования [48, 47, 45].

Мнения ученых относительно характера течения микрокарцином щитовидной железы, а следовательно и вопросы объема хирургического лечения,

а также необходимость терапии радиоактивным йодом остаются нерешенными [48]. В целом, для ПМКЩЖ в сравнении с ПРЩЖ большего размера характерно менее агрессивное биологическое поведение [25, 4]. Отдаленные метастазы выявляются в 0,3 – 2,8 % случаев [17, 25, 4, 10, 46], по некоторым данным – до 6,2 % [26]. Метастазы в лимфатические узлы шеи наблюдаются в среднем в 10 – 40 % [17, 46, 28], экстраорганная инвазия в 15-30 % [7, 28], рецидивы в 2,4 – 19 % наблюдений [9, 30, 36, 10, 22]. Смертность от МКЩЖ в основном менее 1 % [37, 10, 46]. В научной литературе приведено немало сведений о высоком злокачественном потенциале МКЩЖ [42, 21, 5, 30]. N. Wada и соавт. [42], обнаружили метастазы в регионарных л/узлах у 69,5%. Группа японских авторов [29] выявила рецидивы у 40 % больных в возрасте старше 55 лет. Вероятно, столь явная неоднородность полученных сведений объясняется различием в тактике лечения, объемом хирургического вмешательства и диссекции л/узлов, тщательностью их исследования. Таким образом, большинство исследователей убеждены, что ПМЩЖ требует такой же клинической тактики как и ПРЩЖ, включающей в себя тотальную тиреоидэктомию, послеоперационную радиойодтерапию и супрессивную терапию [4, 10].

Существуют и противоположные данные, свидетельствующие о благоприятном течении МКЩЖ. Sugitani I и соавт. [40] проследили течение заболевания у 300 пациентов с бессимптомными ПМЩЖ, которым не проводилось оперативное лечение. Увеличение размеров опухоли наблюдалось в 7 % случаев, не было изменений размеров в 90 % и у 3 % наблюдалось уменьшение микрокарцином, не было ни одного случая появления отдаленных метастазов и экстраорганной инвазии. Похожие результаты были получены Y. Ito и соавт. [18]. Они проследили течение микрокарцином 340 пациентов. Было выявлено увеличение микрокарцином у 6,4 % и 15,9 % за период времени 5 и 10 лет соответственно. Метастазы в лимфатические узлы возникли у 1,4 % за 5 лет и 3,4 % за 10 лет наблюдения. В последующем этим больным была выполнена тиреоидэктомию, и ни у одного из них не возник рецидив рака. В этой связи авторы указывают, что пациентам с МКЩЖ следует проводить хирургическое лечение лишь в случаях локализации опухоли вблизи трахеи или возвратного гортанного нерва, при наличии метастазов в лимфатические узлы или выявлении в результате ТАПБ форм с высокой степенью малигнизации. В случае появления признаков прогрессирования, таких как увеличение опухоли или появление метастазов, не будет поздно выполнить оперативное вмешательство [18].

Неоднородность клинико-морфологических проявлений и поиск прогностических критериев микрокарцином ЩЖ дают основания для их классификации и разработки комплексных систем оценки прогноза. При морфологическом исследовании учитывается размер микрокарцином, их

гистологический тип строения, степень инвазии, количество опухолевых очагов, наличие метастазов.

Выделяют микрокарциномы до 0,5 см и 0,5-1 см в диаметре. Данные аутопсий позволяют говорить о существовании часто встречающихся наименьших (до 1 мм) латентных микрокарцином [16, 23]. Однако в литературе имеются сведения о метастазировании ПМЩЖ размером до 2 мм [14]. Микрокарциномы  $\leq 0,5$  см метастазируют в 3,5%-55,7 % случаев,  $>0,5$  см – в 16%-73,7 % [37, 15, 42, 21, 41]; рецидивы – в 3,3 % и 14 % соответственно [29]. Pelizzo MR и соавт. [32], приводят данные, что МКЩЖ без метастазов до 5 мм в диаметре после оперативного лечения не рецидивуют, и в случае диагностики таких микрокарцином до хирургического вмешательства пациентам показана гемитиреоидэктомию. В случае выявления метастазов лечение должно быть таким же, как при МКЩЖ более 5 мм в диаметре. Однако многие специалисты полагают, что размер опухоли, как прогностический фактор, не играет существенного значения для пациентов с МКЩЖ [4, 33].

Различают микрокарциномы солитарные и многофокусные. Исследования показали, что очаги микрокарцином могут быть внутриорганными метастазами или независимыми опухолями [38]. Мультифокальный рост выявляется у 30 – 40 % больных [7, 19, 28] и ассоциируется с высокой частотой метастазирования [42, 24] и рецидивов [17, 36, 10]. Мультифокальность микрокарциномы объясняет появление рецидивов в контралатеральной доле ЩЖ у 5-25 % больных после гемитиреоидэктомии [4].

Наличие метастазов в лимфатические узлы является фактором риска локально-регионарных рецидивов, отдаленных метастазов и смертности у больных ПМЩЖ [28]. По данным Chow S. и соавт. [10] частота рецидивов и дистантного метастазирования при папиллярных микрокарциномах с метастазами в лимфатические узлы шеи по сравнению с ПМЩЖ без метастазов в 6 и в 11 раз выше соответственно. В 7 – 30 % случаев папиллярных раков ЩЖ клетки метастазов утрачивают способность к связыванию радиоактивного йода, что является основной причиной смертности [2]. Однако вопрос прогностического значения метастазирования в лимфатические узлы шеи у больных с дифференцированными формами рака ЩЖ остается спорным и по сей день. По данным некоторых авторов наличие метастазов в лимфатические узлы не оказывает значительного влияния на рецидивирование и выживаемость больных [28]. Показано отсутствие связи между частотой регионарного и отдаленного метастазирования. E. V. Эпштейн (2005г.) [4] пишет: «...в случаях дифференцированных карцином регионарные метастазы не являются значимым фактором прогноза, поскольку подавляющее большинство пораженных лимфатических узлов удаляется квалифицированными хирургами во время операции, а остальные (невыявленные или микрометастазы), благодаря способности накапливать

радиойод, могут быть обнаружены и ликвидированы в процессе курсов послеоперационной радиойоддиагностики и радиойодтерапии».

По гистогенезу выделяют фолликулярноклеточный рак: фолликулярный, папиллярный и недифференцированный (анапластический) и рак из парафолликулярных клеток – медулярный. Согласно классификации ВОЗ (2004г.), папиллярная микрокарцинома определяется как папиллярный рак диаметром менее 1 см [27]. Различают ПМЩЖ с классической папиллярной – встречается в 65-99%, фолликулярной – в 9,7-31%, онкоцитарной, высококлеточной – в 0,8% [37] и солидной [5] особенностью гистологического строения. Высококлеточные и солидные ПМЩЖ являются наиболее злокачественными. ПМЩЖ фолликулярного строения, в сравнении с классическим папиллярным строением, чаще дает отдаленные метастазы [26]; в регионарные л/узлы по данным одних авторов чаще метастазируют классические папиллярные формы [6], других авторов – ПМЩЖ фолликулярного строения [37]. Микрокарциномы до 1 мм, не имеющие клинического значения, как правило, представлены фолликулярными структурами [27]. Kasai N и соавт. [21] отмечают, что ПМЩЖ с фолликулярным строением является инициальной (начальной) формой рака, встречающийся чаще в раках до 0,5 см по сравнению с 0,5-1 см, при этом соотношение процента папиллярного строения к фолликулярному возрастает с увеличением размера опухоли.

Выделяют инкапсулированные, неинкапсулированные склерозирующие, несклерозирующие

ПМЩЖ [8, 44]. Микрокарциномы менее 1 мм, как правило, неинкапсулированные, без стромального склероза [27, 44]. Неинкапсулированные микрокарциномы имеют больший риск метастазирования в л/узлы [20, 24]. Диффузно-склерозирующие ПМЩЖ встречается в 5-11,7% [37, 34] и является одним из факторов высокого риска агрессивного течения заболевания [35].

Таким образом, морфологическими признаками агрессивных микрокарцином являются: многофуксный и контрлатеральный рост, отсутствие капсулы, наличие экстраорганной инвазии, признаков инвазии сосудов, диффузно-склерозирующие, высококлеточные, солидные и инсулярные формы, а также размер микрокарцином более 0,5 см [5, 30, 4, 31]. Однако мнения исследователей в этих вопросах нельзя назвать единодушными. Оценка одних и тех же факторов может значительно отличаться, а по некоторым из них быть вовсе противоположной. Вероятно, рутинное морфологическое исследование не способно полностью охарактеризовать агрессивный потенциал микрокарцином. В этой связи диагностика должна включать сочетанное гистологическое и иммуногистохимическое исследование (определение тканеспецифичных маркеров – ТГ, NIS; маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации – E-кадгерин, виментин, цитокератины, лектины, MMP; пролиферативной активности – Ki-67; ангио- и лимфангиогенеза – VEGF; онкогенов – BRAF, RAS и пр.), позволяющие установить структурно-функциональные особенности опухолевых клеток и их микроокружения.

### Література

1. Богданова Т. І. Рак щитовидної залози в Україні після чорнобильської катастрофи / Т. І. Богданова, Журнаджи, Дж. Томас [та ін.] // «Світ медицини та біології». – 2008. – № 2. – С. 17-19.
2. Зелінська Г. В. Йодпероксидаза та цитокератин № 17 в доопераційній діагностиці папілярного раку щитовидної залози та визначенні резистентності його метастазів до радіоїоду : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14. 01. 14 «Онкологія» / Г. В. Зелінська. – Київ, 2007. – 18 с.
3. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2007–2013 [Текст] / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін. // Бюл. Національного канцер-реєстру України. – 2006-2013. – Т. 7-13. <http://users.i.kiev.ua/~ucr/>.
4. Эпштейн Е. В. Рак щитовидной железы: комплексные клинические системы оценки долгосрочного прогноза (обзор литературы и собственных исследований). / Е. В. Эпштейн, С. И. Матящук, А. С. Матящук // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 287–311.
5. Ardito G. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy / G. Ardito, L. Revelli, E. Giustozzi [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 38, № 1. – P. 25-8.
6. Baloch Z. W. Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinicopathologic study / Z. W. Baloch, K. Shafique, M. Flannagan, V. A. LiVolsi. // Endocrine Practice. – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 952–959.
7. Bernet V. Approach to the Patient with Incidental Papillary Microcarcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 8. – P. 3586–3592.
8. Besic N. Papillary thyroid microcarcinoma: Prognostic factors and treatment / N. Besic, G. Pilko, R. Petric [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 97, № 3. – P. 221–225.
9. Cho Jin-Kyu. Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age / Jin-Kyu Cho, Ju-Yeon Kim, Chi-Young Jeong [et al.] // J. Korean. Surg. Soc. – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 281–287.
10. Chow S. M. Papillary microcarcinoma of the thyroid. Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality / S. M. Chow, S. C. Law, J. K. Chan [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 98, № 1. – P. 31–40.
11. Chung Y. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of the therapeutic lymph node dissection / Y. Chung, J. Kim, J. Bae [et al.] // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 241-246.
12. Cordioli M. Increase incidence of thyroid cancer in Florianopolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005 / M. I. Cordioli, M. H. Canalli, M. H. Coral // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2009. – Vol. 53, № 4. – P. 453–460.
13. Davies L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973- 2002. / L. Davies, H. G. Welch // Jama. – 2006. – Vol. 295, № 18. – P. 2164-2167.

14. De Jong S. A. Primary papillary thyroid carcinoma presenting as cervical lymphadenopathy: the operative approach to the "lateral aberrant thyroid". / S. A. De Jong, J. G. Demeter, H. Jarosz [et al.]. // *Am. Surg.* – 1993. – Vol. 59, №3. – P. 172–176.
15. Friguglietti C. U. Classification of papillary thyroid microcarcinoma according to size and fine-needle aspiration cytology: Behavior and therapeutic implications / C. U. Friguglietti, S. E. Dutenhofner, L. G. Brandro [et al.] // *Head Neck.* – 2011. – Vol. 33, №5. – P. 696-701.
16. Harach H. R. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A 'normal' finding in Finland. A systematic autopsy study / H. R. Harach, K. O. Franssila V. M. Wasenius // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P. 531–538.
17. Hay I. D. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period / I. D. Hay, M. E. Hutchinson, T. Gonzalez-Losada [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144, №6. – P. 980-987.
18. Ito Y. An Observational Trial for Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japanese Patients / Yasuhiro Ito, Akira Miyauchi, Hiroyuki Inoue [et al.] // *World J. of Surg.* – 2010. – Vol. 34. – P. 28-35.
19. Ito Y. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid / Y. Ito, T. Uruno, K. Nakano [et al.] // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13, №4. – P. 381-7.
20. Ito Y. Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma / Y. Ito, K. Kobayashi, C. Tomoda [et al.] // *World J. of Surg.* – 2005. – Vol. 29. – P. 1007–1011.
21. Kasai N. New subgrouping of small thyroid carcinomas / N. Kasai, A. Sakamoto // *Cancer.* – 1987. – Vol. 60. – P. 1767–1770.
22. Kim T. Y. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma / T. Y. Kim, S. J. Hong, J. M. Kim [et al.] // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 296.
23. Kovács G. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake / G. Kovács, G. Gonda, G. Vadász [et al.] // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 152-157.
24. Koperek O. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma / O. Koperek, R. Asari, B. Niederle, K. Kaserer // *Histopathology.* – 2011. – Vol. 58, №6. – P. 919-24.
25. Lee J. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathologic characteristics and treatment strategy / J. Lee, J. S. Yun, K. H. Nam [et al.] // *J. Korean Surg. Soc.* – 2007. – Vol. 72. – P. 276-82.
26. Lin K. D. Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis / K. D. Lin, J. D. Lin, M. J. Huang [et al.] // *International Surg.* – 1997. – Vol. 82. – P. 378–381.
27. 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.
28. Mercante G. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients / G. Mercante, A. Frasoldati, C. Pedroni [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 707–716.
29. Noguchi S. Papillary microcarcinoma / S. Noguchi, H. Yamashita, S. Uchino [et al.] // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32, №5. – P. 747-53.
30. Page C. «Aggressive papillary» thyroid microcarcinoma. / C. Page, A. Biet, P. Boute [et al.] // *European Archives of Otorhinolaryngology.* – 2009. – Vol. 266, № 12. – P. 1959-1963.
31. Palme C. E. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma / C. E. Palme, Z. Waseem, S. N. Raza [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 130, №7. – P. 819–824.
32. Pelizzo M. R. Papillary thyroid microcarcinoma. Long-term outcome in 587 cases compared with published data / M. R. Pelizzo, B. I. Merante, A. Toniato [et al.] // *Minevra Chir.* – 2007. – Vol. 62, №5. – P. 315–325.
33. Pellegriti G. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases / G. Pellegriti, C. Scollo, G. Lumera [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, №8. – P. 3713–3720.
34. Pisello F. Total thyroidectomy of choice in papillary microcarcinoma / F. Pisello, G. Geraci, C. Sciumi [et al.] // *Giornale di Chirurgia.* – 2007. – Vol. 28. – P. 13–19.
35. Regalbuto C. A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases / C. Regalbuto, P. Malandrino, A. Tumminia [et al.] // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21, №4. – P. 383-389.
36. Ross D. S. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer / D. S. Ross, D. Litofsky, K. B. Ain [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, № 10. – P. 1043-1048.
37. Roti E. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study / E. Roti, E. Uberti, M. Bondanelli & L. Braverman // *European J. of Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 659-673.
38. Shattuck T. M. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma / T. M. Shattuck, W. H. Westra, P. W. Ladenson, A. N. Arnold // *Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2406–2412.
39. So Y. K. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections / Y. K. So, Y. I. Son, S. D. Hong [et al.] // *Surg.* – 2010. – Vol. 148. – P. 526–531.
40. Sugitani I. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes / I. Sugitani, K. Toda, K. Yamada [et al.] // *World J. Surg.* – 2010. – Vol. 34. – P. 1222–1231.
41. Vasileiadis I. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological characteristics and implications for treatment in 276 patients / I. Vasileiadis, E. Karakostas, G. Charitoudis [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 42, №6. – P. 657-64.
42. Wada N. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas / N. Wada, Q. Y. Duh, K. Sugino [et al.] // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 237. – P. 399–407.
43. Won J. K. Clinicopathologic Characteristics of Papillary Microcarcinoma in the Elderly / Jin Kim Won, Jung Bae Min, Seon Yi Yang // *J. Korean Thyroid Assoc.* – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 69-74.
44. Yamamoto Y. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases / Y. Yamamoto, T. Maeda, K. Izumi, H. Otsuka // *Cancer.* – 1990. – Vol. 65, №5. – P. 1173-1179.
45. Yoo F. Characteristics of Incidentally Discovered Thyroid Cancer / Yoo Frederick, I. Chaikhoutdinov, M. Ron [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 139, № 11. – P. 1181-1186.
46. Yu X. M. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases / X. M. Yu, Y. Wan, R. S. Sippel, H. Chen. // *Annals of Surgery.* 2011. – Vol. 254, №4. – P. 653–660.

47. Zafon C. Differences in the form of presentation between papillary microcarcinomas and papillary carcinomas of larger size / C. Zafon, J. Baena, J. Castellvi [et al.] // J. of Thyroid Research. – 2011. – 639156. // Published online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010658/>
48. Zafon C. (2012). Papillary Thyroid Microcarcinoma – Do Classical Staging Systems Need to Be Changed? / Dr. Laura Ward (Ed.) // Thyroid and Parathyroid Diseases – New Insights into Some Old and Some New Issues. InTech, 2012. – 318 p.

УДК 616. 441-006. 6:[091. 8+071]

### **КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МІКРОКАРЦИНОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури)**

**Яковцова І. І., Івахно І. В.**

**Резюме** Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози характеризується неоднорідністю клініко-морфологічних ознак, характеру біологічної поведінки і відсутністю єдиної думки щодо лікувальної тактики хворих на це захворювання. Серед морфологічних критеріїв прогнозу у хворих на ПМЦЖ найбільше значення мають багатофокусне і контрлатеральне ураження, відсутність пухлинної капсули, наявність екстраорганої інвазії, ознак інвазії судин, дифузно – склерозуючі, висококлітинні, солідні та інсулярні форми, а також розмір мікрокарцином більш 0,5 см.

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

УДК 616. 441-006. 6:[091. 8+071]

### **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)**

**Яковцова И. И., Ивахно И. В.**

**Резюме.** Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы характеризуется неоднородностью клинико-морфологических признаков, характера биологического поведения и отсутствием единого мнения о лечебной тактике больных с этим заболеванием. Среди морфологических критериев прогноза у больных ПМЦЖ наибольшее значение имеют многофокусный и контрлатеральный рост, отсутствие опухолевой капсулы, наличие экстраорганої инвазии, признаков инвазии сосудов, диффузно-склерозирующие, высококлеточные, солидные и инсулярные формы, а также размер микрокарцином более 0,5 см.

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

UDC 616. 441-006. 6:[091. 8+071]

### **Clinical and Morphological Characteristics of Thyroid Microcarcinomas (Literature Review)**

**Yakovtsova I. I., Yvahno I. V.**

**Abstract.** There are more than three thousand new cases of thyroid cancer recorded every year in Ukraine. Incidence of thyroid cancer in Ukraine increased from 2007 to 2011 on averaged by 6.9% per year (from 5.4 per 100 thousand people in 2007 up to 6.9 in 2011). Particularly high increase of thyroid cancer due to papillary thyroid microcarcinomas. Papillary thyroid microcarcinomas (PTMC) are defined according to the World Health Organisation as small papillary thyroid carcinomas (PTC) less than 10 mm in size.

PTMC show variety clinical and morphological evidence, biological behavior, and there is no agreement about the optimal treatment of this tumors.

In general, PTMs in comparison with papillary thyroid cancers characterized by less aggressive biological behavior. Distant metastases are detected in the 0.3 – 2.8% of papillary thyroid microcarcinoma patients, according to some authors – up to 6.2%. Metastasis to the neck lymph nodes are observed on average in the 10 – 40% of cases, extrathyroid invasion in 15-30%, recurrent in 2.4 – 19%, mortality generally less than 1%. In the scientific literature a lot of information about high malignant potential of PTMC. N. Wada et al. found lymph node metastases in 69.5% of cases. A group of Japanese authors revealed recurrences in 40% of patients older than 55 years. Thus, most researchers suggest that PTMC requires the same clinical management as PTC, including: total thyroidectomy, postoperative radioactive iodine treatment and suppressive therapy. There are also opposite data showing favorable current of PTMC. Y. Ito et al. suggest that surgical treatment should be performed only in cases of tumor localization near nerve recurrent, or in cases with the presence of lymph nodes metastases, and high malignant forms.

With the identification of certain clinicopathological parameters, associated with indolent or aggressive tumor behavior, patients may be separated in to risk groups based on these parameters, such as age, gender, size of tumor, cancer extension, and other morphologic parameters.

Most reports in the literature show that older patients with PTMC have a worse prognosis. However, some authors found that, in PTM, age was not a significant factor in predicting disease recurrence or survival.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

---

---

Distinguish PTMC less than 0.5 cm and 0.5-1 cm in diameter. There are evidences the presents of lymph node metastases in patients with microcarcinomas less then 2mm. PTMC  $\leq$  0,5 cm metastasize on average in the 3.5% – 55.7% of cases, > 0.5 cm in 16% -73.7%; recur – 3.3% and 14% respectively.

Multiple foci were reported in approximately 30 – 40% of PTMC. A number of clinical studies showed that patients with more than two foci had a higher recurrence rate, cancer mortality, presence of metastases than those with unifocal PTMC.

According to the classification of World Health Organization PTMC subdivided into the following morphological form: classical papillary – 65-99% of cases, follicular – 9,7-31%, oncocytic, tall cell variant – 0.8% [37] and solid. The sclerosing variant has been found in 5–11.7% of PTMC. The more virulent oncocytic, tall cell and solid variants. The smallest tumors (1-2 mm) often follicular, nonencapsulated, and without fibrosis, suggesting that they may represent the early stages of development.

So among the morphological criteria of prognosis in patients with PTM the most important ones are multifocal and bilateral growth, nonencapsulation of the tumor, extrathyroid invasion, vascular invasion, diffuse sclerosing, tallcell, solid, insular variants, and the size greater than 0.5 cm.

However, the diagnosis should include histological and immunohistochemical examination such as: expres-sion of epithelial-mesenchymal transition markers (E-cadherin, vimentin, MMP), oncogens (BRAF, RAS), VEGF and others.

**Key words:** papillary thyroid microcarcinoma, morphology, prognostic value of morphology.

*Рецензент – проф. Рибаків С. Й.*

*Стаття надійшла 5. 05. 2014 р.*