

Зміни в патологічній діагностиці пухлин щитоподібної залози після впровадження в практику 4-го видання Гістологічної класифікації пухлин ендокринних органів WHO і 8-го видання класифікації TNM, які можуть впливати на тактику хірургічного лікування

Т.І. Богданова,
Л.Ю. Зурнаджи,
А.Є. Коваленко,
М.Ю. Болгов,
С.В. Чернишов,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Висвітлено нові патологічні діагнози інкапсульованих пухлин щитоподібної залози згідно з 4-м виданням Гістологічної класифікації WHO (WDTUMP, FTUMP, WDCaNOS, NIFTP), які мають враховуватися не лише патологами, але й ендокринними хірургами України, адже можуть привести до змін у тактиці хірургічного лікування. Розглянуто нові вимоги до віднесення карциноми щитоподібної залози до рТЗ категорії за новим 8-м виданням TNM класифікації. На прикладі власних даних продемонстровано можливу частоту нових патологічних діагнозів і змін у категорії рТ за новою TNM класифікацією.

Ключові слова: щитоподібна залоза, карцинома, аденома, інвазія, гістологічна класифікація, TNM класифікація.

Найбільша у світі радіогенна катастрофа на Чорнобильській АЕС привертала та привертає небачену увагу лікарів і науковців до вузлової

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Т.І. Богданова, Л.Ю. Зурнаджи, А.Є. Коваленко, М.Ю. Болгов, С.В. Чернишов, М.Д. Тронько

тиреоїдної патології, а саме до раку щитоподібної залози (ЩЗ) вже протягом 30 років [1-3]. Різноманітні скринінгові дослідження проводяться не лише в постраждалих унаслідок Чорнобильської аварії країнах [4-7], а й у країнах із великою кількістю атомних електро-

Лекції

станцій [8-9], а також в Японії після аварії на Фукусімській АЕС [10-12]. Окрім того, протягом означеного періоду суттєво вдосконалювались ультразвукові та цитологічні дослідження вузлових тиреоїдних утворень після проведення ТАПБ. Усі ці заходи, безумовно, посіли важливе місце серед причин значного підвищення захворюваності на тиреоїдний рак в усьому світі [13].

Підвищення захворюваності поєднувалося головним чином із таким його гістологічним типом, як папілярна карцинома [9], а саме зі зростанням частоти виявлення пухлин розміром до 10 мм, так званих папілярних мікрокарцином. У більшості випадків мікрокарциноми характеризуються низьким потенціалом агресивності та надзвичайно сприятливим прогнозом, тому останніми роками дедалі частіше застосовуються такі поняття, як «надмірне виявлення» та «надмірне лікування» [8, 14]. Так, медики з різних провідних клінік світу дотримують думки щодо можливості клінічного спостереження замість хірургічного втручання після виявлення папілярної мікрокарциноми [15-17].

Слід зауважити, що, за нашими даними [18, 19], частота папілярних мікрокарцином в Україні також суттєво зростала протягом останнього десятиріччя, досягнувши минулого 2016 року 48,8% серед оперованих у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР) хворих із папілярною карциномою, вік яких на час Чорнобильської аварії не перевищував 18 років (табл. 1).

Безумовно, щодо «маленьких» інкапсульованих пухлин без ознак інвазійного росту (рис. 1) «пом'якшення» тактики хірургічного лікування може бути виправданим попри ймовірність радіаційного опромінення в анамнезі

хворого 30 років тому, але відносно неінкапсульованих мікрокарцином, надто субкапсульярної локалізації (рис. 2), треба бути вкрай обережними. Знов-таки, за даними 2016 року, папілярні мікрокарциноми у 25,5% супроводжувались ознаками багатофокусного росту, у 24,4% — екстратиреоїдним поширенням у жирову або сполучну тканину (а в 5,6% — і в м'язову тканину) та у 22,5% — метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів. До того ж минулого року не виявлено вірогідної різниці в частоті наведених вище показників інвазійності за результатами порівняння 102 карцином розміром до 10 мм і 107 карцином розміром понад 10 мм (див. табл. 1). Це ще раз підкреслює, що мікрокарциноми вимагають ретельного, індивідуалізованого підходу щодо тактики їх лікування в кожному конкретному випадку.

Минулого 2016 року було також звернуто увагу науково-медичної спільноти на інкапсульовані папілярні карциноми, а саме на фолікулярний гістологічний варіант цієї пухлини з відсутністю ознак інвазійності до капсули утворення. Експертною групою патологів із різних країн ретроспективно було переглянуто препарати великої кількості випадків фолікулярного варіанта інкапсульованої папілярної карциноми та порівняно результати поопераційного спостереження за відсутності та наявності ознак інвазійності в таких пухлинах [20]. Експерти дійшли висновку, що неінвазійні пухлини фолікулярної будови слід рекласифікувати в так звані «Не-Інвазійні Фолікулярні Пухлини з ядерними змінами, властивими Папілярній карциномі (НІФПП, NIFTP в оригіналі). З точки зору авторів, такі пухлини посідають проміжне місце між злоякісними та доброякісними фолікулярними пухлинами ЩЗ.

Таблиця 1. Розмір та інвазійні властивості папілярних карцином щитоподібної залози, видалених у дорослих віком від 30 до 48 років, народжених перед аварією на ЧАЕС (209 випадків)

Розподіл ПК за розміром	Розмір пухлини (pT)		Багатофокусний ріст (pTm)		Екстратиреоїдне поширення (pT3:7 вид. TNM)		Екстратиреоїдне поширення (pT3b:8 вид. TNM)		Регіонарні метастази (pN1)		Віддалені метастази (M1)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-5 мм	33	15,8	4/33	12,1	3/33	9,1	0/33	-	6/33	18,2	0/33	-
6-10 мм	69	33,0	22/69	31,9	13/69	18,8	1/69	1,4	17/69	24,6	0/69	-
1-10 мм	102	48,8	26/102	25,5	16/102	15,7	1/102	1,0	23/102	22,5	0/102	-
>10 мм	107	51,2	24/107	22,4	26/107	24,3	6/107	5,6	33/107	30,8	0/107	-
Усього	209	100	50/209	23,9	36/209	20,1	7/209	3,3	56/209	26,8	0/209	-

Все означене вище, у свою чергу, привело до певних змін у Гістологічній і TNM класифікаціях, а також у протоколах лікування диференційованого раку ЩЗ (РЩЗ) [21-23].

Так, в опублікованому наприкінці червня 2017 року 4-му виданні Гістологічної класифікації пухлин ЩЗ з'явилися такі патологічні діагнози, що посідають проміжне місце між зляжкісними (карцинома) та доброякісними (фолікулярна аденома) пухлинами щитоподібної залози:

- Добре Диференційована Пухлина з Невизначеним Потенціалом до Малігнізації (ДДПНПМ, **WDTUMP** в оригіналі) – інкапсульована пухлина з осередковими змінами ядер, характерними для папілярної тиреоїдної карциноми.
- Фолікулярна Пухлина з Невизначеним Потенціалом до Малігнізації (ФПНПМ, **FTUMP** в оригіналі) – інкапсульована пухлина із сумнівними ознаками капсулярної або судинної інвазії, властивої фолікулярній тиреоїдній карциномі.
- Не-Інвазійна Фолікулярна Пухлина з ядерними змінами, властивими Папілярній карциномі (НІФПП, **NIFTP** в оригіналі). У попередньому 3-му виданні Гістологічної класифікації ВООЗ [24] такі пухлини визначались як інкапсульована папілярна карцинома, фолікулярний варіант.
- Добре Диференційована Карцинома, Не Зазначено Інше (ДДКНЗІБ, **WDCaNOS** в оригіналі) – інкапсульована карцинома з локальними змінами ядер, характерними для папілярної карциноми, та наявністю вираженої капсулярної/судинної інвазії.

Як відомо [1], ІЕОР із 1998 року бере участь у Міжнародному проекті «Чорнобильський Банк Тканин» (ЧБТ), причому внесок України в ЧБТ становить понад 70% випадків зляжкісних і доброякісних пухлин ЩЗ. Слід зазначити, що міжнародна група експертів-патологів «Патологічна панель ЧБТ», до складу якої увійшли провідні фахівці світу в галузі хірургічної тиреоїдної патології, весь час використовує такі невизначені діагнози, як WDTUMP, FTUMP і WDCaNOS [25], для можливості проведення подальших молекулярно-генетичних досліджень пухлин із невизначеним потенціалом до малігнізації або труднощами у визначенні типу карциноми. Проте серед

Таблиця 2. Частота невизначених діагнозів серед українських випадків пухлин щитоподібної залози в Чорнобильському банку тканин за період від 1998 до 2016 року

ЧБТ діагноз	3359 українських випадків ЧБТ	
	n	%
WDTUMP	99	2,9
FTUMP	25	0,7
WDCaNOS	59	1,8

українських випадків частота подібних діагнозів не перевищує 3% (табл. 2).

Що стосується NIFTP, то остання 24-а Патологічна панель за проектом ЧБТ відбулася в травні 2017 року, тобто перед офіційним опублікуванням 4-го видання Гістологічної класифікації ВООЗ. Серед розглянутих фахівцями 68 випадків інкапсульованих папілярних карцином фолікулярної будови з України 8 (11,8%) можуть бути в подальшому рекласифіковані в NIFTP, але серед загальної кількості папілярних карцином частота NIFTP становить лише 3,6% (табл. 3). Зауважимо, що за наявності ознак багатофокусного росту або вираженого поширення клітин пухлини до капсули новоутворення діагноз залишається без змін: інкапсульована папілярна карцинома, фолікулярний варіант (рис. 3). Лише солітарну інкапсульовану неінвазійну пухлину можна визначати як NIFTP (рис. 4).

З огляду на надзвичайно сприятливий поопераційний прогноз незалежно від розміру NIFTP [26] Американською тиреоїдною асоціацією рекомендовано вважати достатнім обсягом хірургічного лікування гемітиреоїдектомію [23], безумовно, з ретельним поопераційним спостереженням хворих.

Слід зазначити, що в поточному 2017 році вийшло також з друку 8-е видання TNM класифікації [22], в якому змінилися критерії віднесення пухлини до рТЗ категорії. Цю категорію розподілено на дві підгрупи: рТ3а та

Таблиця 3. Частота можливої рекласифікації українських випадків папілярної карциноми щитоподібної залози в Не-Інвазійну Фолікулярну Пухлину з ядерними змінами, властивими Папілярній карциномі (NIFTP), у Чорнобильському банку тканин за період від 2015 до 2016 року

ЧБТ діагноз	222 українські випадки папілярної карциноми (ПК)	
	n	%
NIFTP серед усіх ПК	8/222	3,6
NIFTP серед інкапсульованих ПК	8/68	11,8

Лекції

pT3b. До категорії pT3a, як і раніше, належать пухлини розміром понад 40 мм, які не мають ознак інвазійного росту за межі капсули залози, а до категорії pT3b — пухлини будь-якого розміру, але лише з ознаками екстратиреоїдного поширення до м'язової тканини (**рис. 5**), причому мінімальна екстратиреоїдна інвазія

до жирової або сполучної тканини, на відміну від 7-го видання pTNM класифікації [27], не враховується (**рис. 6**). Зауважимо, що впровадження 8-го видання pTNM класифікації приведе до істотного зниження частоти випадків, які належать до категорії pT3 за рахунок екстратиреоїдного поширення. Так, на при-

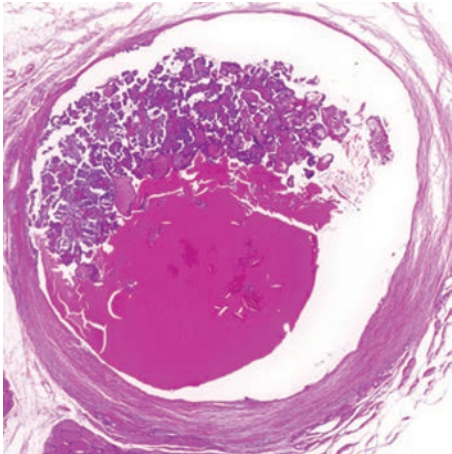


Рис. 1. Інкапсульована папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози розміром 7 мм папілярної будови з кістозними змінами без ознак інвазійного росту до капсули пухлини.

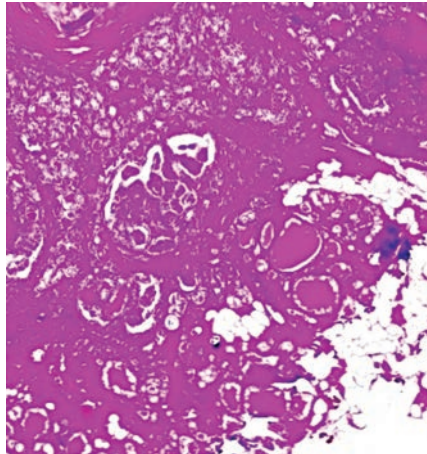


Рис. 2. Неінкапсульована, субкапсулярна папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози розміром 5 мм папілярно-солідної будови з ознаками поширення за межі капсули залози до жирової тканини. У хворого визначено також метастази в регіонарних лімфовузлах центрального та правого югулярного колекторів.

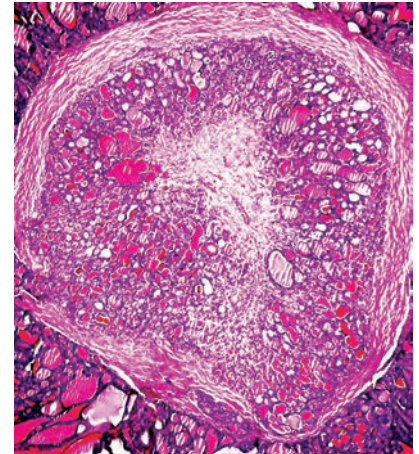


Рис. 3. Інкапсульована папілярна карцинома щитоподібної залози, фолікулярний варіант, з ознаками інвазійного росту до капсули пухлини та локально за її межі в прилеглу тиреоїдну тканину.

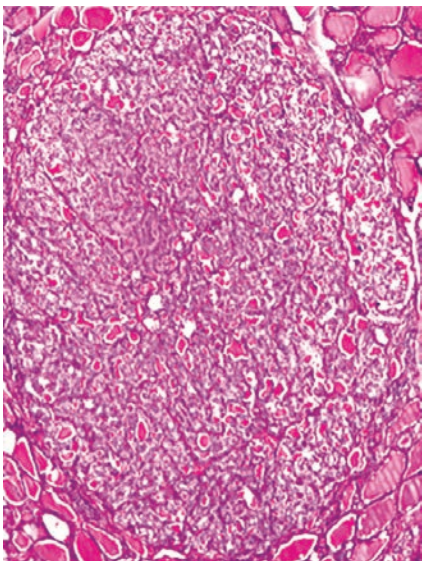


Рис. 4. Інкапсульована «Не-Інвазійна Фолікулярна Пухлина з ядерними змінами, властивими Папілярній карциномі» (НІФПП, NIFTP в оригіналі). Пухлина фолікулярної будови, обмежена тонкою капсулою.

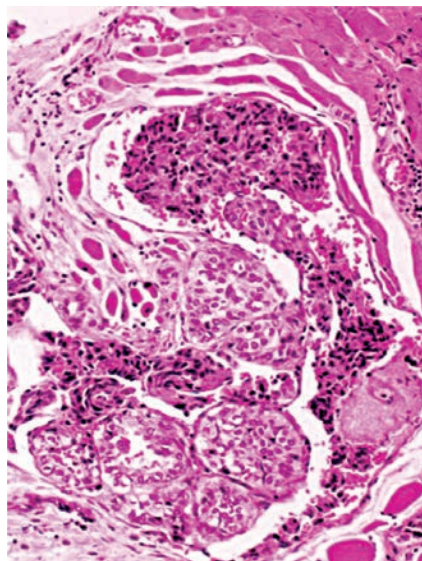


Рис. 5. Поширення неінкапсульованої папілярної карциноми щитоподібної залози солідної будови за межі капсули залози до м'язової тканини.

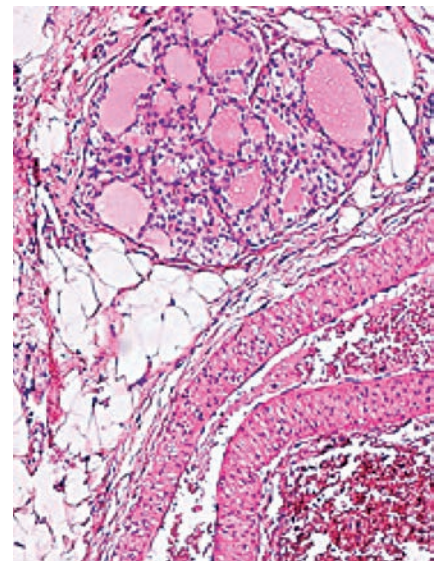


Рис. 6. Поширення неінкапсульованої папілярної карциноми щитоподібної залози фолікулярної будови за межі капсули залози до жирової тканини.

кладі 209 випадків папілярної карциноми, видалених у ІЕОР упродовж 2016 року, видно, що таке зниження може досягати 6 разів (див. табл. 1).

Подібні зміни знов-таки зумовлено міркуваннями щодо надзвичайно сприятливого прогнозу та виживання хворих із диференційованими карциномами ЩЗ, у зв'язку з чим подовжено також вік хворих із папілярною або фолікулярною карциномами ЩЗ, що належать до І клінічної стадії, до 55 років.

Отже, патологам та ендокринним хірургам України рекомендуємо враховувати:

- нові категорії патологічних діагнозів інкапсульованих тиреоїдних пухлин, які можуть бути підґрунтям зменшення обсягу оперативного втручання в подібних випадках;
- зміни у віднесенні тиреоїдних карцином до рТЗ категорії за 8-м виданням TNM класифікації;
- зміни віку пацієнтів для встановлення І клінічної стадії захворювання.

Список використаної літератури

1. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtaterv I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan; 2014. 175 p.
2. Fridman M, King-yin Lam A, Krasko O, Schmid KW, Branovan DI, Demidchik Yu. Morphological and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus: The influence of radiation exposure and the source of irradiation. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015; 98:527-31.
3. Demidchik YuE, Fridman MV, Mankovskaya S, Krasko O, Schmid KW, Lam AK, et al. Post-Chernobyl Pediatric Papillary Thyroid Carcinoma in Belarus: Histopathological Features, Treatment Strategy, and Long-Term Outcome. In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017:49-58.
4. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect*. 2011Jul;19(7):933-9.
5. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I, et al. Thyroid cancer risk in Ukraine following the Chernobyl accident (the Ukrainian-American cohort thyroid study). In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017:77-86.
6. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Oliynik V, Cahoon E, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer*. 2017;141:1585-8.
7. Zablotska LB, Nadyrov EA, Rozhko AV, Gong Z, Polyanskaya ON, McConnell RJ, et al. Analysis of thyroid malignant pathologic findings identified during 3 rounds of screening (1997-2008) of a cohort of children and adolescents from Belarus exposed to radioiodines after the Chernobyl accident. *Cancer*. 2014;121:457-66.
8. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer «epidemic» – screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1765-7.
9. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid*. 2016;26:1535-40.
10. Yamashita S. Comprehensive health risk managements after the Fukushima Nuclear Power Plant accident. *Clinical Oncology*. 2016;28:255-62.
11. Suzuki S, Fukushima T, Midorikava S, Shimura H, Matsuzuka T, Ishikawa T, et al. Comprehensive survey results of childhood thyroid ultrasound examinations in Fukushima in the first four years after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. *Epidemiology*. 2016;26:843-51.
12. Suzuki S. Childhood and adolescent thyroid cancer in Fukushima after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: 5 years on. *Clinical Oncology*. 2016;28:263-71.
13. Hershman JM. The increased incidence of thyroid cancer is worldwide. *Clin Thyroidol*. 2017;29:11-12.
14. Pearce EN. Thyroid cancer overdiagnosis is a result of screening programs in South Korea. *Clin Thyroidol*. 2017;29:8-10.
15. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidence of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid*. 2016;26:150-5.
16. LeBoulleux S, Tuttle M, Pachini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: shift from surgery to active surveillance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. (Internet). 2016 Aug [cited 2016 Aug 19]. Available from [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30180-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30180-2).
17. Leung A. Active surveillance of small, low-risk papillary thyroid cancer can be a safe alternative to surgery in selected patients. *Clin Thyroidol*. 2017;29:97-9.
18. Bogdanova T, Zurnadzhy L, LiVolsi VA, Williams ED, Ito M, Nakashima M, et al. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtaterv I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan; 2014:65-108.
19. Bogdanova T, Saenko V, Shpak V, Zurnadzhy L, Voskoboinyk L, Dekhtyarova T, et al. Long-term Analysis of the Incidence and Histopathology of Thyroid Cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017:67-76.
20. Nikiforov YuE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2:1023-9.
21. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. Eds (2017) WHO classification of tumours of endocrine organs: 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017. 355 p.
22. Brierley JD, Gospodarowich MK, Wittekind C, editors. TNM classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 233 p.
23. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27:481-3.
24. DeLellis RA, Lloyd R, Heitz Ph, Eng Ch, editors. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 3rd edition. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004. 320 p.
25. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Ito M, Rosai J, Sidorov Yu, Thomas GA. Guest Editorial: Two proposal regarding the terminology of thyroid tumors. *Intern J Surgical Pathology*. 2000;8:181-3.
26. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle MR, Gosselin RA. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27:512-7.
27. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 320 p.

Изменения в патологической диагностике опухолей щитовидной железы после внедрения в практику 4-го издания Гистологической классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ и 8-го издания классификации TNM, которые могут влиять на тактику хирургического лечения

Т.И. Богданова, Л.Ю. Зурнаджи, А.Е. Коваленко, М.Ю. Болгов, С.В. Чернишев, М.Д. Тронько

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Освещены новые патологические диагнозы инкапсулированных опухолей щитовидной железы согласно 4-му изданию Гистологической классификации ВОЗ (WDTUMP, FTUMP, WDCaNOS, NIFTP), которые должны учитываться не только патологами, но и эндокринными хирургами Украины, так как могут привести к изменениям в тактике хирургического лечения. Рассмотрены новые требования к отнесению карциномы щитовидной железы к pT3 категории в соответствии с 8-м изданием TNM классификации. На примере собственных данных продемонстрирована возможная частота новых патологических диагнозов и изменений в категории pT по новой TNM классификации.

Ключевые слова: щитовидная железа, карцинома, аденома, инвазия, гистологическая классификация, TNM классификация.

Changes in the pathological diagnoses of thyroid tumors after the introduction into practice of the 4th edition of the Histological classification of tumors of the endocrine organs of WHO, and the 8th edition of the TNM classification, which can influence the tactics of surgical treatment

T.I. Bogdanova, L. Yu. Zurnadzhi, A.E. Kovalenko, M.Yu. Bolgov, S.V. Chernishev, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. New pathological diagnoses of encapsulated thyroid tumors are described in accordance with the 4th edition of WHO Histology classification (WDTUMP, FTUMP, WDCaNOS, NIFTP), which should be taken into account not only by pathologists, but also by endocrine surgeons of Ukraine, as they can lead to changes in the tactics of surgical treatment. New requirements for the pT3 category of thyroid carcinoma are considered in accordance with the 8th edition of the TNM Classification. Using the examples of own data, the possible frequency of new pathological diagnoses and changes in the pT category of the new TNM Classification was demonstrated

Keywords: thyroid gland, carcinoma, adenoma, invasion, histological classification, TNM classification.