

УДК 616.441-006.6+616-08-035

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОИДНОЙ МИКРОКАРЦИНОМЫ

Канд. мед. наук А. В. МУЖИЧУК, проф. Н. И. АФАНАСЬЕВА

*Харьковский государственный медицинский университет,  
ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины», Харьков*

**Изучено клиническое течение и произведена оценка эффективности противоопухолевого лечения тиреоидной микрокарциномы. Показано отсутствие убедительных данных о более благоприятном течении тиреоидной микрокарциномы в сравнении с большими опухолями, что подтверждает необходимость проведения полноценной программы лечения, заключающейся в радикальном хирургическом вмешательстве и радионуклидной терапии.**

*Ключевые слова: тиреоидная микрокарцинома, клиническое течение, лечение.*

В соответствии с классификацией ВОЗ под микрокарциномой щитовидной железы подразумевают рак с максимальным диаметром 10 мм, классифицируемый как папиллярный [1]. Однако некоторые исследователи считают предельным размером тиреоидного узла 15 мм [2]. Частота

диагностики этого скрытого рака при аутопсии колеблется по разным данным от 5–10% до 36% случаев [1, 2] и даже до 48% среди оперированных больных тиреоидным раком [3]. Данные аутопсий, а также низкий уровень смертности и малое количество локальных рецидивов при тиреоидной

микрокарциноме свидетельствуют о низкой агрессивности такого вида рака [4].

Вместе с тем, несмотря на неагрессивное течение заболевания, микрокарцинома часто характеризуется мультифокальным ростом и сопровождается рецидивами при нерадикальном хирургическом лечении [3, 5, 6].

Если ранее микрокарциному обнаруживали лишь при аутопсиях или случайно при хирургических вмешательствах по поводу доброкачественных образований щитовидной железы, то сейчас основным методом диагностики считают цитологическое исследование узлов, визуализируемых при эхоскопии щитовидной железы. Информативность цитологической диагностики составляет до 89,3% [7]. В исследованиях, проведенных G. C. Yang et al., показано, что среди 39 больных с тиреоидными узлами размером от 0,2 до 1 см цитологически был верифицирован папиллярный рак у 22 пациентов, подозрение на рак — у 13 и медуллярный рак — у 4 больных. Гистологическое исследование подтвердило наличие папиллярного рака в 35, а медуллярного — в 4 случаях, т. е. информативность пункционной биопсии в диагностике микрокарциномы довольно высокая [5].

Среди гистологических вариантов микрокарциномы выделяют инкапсулированную и частично инкапсулированную папиллярную карциному, ограниченную микрокарциному и оккультную склерозирующую карциному [2].

Кроме данных о микрокарциномах дифференцированного строения, сообщают о возможности существования медуллярной [8] и анапластичной микрокарциномой [9]. Предоперационная диагностика медуллярной микрокарциномы базируется на изучении семейного анамнеза, повышенном содержании кальцитонина и определении мутации RET-протоонкогена. Большинство таких пациентов составляли дети (средний возраст — 15,4 лет), у 80% которых опухоль была билатеральной, диаметром меньше 1 см, у остальных неопластический процесс имел мультицентричный характер. Принципиальными микроскопическими различиями этих генетически обусловленных медуллярных микрокарцином от больших по размеру спорадических были незначительная стромальная десмоплазия и невыраженное включение амилоида, большое количество С-клеточной гиперплазии и минимальное количество случаев метастатического поражения лимфатических узлов [8]. Особое внимание при морфологической диагностике медуллярной микрокарциномы необходимо обращать на степень С-клеточной гиперплазии: I степень гиперплазии устанавливается при наличии 11–20 гиперплазированных клеток, II — при наличии 21–40, а III — более чем 50 гиперплазированных С-клеток. Наибольшую опасность представляют случаи с субкапсулярным расположением атипичных гиперплазированных С-клеток, дающих начало высокодифференцированной медуллярной микрокарциноме [9].

Ретроспективный анализ особенностей клинического течения дифференцированных микрокарцином показал, что они могут иметь свои клинические особенности, наиболее общими из которых считают шейную лимфоаденопатию как с, так и без наличия пальпируемого тиреоидного узла [2].

Метастатическое поражение лимфатических узлов при микрокарциноме отмечали в 16–64% случаев [5, 7], причем количество пораженных метастазами узлов увеличивалось параллельно росту размеров первичной опухоли [7]. Агрессивный ход тиреоидной микрокарциномы отмечен у больных с высокой степенью риска — в более пожилом возрасте, у лиц, испытавших радиационное воздействие, при мультицентричном, билатеральном поражении и при вовлечении в процесс лимфатических узлов шеи. Отмечают, что биологическая агрессивность и локальные свойства присущи как большим, так и малым опухолям. Так, частота метастатического поражения шейных лимфатических узлов при малом и большом тиреоидном раке составила 16,8% и 25,7% соответственно. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении частоты отдаленного метастазирования — 0,9% и 3,5% [10]. На первый взгляд — явное преобладание благоприятного течения заболевания при микрокарциноме. Но при анализе отдаленных результатов наблюдения за больными (на протяжении 55,8 мес) с малым и большим тиреоидным раком установлено, что частота метастазов и рецидивов при этих формах не только уравнивалась, а и была несколько выше у больных с микрокарциномой. Кроме того, мультицентричный рост опухоли наблюдался у 31,9% больных с малым и у 35,9% больных с большим тиреоидным раком [10]. Именно поэтому микрокарциному следует рассматривать как «полноценную» форму рака, а следовательно, программа ее лечения должна быть аналогичной программе при больших опухолях щитовидной железы. После выявления микрокарциномы и возможных локальных метастазов необходимо производить тиреоидэктомию (как минимум — субтотальную резекцию щитовидной железы) с возможной центральной или односторонней лимфаденэктомией [3]. Последующая абляция радиоактивным йодом является целесообразной и проводится при поглощении  $^{131}\text{I}$  на уровне 10–20% [11].

В случае выявления микрокарциномы при срочном интраоперационном гистологическом исследовании во время хирургического вмешательства тотальная тиреоидэктомия может быть осуществлена при условии проведения этой операции опытным хирургом. Ее принципиальным преимуществом является простота последующего наблюдения.

С другой стороны, если микрокарцинома обнаруживается при плановом гистологическом исследовании, повторное хирургическое вмешательство является нецелесообразным, если не

выявлено местного распространения заболевания, мультифокального роста, билатерального поражения и отдаленного метастазирования.

В случае мультифокальности микрокарциномы, с инвазией в капсулу или с метастазами, безусловно, показана тотальная или окончательная тиреоидэктомия, которую проводят перед последующим лечением радиоактивным йодом.

Такая тактика снижает количество рецидивов заболевания, наблюдаемых при разных программах лечения в 7–11% случаев [1, 11].

Цель исследования — изучить клиническое течение тиреоидной микрокарциномы и оценить эффективность противоопухолевого лечения.

На протяжении 2000–2006 гг. в Институте медицинской радиологии (ИМР) АМН Украины обследовано и введено в компьютерную базу данных 172 больных с размерами первичных опухолей щитовидной железы от 0,1 до 0,7 см, что позволяет отнести такие опухоли к тиреоидным микрокарциномам. 132 больных были прооперированы по месту жительства, а 38 — в ИМР АМН Украины. Две пациентки крайне преклонного возраста с выраженной сопутствующей патологией, у которых диагноз тиреоидной микрокарциномы (без клинических и сонологических данных о поражении лимфоузлов и наличии отдаленных метастазов) был установлен цитологически, получали радионуклидную терапию без предварительного хирургического лечения.

Среди больных с тиреоидной микрокарциномой была 151 женщина и 19 мужчин. Возрастная медиана на момент установления диагноза тиреоидного рака равнялась  $41,5 \pm 1,5$  годам. 170 пациентов были сперва прооперированы, а затем получали радиойодтерапию. В зависимости от объемов проведенного хирургического лечения больные были распределены на три группы: в первую вошли 49 больных, которым была произведена органосберегающая операция по поводу узлового зоба — экономная резекция щитовидной железы, гемиструмэктомия или гемиструмэктомия с удалением перешейка; во вторую группу вошли 111 больных, которым провели тиреоидэктомию (карцинома диагностирована на дооперационном этапе), и третью группу составили 10 больных, которые оперировались дважды из-за высокого риска рецидивирования или метастазирования. Последней операцией у них была окончательная тиреоидэктомия.

По гистологическому варианту микрокарциномы распределялись следующим образом: микрокарцинома папиллярного строения отмечалась в 125 (73,5%) случаях, фолликулярного — у 40 (23,5%), медулярного — у 5 (3,0%) больных. Необходимо отметить, что в большинстве случаев — 89,4% (152 пациента) — при гистологическом исследовании наблюдалось сочетание тиреоидной высокодифференцированной микрокарциномы с доброкачественной патологией щитовидной железы. Наиболее частым фоном для развития микрокарциномы

был макро-микрофолликулярный коллоидный зоб — 87 случаев (51,2%), второе место занимал аутоиммунный тиреоидит — 44 случая (25,9%). Возникновение микрокарциномы в аденомах наблюдали у 22 больных (12,9%), у 2 больных (1,2%) она сочеталась с базедовым зобом. Лишь у 15 больных (8,8%) было отмечено самостоятельное возникновение тиреоидной микрокарциномы в неизмененной щитовидной железе.

По стадиям опухолевого процесса больные с гистологически подтвержденной тиреоидной микрокарциномой распределялись следующим образом: у 140 больных установлена I стадия; у 16 — II; у 9 — III; у 5 — IV стадия заболевания. У 14 больных (8,2%) при первичном обращении был диагностирован местнораспространенный и генерализованный характер опухолевого процесса.

Отдаленные метастазы в легкие наблюдались в 17 (10%), в кости — в 3 (1,8%), в печень — в 1 (0,6%) случаях тиреоидной микрокарциномы. У одной пациентки было сочетание метастазов в легкие, возникших первыми, и в кости, диагностированных со временем. Генерализация опухолевого процесса при микрокарциноме отмечалась в 21 (12,4%) случае, причем почти у четверти больных с отдаленными метастазами (5 пациентов) метастазы в легкие и кости были диагностированы при первичном обращении, а у преобладающего количества — 16 человек — во время проведения сцинтиграфии тела на «остаточных» активностях после лечения  $^{131}\text{I}$ .

Метастазы в лимфатические узлы шеи у больных с тиреоидной микрокарциномой отмечались у 26 человек (15,3%), причем у значительного количества пациентов — у 22 (84,6%) — метастазы в лимфоузлы были выявлены на догоспитальном этапе обследования и при первичном хирургическом лечении, а у 4 — на сканах всего тела после проведения радионуклидной терапии.

Следует подчеркнуть, что у четверти больных с отдаленными метастазами (у 5 из 21) отмечали метастатическое поражение лимфатических узлов. Среди 149 случаев тиреоидной микрокарциномы без отдаленных метастазов поражения лимфатических узлов было в 18 (12%) случаев.

У 49 больных, составивших первую группу по объему хирургического лечения (28,8%), микрокарцинома была выявлена случайно при плановом гистологическом исследовании после проведения экономной резекции щитовидной железы, гемиструмэктомии или гемиструмэктомии с удалением перешейка по поводу узлового зоба. У этих пациентов не наблюдалось поражения лимфоузлов, а при гистологическом исследовании опухоль не выходила за границы капсулы, мультифокальность поражения также отсутствовала.

У 111 больных, вошедших во вторую группу (65,3%), диагноз тиреоидного рака установлен на дооперационном этапе после проведения цитологического исследования полученного пунктионного материала. В этой группе у 20 (18%) больных

при хирургическом лечении выявлено поражение шейных лимфатических узлов, им была проведена тиреоидэктомия и лимфаденэктомия.

У 10 больных (5,9%), вошедших в третью группу, диагноз микрокарциномы установлен при плановом гистологическом исследовании после выполнения гемиструмэктомии или резекции доли с узлом. В связи с мультицентричностью опухолевого процесса и/или прорастанием капсулы опухоли все пациенты были подвергнуты повторному хирургическому лечению в объеме окончательной тиреоидэктомии. В этой группе поражение лимфоузлов во время хирургического лечения было выявлено в 2 случаях, у одной больной отмечалось метастатическое поражение паренхимы легких, обнаруженное во время скинтиграфии всего тела после лечения радиойодом.

Пациенты всех групп в послеоперационном периоде получали лечение  $^{131}\text{I}$ -натрия йодидом, направленное на достижение абляции «остаточной» тиреоидной ткани. Среди 121 больного, которым проведено радикальное лечение (вторая и третья группы), при скинтиграфии на «остаточных активностях» после первого курса лечения  $^{131}\text{I}$  тиреоидная абляция была достигнута лишь у 19 (15,7%) пациентов, еще у 6 (4,9%) для этого понадобилось два курса радионуклидной терапии. У остальных 96 (79,3%) больных для достижения тиреоидной абляции проведено более трех курсов лечения  $^{131}\text{I}$  с суммарными абляционными активностями, превышающими 2220 МБк. Это прежде всего свидетельствует о неудовлетворительном качестве проведенного хирургического лечения.

Следует отметить, что у 49 пациентов первой группы метастатическое поражение лимфатических узлов не было замечено ни во время хирургического лечения, ни при скинтиграфии на «остаточных» активностях во время радиойодтерапии. Вместе с тем у 4 из них (8,2%) при скинтиграфии на после лечения  $^{131}\text{I}$  наблюдалась фиксация радиофармпрепарата в функционально-активных легочных метастазах, не визуализировавшихся при рентгенологическом исследовании.

Среди 111 больных второй группы у 20 (18%) было подтверждено поражение лимфоузлов при хирургическом лечении.

Со временем, при проведении радиойодтерапии, после первого курса лечения  $^{131}\text{I}$  поражение лимфоузлов было выявлено еще в 4 случаях (3,6%). У 24 (21,6%) больных второй группы наблюдалась местнораспространенная форма неопластического процесса.

Среди пациентов второй группы легочные метастазы наблюдались у 11 (10%) лиц, костные — у 2 (1,8%), сочетанные костные и легочные — у 1 (0,9%), метастатическое поражение печени — у 1 (0,9%) больной.

Наличие отдаленных легочных и костных метастазов при тиреоидном раке было подтверждено рентгенологически у 2 (1,8%) пациентов первой и 2 (1,8%) больных второй группы. В остальных

9 (8,1%) случаях легочные метастазы визуализировались при скинтиграфии тела на «остаточных» активностях уже во время лечения  $^{131}\text{I}$ . У одной пациентки было сочетание легочных и костных метастазов, которые также были диагностированы лишь скинтиграфически. Метастазы в печень у одной больной визуализировались при УЗИ и были подтверждены цитологически.

В третьей группе метастатическое поражение лимфатических узлов установлено во время хирургического лечения у 2 пациентов, а наличие отдаленных легочных метастазов выявлено у одной больной на постлечебных сканах.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о возможности агрессивного течения тиреоидной микрокарциномы у больных с возникновением регионарных (15,3%) и отдаленных (12,4%) метастазов, большинство из которых были обнаружены на постлечебных сканах при проведении радиойодтерапии.

Общая морфологическая характеристика микрокарциномы не отличается от большого рака. В значительном количестве случаев (89,4%) фоном для микрокарциномы была доброкачественная тиреоидная патология. Эти показатели даже несколько превышают аналогичные при развитии большого рака — 61,9% [12, 13]. Это может свидетельствовать о едином патогенезе малого и большого рака, что также, очевидно, подтверждает необходимость соблюдения единой лечебной программы при любых размерах карциномы щитовидной железы.

Регионарное метастазирование при микрокарциноме, так же как и при больших по размеру опухолях [14], вдвое чаще сочетается с отдаленными функционально-активными легочными и костными метастазами.

Таким образом, мы не получили данных в пользу более благоприятного течения тиреоидной микрокарциномы в сравнении с большим раком — несмотря на небольшие размеры, микрокарцинома склонна как к регионарному, так и к отдаленному метастазированию и возникает (диагностируется) у лиц молодого и среднего возраста. Это подтверждает необходимость проведения полноценной программы лечения данного заболевания, заключающейся в радикальном хирургическом вмешательстве и радионуклидной терапии. Такая тактика, как правило, предотвращает возникновение как регионарных, так и отдаленных метастазов и повышает качество долгосрочного мониторинга больных.

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

Тиреоидная микрокарцинома диагностируется преимущественно случайно у лиц молодого и среднего возраста.

Как правило, микрокарцинома сочетается с доброкачественной патологией щитовидной железы.

Наличие регионарных и отдаленных метастазов при тиреоидной микрокарциноме свидетельствует

о весьма агрессивном характере течения тиреоидного рака даже небольшой величины.

Возможность возникновения регионарных и отдаленных метастазов микрокарциномы обуславливает необходимость полноценного лечебного подхода с использованием радикального объема

хирургического лечения и послеоперационной радиоiodабляции остаточной тиреоидной ткани.

Соблюдение лечебных стандартов при тиреоидной микрокарциноме способствует уменьшению количества рецидивов и метастазов опухоли и улучшению качества жизни пациентов.

#### Литература

1. Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis and management / F. R. Arem, S. J. Padayatty, A. H. Saliby, S. I. Sherman // *Endocr. Pract.*— 1999.— Vol. 5 (3).— P. 148–156.
2. 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.
3. Surgical treatment of differentiated microcarcinomas of the thyroid / M. Ruggieri, M. Genderini, P. Gargiulo et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*— 2001.— Vol. 5 (3).— P. 85–89.
4. Treatment for microcarcinoma of the thyroid. Clinical experience / G. Conzo, M. G. Esposito, M. Di Marzo et al. // *Tumori.*— 2003.— Vol. 89 (4).— P. 210–211.
5. Yang G. C., Livolsi V. A., Baloch Z. W. Thyroid microcarcinoma: fine-needle aspiration diagnosis and histologic follow-up // *Int. J. Surg. Pathol.*— 2002.— Vol. 10 (2).— P. 133–139.
6. Papillary thyroid microcarcinoma: a low risk neoplasm? / G. A. Lupoti, S. Colarusso, A. Panico et al. // *Endocrine Abstracts.*— 2006.— Vol. 11.— P. 531.
7. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients / E. Roti, R. Rossi, G. Trasforini et al. // *J. of Clin. Endocrine Society.*— 2006.— Vol. 91 (6).— P. 2171–2178.
8. Krueger J. E., Maitra A., Albores-Saavedra J. Inherited medullary microcarcinoma of the thyroid: a study of 11 cases // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2000.— Vol. 24 (6).— P. 853–858.
9. C-cells hyperplasia and medullary thyroid carcinoma: clinicopathological and genetic correlation in 66 consecutive patients / S. Guyétant, N. Joselin, F. Savagner et al. // *Mod. pathol.*— 2003.— Vol. 18 (8).— P. 756–763.
10. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma / J. D. Lin, S. T. Chen, T. C. Chao et al. // *Arch. Surg.*— 2005.— Vol. 140.— P. 940–945.
11. Dietlein M., Schober O., Schicha H. Overtherapy or undertreatment for papillary thyroid microcarcinoma? Therapeutic considerations for radioiodine ablation // *Nuklearmedizin.*— 2004.— Vol. 43 (4).— P. 107–114.
12. Розвиток та перебіг раку щитоподібної залози на тлі доброякісної тиреоїдної патології / Н. І. Афанасьєва, О. В. Мужичук, Л. Я. Васильєв та ін. // *Онкологія.*— 2003.— Т. 5, № 1.— С. 29–31.
13. Факторы риска возникновения и пути профилактики тиреоидного рака / Н. И. Афанасьєва, А. В. Мужичук, Л. Я. Васильєв и др. // *Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ.*— Минск, 2004.— Ч. II.— С. 24.
14. Papillary thyroid microcarcinoma presenting as cervical lymph node metastasis. Interest of tetrofosmin scintigraphy and lymph node thyroglobulin measurement / S. Ajmi, H. Hassine, R. Sfar et al. // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.*— 2006.— Vol. 127 (3).— P. 179–182.

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТИРЕОЇДНОЇ МІКРОКАРЦИНОМИ

О. В. МУЖИЧУК, Н. І. АФАНАСЬЄВА

**Вивчено клінічний перебіг та проведено оцінку ефективності протипухлинного лікування тиреоїдної мікрокарциноми. Показано відсутність переконливих даних щодо більш сприятливого перебігу тиреоїдної мікрокарциноми порівняно з більшими пухлинами, що підтверджує необхідність проведення повноцінної програми лікування, яка полягає в радикальному хірургічному втручанні та радіонуклідній терапії.**

*Ключові слова:* тиреоїдна мікрокарцинома, клінічний перебіг, лікування.

## THE PECULIARITIES OF THE CLINICAL PICTURE AND TREATMENT OF THYROID MICROCARCINOMA

A. V. MUZHICHUK, N. N. AFANASIEVA

**The clinical course of thyroid microcarcinoma was investigated. The efficacy of anti-tumor treatment was assessed. Absence of reliable data about a favorable course of thyroid microcarcinoma vs. large tumors was shown, which proves the necessity to apply a complete treatment protocol including radical surgery and radionuclide therapy.**

*Key words:* thyroid microcarcinoma, clinical course, treatment.

Поступила 26.03.2010