

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ  
ХАРЬКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

На правах рукописи

Ивахно Игорь Владимирович

УДК: 616.091.8:616.441-006.6-037

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ПАПИЛЛЯРНЫХ  
МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.03.02. – патологическая анатомия

Диссертация  
на соискание научной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Яковцова Ирина Ивановна  
доктор мед. наук, профессор

**Харьков – 2015**

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	17
1.1. Эпидемиология рака щитовидной железы.....	17
1.2. Развитие методов морфологической диагностики рака ЩЖ в медицине. ....	19
1.3. Основные клинико-морфологические характеристики папиллярных микрокарцином щитовидной железы.....	21
1.4. Морфологическая характеристика паренхиматозного компонента микрокарцином и эпителиально-мезенхимальная трансформация раковых клеток.....	27
1.5. Морфологическая характеристики опухолевой стромы и ее особенности в папиллярных микрокарциномах щитовидной железы.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	41
2.2. Методы исследования .....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	48
3.1. Заболеваемость микрокарциномами щитовидной железы в Харьковском регионе за 2005-2013 гг. и их клинико- морфологические признаки.....	48
3.1.1. Структура заболеваемости хирургической патологии щитовидной железы в харьковском регионе за 2005-2013 гг. ....	48
3.1.2. Сочетанная тиреопатология злокачественных заболеваний и микрокарцином щитовидной железы.....	50
3.1.3. Основные клинико-морфологические признаки и их прогностическое значение у пациентов с папиллярными	

микрокарциномами щитовидной железы.....	51
3.1.3.1. Пол и возраст пациентов.....	51
3.1.3.2. Локализация папиллярных микрокарцином щитовидной железы.....	55
3.1.3.3. Мультифокальный рост папиллярных микрокарцином щитовидной железы.....	57
3.1.3.4. Размеры микрокарцином.....	58
3.1.3.5. Экстраорганный инвазия.....	61
3.2. Морфологическая характеристика папиллярных микрокарцином щитовидной железы.....	65
3.2.1. Гистологические варианты строения папиллярных микрокарцином щитовидной железы .....	65
3.2.2. Эпителиально-мезенхимальная трансформация раковых клеток.....	79
3.2.3. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика стромального компонента папиллярных микрокарцином щитовидной железы.....	89
3.2.3.1. Десмоплазия микрокарцином.....	89
3.2.3.2. Характеристика стромы микрокарцином.....	102
3.2.3.3. Особенности образования капсулы.....	120
3.2.3.4. Характеристика иммунных клеточных реакций .....	126
3.2.3.5. Васкуляризация и неоангиогенез микрокарцином.....	130
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	133
ВЫВОДЫ.....	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	155
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ. ....	178

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АИТ — аутоиммунный тиреоидит;
- Г+Э — гематоксилин + эозин;
- ДТЗ — диффузный токсический зоб;
- Ж — женщины;
- КЗ — коллоидный зоб;
- л/у — лимфатические узлы;
- МРЦЖ — медуллярный рак щитовидной железы;
- М — мужчины;
- МКАТ — моноклональные антитела;
- МУЗ — многоузловой коллоидный зоб;
- МФР — мультифокальный рост;
- НРЦЖ — недифференцированный рак щитовидной железы;
- ПРЦЖ — папиллярный рак щитовидной железы;
- ПМЦЖ — папиллярная микрокарцинома щитовидной железы;
- РЦЖ — рак щитовидной железы;
- ТАПБ — тонкоигольная аспирационная биопсия;
- УЗИ — ультразвуковое исследование;
- ФА — фолликулярная аденома;
- ФПЦЖ — фолликулярный рак щитовидной железы;
- ФВПРЦЖ — фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы;
- ЩЖ - щитовидная железа;
- ЭМТ — эпителиально-мезенхимальная трансформация;
- ЭОИ — экстраорганный инвазия;
- МФ — мультифокальный рост;
- CD (cluster of designation) – кластер дифференцировки – номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека;
- MMP-9 (Matrix metalloproteinase 9) – матриксная металлопротеиназа 9;
- NIS (sodium iodide symporter) – натрий-йод симпортер;

TNM – классификационная система злокачественных опухолей (Tumor — размер опухоли, Nodus — метастазы в лимфатические узлы, Metastasis — отдаленные метастазы);

TTF-1 (thyroid transcription factor-1) – тиреоидный фактор транскрипции-1;

VEGF (Vascular endothelial growth factor ) – фактор роста эндотелия сосудов.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость в мире раком щитовидной железы (РЩЖ) составляет 1-15 на 100 тыс. населения и зависит от географического района, возраста и пола пациентов [76, 110, 144]. Наиболее высокие показатели заболеваемости населения раком щитовидной железы отмечаются в США (штате Гавайи) — 14,93 в 2011 году [144, 159], Японии — 11,65 в 2008 году. [59], Филиппинах и Исландии [40, 26, 92]. В Украине этот показатель (по мировому стандарту) более низкий — в 2008-2012 гг. он составлял 4,4-5,5 на 100 тыс. населения [38].

По данным ВОЗ во многих странах мира с 1970 года отмечается рост заболеваемости раком ЩЖ [109]. Согласно официальной статистики США (*SEER Cancer Statistics* [143]), Японии [59], Европейских стран [109, 67] и Украины [38] четко прослеживается ежегодный рост заболеваемости раком ЩЖ. В Украине после аварии на Чернобыльской АЭС среднегодовой темп прироста заболеваемости до 1996 г. составлял 7,3% у женщин и 6,7% - у мужчин, и это был наибольший прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения [11]. За период времени с 2004 по 2013 гг. заболеваемость раком ЩЖ ежегодно возрастала в среднем на 6,0% (с 4,8 на 100 тыс. населения в 2004 г. до 7,5 на 100 тыс. населения в 2013 г.) [11, 38]. Ежегодное возрастание заболеваемости раком щитовидной железы в Украине связывают с сочетанием таких факторов как радиационное влияние, основной составляющей которого является её Чернобыльское происхождение, йододефицит и старение населения [38, 124].

В структуре раков ЩЖ особенно высокий рост заболеваемости отмечается за счет микрокарцином ЩЖ – папиллярных раков ЩЖ до 1 см в наибольшем размере, которые стали составлять почти половину от диагностируемых раков ЩЖ [105, 70]. Так в США с 1988 г. по 2002 г. рост заболеваемости раком ЩЖ увеличился в 2,4 раза (с 3,6 до 8,7 на 100 тыс.) и был на 49% за счет микрокарцином и на 87% за счет раков до 2 см [167]. В

Бразилии Cordioli и соавт. [69] приводят сведения, что в 2000 г. микрокарциномы ЩЖ составляли 36,9% от всех раков ЩЖ, а в 2005 – 61,48%. По данным Т.И. Богдановой и соавт. [6] (г.Киев), 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. 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) [53, 172], которые стали определяющим в предоперационной диагностике опухолей щитовидной железы и основой для планирования тактики лечения.

Таким образом, микрокарциномы становятся наиболее часто встречающимися злокачественными опухолями ЩЖ, являясь важнейшей проблемой клинической эндокринологии. До сих пор продолжает быть актуальным исследование характера течения микрокарцином ЩЖ. Остаются нерешенными вопросы объема хирургического лечения (тотальной тиреоидэктомии, лобэктомии), необходимость хирургического вмешательства, терапии радиоактивным йодом.

В целом, для папиллярных микрокарцином щитовидной железы (ПМЩЖ) в сравнении с папиллярными раками щитовидной железы (ПРЩЖ) характерно менее агрессивное клиническое течение. Смертность от микрокарцином ЩЖ в основном менее 1%, в среднем — 0,3% [65, 132, 136, 170]. Отдаленные метастазы выявляются в 0,3-5% случаев, в среднем — в 3,3% [80, 85, 89, 124, 132, 169], по некоторым данным — до 6,2% [107]. Метастазы в лимфатические узлы шеи обнаруживаются в среднем в 10,7% случаев [131], а по некоторым данным до 40% и даже 69,5% [89, 91, 173], экстраорганный инвазия — 12-30% [40, 91], рецидивы — 2,4-19% [5, 77, 85, 121, 128], а согласно данным группы японских авторов [121], рецидивы случаются у 40% пациентов в возрасте старше 55 лет.

Учитывая имеющиеся сведения о возможном агрессивном клиническом течении микрокарцином, некоторые исследователи убеждены, что ПМЦЖ требует такой же клинической тактики, как и ПРЦЖ, включающей в себя тотальную тиреоидэктомию с послеоперационным лечением радиоактивным йодом и супрессивной терапией (L-тироксином) [43, 65].

Существуют и противоположные данные, свидетельствующие о благоприятном течении ПМЦЖ. Sugitani I. и соавт. [149] проследили течение заболевания у 300 пациентов с бессимптомными ПМЦЖ, 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. [89]. В этой связи авторы указывают, что пациентам с МКЦЖ 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.

Ряд авторов указывают, что выбор лечебной тактики должен зависеть от наличия факторов риска. Yu X.M. et al. [171] указывает, что из 18445 случаев ПМЦЖ за 15 лет наблюдения у 92% умерших больных (45 из 49) имелось сочетание 2-х факторов риска, у 51% умерших (25 из 49) — сочетание 3-х факторов риска. Этими факторами риска являются: мужской пол, возраст пациентов более 45 лет, наличие метастазов в лимфатические узлы, экстраорганная инвазия, наличие отдаленных метастазов. Большинство авторов считают ценным фактором плохого прогноза наличие в ПМЦЖ и



ПРЦЖ BRAF-мутаций [163]. К факторам плохого прогноза относят также: размер микрокарцином более 0,5 см, десмоплазию стромы, повышение васкуляризации, лимфангиогенеза, снижение экспрессии тканеспецифичных маркеров ЩЖ, целого ряда протоонкогенов [47, 136]. Однако мнения исследователей нельзя назвать единодушными, оценка одних и тех же факторов может значительно отличаться, а по некоторым из них быть вовсе противоположной.

Согласно гистологической классификации опухолей, РЦЖ из фолликулярных клеток подразделяются на три формы: папиллярный, фолликулярный и анапластический. Классические ПМЩЖ являются высокодифференцированными формами фолликулярно-клеточных раков ЩЖ. К умереннодифференцированным РЦЖ относят фолликулярноклеточные раки трабекулярного и солидного строения. Высококлеточные формы ПМЩЖ обладает более агрессивным клиническим поведением. Отдельно выделяют инсулярную формы фолликулярно-клеточных РЦЖ. Недифференцированный (анапластический) рак — наиболее злокачественная форма РЦЖ [20].

Известны исследования, доказывающие трансформацию анапластических раков из папиллярных, при этом в пределах таких опухолей могут сохраняться структуры высокодифференцированных папиллярных форм [140, 146]. Нарастание агрессивного биологического поведения папиллярного рака щитовидной железы (инвазии и метастазирования) с постепенной потерей экспрессии тканеспецифичных маркеров, таких как: TTF-1, NIS, тиреоглобулин следует расценивать как снижение его дифференцировки [8, 175].

В раках различной локализации, и папиллярных раках ЩЖ в частности, прогностическое значение имеет исследование эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). Сущностью этого процесса является частичная утрата клетками эпителиального фенотипа и повышение

экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип. Папиллярные раки с такого рода трансдифференцировкой клеток характеризуются агрессивным клиническим течением с возрастанием инвазивных свойств и метастатической активности [41]. В отношении ПРЦЖ известны работы, в которых показаны ассоциация между повышением агрессивного клинического поведения (частоты метастазирования, инвазивных свойств) и наличием морфологических признаков ЭМТ [41].

Морфологическими признаками ЭМТ являются: обособление клеток за счет снижения концентрации адгезивных белков поверхностных мембран (семейства САМ, кадгеринов, CD44), усиление экспрессии макромолекул обеспечивающих прикрепление клеток к компонентам экстрацеллюлярного матрикса и их мобильность (семейства САМ селектинов, интегринов); потеря полярности и изменение формы за счет перестройки промежуточных филаментов: актинового цитоскелета, отвечающего за подвижность клеток, снижение цитокератинов — маркера эпителиальных клеток, появление и повышение виментина — маркера мезенхимальных клеток. Перестройка цитоскелета сопровождается увеличением активного края клеток вдоль их периметра в виде образования протрузий и локальных ретракций. Соответственно уменьшается стабильный край, наблюдается потеря клеточной полярности. ЭМТ сопровождается возрастанием ангиогенеза (за счет образования факторов роста, матриксных металлопротеиназ), инактивацией клеточного созревания, приобретением ими свойств стволовых клеток.

Благодаря новым современным методам онкоморфологии значительно расширились и углубились знания относительно паренхиматозного компонента новообразований ЦЖ. В то же время в прогрессии опухолей существенное значение имеет стромально-сосудистый компонент и микроокружение, особенности морфогенеза которых в отечественной и зарубежной литературе освещены недостаточно.

Строма формирует каркас опухоли, обеспечивает ее автономную васкуляризацию, создает наиболее «выгодные» условия для существования и прогрессии. Также известно, что опухолевая строма выполняет модифицирующую функцию или иными словами – индуцируют опухолевую прогрессию путем стимуляции пролиферации, селекции и экспансии раковых клеток [108], формирования «метастатической ниши». С другой стороны, десмоплазия отражает защитные механизмы организма, призванные ограничить экспансию опухоли или даже перевести ее в состояние «спячки» с последующим полным замещением соединительной тканью.

Десмоплазия (или формирование опухолевой стромы) имеет место в 66-81% случаев ПМЦЖ [22, 97, 134, 170]. В немногочисленных работах выявлена зависимость десмоплазии с агрессивным биологическим поведением ПМЦЖ [97, 134]. По мнению Корек О. и соавт [97] ПМЦЖ без инвазии, признаком которой является десмоплазия, должны рассматриваться как «интраэпителиальная неоплазия ЦЖ». С десмопластической реакцией стромы ассоциируется метастазирование в лимфатические узлы шеи, размер опухоли, инвазивные свойства — перитуморальная, внутрисосудистая и экстраорганный инвазия [60, 131, 134]. Однако в научной литературе существуют противоположные сведения о прогностическом значении обызвествления стромы раков ЦЖ и микрокарцином в частности [40, 84], не рассматриваются особенности и прогностическое значение нарушения качества дозревания стромы, также противоречивы сведения о роли и прогностическом значении неоангиогенеза.

Таким образом, актуальным является поиск клиничко-морфологических признаков агрессивного клинического поведения ПМЦЖ для прогноза течения заболевания и выбора лечебной тактики. Представляет научный интерес расширение и углубление знаний не только относительно паренхиматозного, а и стромально-сосудостого компонента ПМЦЖ, которые

в прогрессии опухоли играют также существенное значение. В связи с этим актуально всестороннее исследование ПМЩЖ: их место в структуре хирургической патологии ЩЖ, клиническое поведение, изучение основных клинико-морфологических признаков, исследование паренхиматозного и стромального компонентов с использованием современных методов для прогноза течения заболевания.

**Связь работы с научными программами.** Тема диссертации утверждена проблемной комиссией «Патологическая анатомия» МОЗ и АМН Украины (протокол № 2 от 29.05.2012г.) и на заседании ученого совета Харьковской медицинской академии последиplomного образования. Диссертация является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры патологической анатомии ХМАПО «Клинико-морфологические особенности и прогностические критерии рака щитовидной железы» (№ государственной регистрации 0112U000977, 2012-2014г.г.).

**Цель работы** — усовершенствовать морфологические критерии прогноза ПМЩЖ путем определения взаимосвязи между комплексом клинико-морфологических, молекулярно-биологических характеристик и клиническим течением заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту ПМЩЖ в общей структуре хирургической патологии ЩЖ Харьковского региона в период 2005 – 2013 гг.

2. Установить прогностическое значение основных клинико-морфологических признаков ПМЩЖ: пол, возраст, размер опухоли, экстраорганный инвазия, многофокусный рост, гистологический тип, характер сочетанной патологии ЩЖ. Провести сравнительный анализ клинико-морфологических особенностей ПМЩЖ с наличием метастазов в лимфатические узлы и распределением по стадиям согласно классификации TNM.

3. Выявить фенотипические особенности эпителиально-

мезенхимальной трансформации ПМЦЖ и их взаимосвязь с прогностическими признаками, метастазированием, экстраорганный инвазией, распределением по стадиям согласно классификации TNM.

4. Изучить морфологические особенности стромы ПМЦЖ: наличие и степень десмоплазии, зрелости стромы, особенности инкапсуляции, характер васкуляризации, инфильтрации клетками иммунной системы.

5. Исследовать взаимосвязь между морфологическими характеристиками стромы и основными клинико-морфологическими особенностями ПМЦЖ, в том числе метастазированием, экстраорганный инвазией, распределением по стадиям заболевания согласно классификации TNM.

6. Установить основные клинико-морфологические и молекулярно-биологические критерии благоприятного и неблагоприятного течения ПМЦЖ.

*Объект исследования* – папиллярные микрокарциномы ЦЖ.

*Предмет исследования* – клинические, морфологические, молекулярно-биологические признаки папиллярных микрокарцином ЦЖ.

*Материал исследования* - операционный материал ЦЖ за 2005-2013 гг. (11586 случаев): микрокарциномы ЦЖ — 181 случай.

**Методы исследования:** клинические: анализ основных данных из историй болезни пациентов; морфологические: гистологические, иммуногистохимические, морфометрические; статистические исследования.

**Научная новизна.** В диссертационной работе на основании комплексного исследования клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик ПМЦЖ впервые определены прогностические признаки высокого риска метастазирования, экстраорганный инвазии, принадлежности к стадиям заболевания по классификации TNM. Определены также морфологические критерии вероятного благоприятного

прогноза ПМЦЖ и факторов, которые не влияют на клиническое течение заболевания.

Дополнены научные данные об особенностях эпителиально-мезенхимальной трансформации ПМЦЖ. Показано, что микрофолликулярно-солидный тип строения ПМЦЖ, обладающий наиболее агрессивным биологическим поведением, ассоциируется с выраженной экспрессией виментина, повышением экспрессии MMP-9, VEGF, снижением экспрессии тканеспецифичных маркеров NIS и TTF-1, которые являются морфологическими признаками эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Дополнены научные данные о диагностическом и прогностическом значении стромального компонента ПМЦЖ. Показано, что десмоплазия и реактивные изменения стромы являются ценными прогностическими признаками. Впервые установлено, что реактивные изменения стромы ПМЦЖ с нарушением качества ее созревания (в виде снижения экспрессии коллагена I типа, появления молодого интерстициального коллагена III типа, патологического для нормальной стромы ЦЖ коллагена IV типа, незрелых и молодых фибробластов, отека и базофилии стромы, преобладания тонких, рыхлых, беспорядочно расположенных волокон) ассоциируются с опухолевой инвазией, метастазированием, экстраорганной инвазией, III, IV стадиями заболевания. Уточнено диагностическое значение обызвествления, наличия капсулы, иммунной инфильтрации опухоли, уровня васкуляризации для определения прогноза заболевания и их участия в росте и развитии микрокарцином.

**Практическая значимость.** Полученные результаты позволят при диагностике ПМЦЖ установить основные критерии благоприятного и неблагоприятного прогноза, которые способствуют дифференцированному подходу к лечению больных. Предложенный комплекс прогностических морфологических и молекулярно-биологических признаков, которые

характеризуют не только паренхиматозный, а и стромальный компонент, позволят прогнозировать клиническое течение опухолевого процесса.

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность Централизованного патологоанатомического отделения КЗОЗ «Харьковская городская клиническая многопрофильная больница №17», Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины, Института проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского НАМН Украины, в учебный процесс кафедры патологической анатомии ХМАПО, кафедры клинической патологии ХНУ им. В.Н. Каразина, кафедры патологической анатомии ХНМУ, патологоморфологической лаборатории Национального институт рака (г. Киев) кафедры патологической анатомии с секционным курсом Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), кафедры патологической анатомии, судебной медицины и права Винницкого национального медицинского университета.

**Личный вклад диссертанта в выполнение работы.** Автором самостоятельно проанализирована научная литература по теме диссертации, а также данные статистики Харькова и Украины, обработан архивный материал патоморфологических отделений клиник г.Харькова. Диссертантом лично проведена микроскопия гистологических препаратов, выделены и оценены морфологические признаки ПМЦЖ, обобщены результаты, выполнено статистическое вычисление полученных данных. Все разделы диссертации, выводы и практические рекомендации сформулированы и написаны автором самостоятельно.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации были представлены на Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием (Луганск, 2013), научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 90-летию ХМАПО (г.Харьков, 2013), научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (г.Харьков, 2014), Всеукраинской научно-

практической конференции «Актуальные проблемы современной патоморфологии и патофизиологии» (Запорожье, 2015).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 6 статей в научных специализированных изданиях (в том числе 2 — без соавторов), 1 статья в международном журнале; 2 тезисов в материалах научных конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 197 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников, приложения. Перечень использованных литературных источников содержит 176 наименований отечественных и зарубежных авторов (объемом 21 страница), из которых 45 - кириллицей, 131 - латиницей. Иллюстрированная часть включает в себя 49 таблиц и 60 рисунков (15 графиков и диаграмм, 45 фотографий микропрепаратов, которые занимают 38 полых страниц.



# ГЛАВА 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ:

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### Эпидемиология рака ЩЖ

Ежегодно в мире регистрируется более 120 тыс. новых случаев рака щитовидной железы (РЩЖ), что составляет около 1% всех злокачественных новообразований [26, 109]. Стандартизированный показатель заболеваемости раком ЩЖ колеблется от 1 до 15 случаев на 100 тыс. населения и различается в зависимости от географического региона, возраста и пола пациентов [76, 110, 144]. Наиболее высокие показатели заболеваемости населения раком ЩЖ отмечаются в США (штате Гавайи), Филиппинах, Японии, Исландии и в ряде других стран [26, 40, 59, 92, 144, 159]. В Японии заболеваемость раком ЩЖ в 2008 г. составляла 11,65 на 100 тыс. [59]. В США – 13,31 в 2008 г. и 14,93 в 2011 г. [143, 159]. В Украине этот показатель более низкий и составил (по мировому стандарту) в 2008 г. 4,4, а в 2011 г. - 5,3 [38].

Смертность от рака ЩЖ в Украине сохраняется и за период с 2005 по 2011 гг. она составляла 0,4-0,5 на 100 тыс. населения (0,3-0,4 у мужчин и 0,5 у женщин). В США также остается неизменной за 2001-2010 гг. – на уровне 0,9 на 100 тыс. населения [143]. Однако в Японии смертность от рака ЩЖ с каждым годом возрастала – от 0,3 с середины прошлого века до 1,0 в 2000 г. и 1,3 в 2012 г. [59].

В Украине статистическое наблюдение за заболеваемостью раком ЩЖ началось с 1989 г. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за период времени с 1989 г. по 1996 г. среди женского населения составлял 7,3%, мужского — 6,7% и это был наибольший прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения Украины.

За период времени с 2004 по 2011 гг. заболеваемость раком ЩЖ ежегодно возрастала в среднем на 5,9%, однако за один год с 2010 по 2011 гг. был отмечен рост на 15% (с 6,0 до 6,9 на 100 тыс. населения, по укр. стандарту) [11, 38].

Исследованиями ученых разных стран доказано, что в Украине после аварии на ЧАЭС радиационный фактор существенно влияет на рост злокачественных новообразований ЩЖ особенно у детей [11]. Так в Украине за период с 1981 по 1986 г.г. у детей ежегодно регистрировалось 1-2 случая рака щитовидной железы, однако в 2010 г. было выявлено уже 40 новых случаев [38]. Заболеваемость раком ЩЖ у детей в 2004 г. составляла 0,1 на 100 тыс. детского населения, в 2005 – 0,2, в 2010 – 0,4 [38].

В Украине ежегодный рост заболеваемости раком ЩЖ связывают с сочетанием таких факторов как влияние радиации, основной составляющей которого является его Чернобыльское происхождение, йододефицит и старение населения [38, 124]. О.К.Хмельницкий в отношении этиологии заболеваний щитовидной железы пишет: «Ни один из видов эндокринной патологии не связан так с окружающей средой, как болезни щитовидной железы, поскольку структура и функция щитовидной железы тесно связаны с поступлением извне йода и других микроэлементов. В связи с этим патологию щитовидной железы с полным правом можно рассматривать как маркер экологического неблагополучия» [40].

В структуре раков ЩЖ особенно высокий рост заболеваемости отмечается за счет микрокарцином ЩЖ – раков ЩЖ до 1 см в наибольшем размере [108]. 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 [70]. В Украине, по данным Т.І. Богдановой и соавт. [5], из 1700 тиреоидных раков, удаленных у пациентов в возрасте от 4 до 38 лет в течение 1990-2006 г.г., отмечено увеличение процента микрокарцином с 4.1% в 1990-1995 до 20,0% в 2002-2006 гг. Французские исследователи [104], проследившие эпидемиологию раков щитовидной

железы за длительный период времени, указывают, что процент папиллярных микрокарцином среди оперированных РЩЖ возрос с 18,4% за 1983-1987 г.г. до 43,1% за 1998-2001 г.г. В Бразилии Cordioli и соавт. [69] приводят сведения о том, 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 ТАПБ [63, 88, 157, 172], которые стали определяющим в предоперационной диагностике опухолей щитовидной железы и основой для планирования тактики лечения [по 43].

## **1.2. Развитие методов морфологической диагностики рака ЩЖ в медицине**

Со второй половины 70-х годов в клиническую практику вошел метод ТАПБ [44], который на сегодняшний день остается одним из важнейших методов оценки узловых образований ЩЖ. При цитологическом исследовании морфологическая верификация диагноза обеспечивает правильный выбор тактики лечения и в значительной степени определяет объем хирургического вмешательства, уменьшает количество неоправданных операций [33].

По данным большинства исследователей, общая диагностическая точность ТАПБ в диагностике узловой патологии (исключив неинформативные и неопределенные результаты) составляет, в среднем, 90-95% [24]. Наибольшую диагностическую точность цитологическое исследование имеет при папиллярной карциноме, достигая показателей 95 – 98% [91]. Однако, при узлах небольших размеров, диаметром от 0,5 до 1 см, неинформативные и ложноотрицательные результаты могут достигать 40-70% [44].

Проблему в цитологической диагностике составляет группа сомнительных диагнозов. В последней версии Бетестовской классификации (2007 г.) выделяют следующие сомнительные диагнозы: фолликулярное поражение неопределенного значения (не более 7% всех случаев оценки результатов ТАПБ), риск злокачественности в которых составляет 5-10%; подозрение на фолликулярную неоплазию – риск злокачественности – 20-30%; подозрение на злокачественность – риск злокачественности – 50-75% [33].

С целью уменьшения ошибок и повышения эффективности диагностики рака ЩЖ разработано большое количество новых методов на молекулярно-генетическом уровне, которые позволяют прогнозировать течение заболевания, выживаемость и эффективность таргетной терапии. В литературе описывается не менее 50 различных молекулярных маркеров, исследованных у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, однако лишь некоторые оказались полезными в клинической практике и продемонстрировали достаточно высокую чувствительность и специфичность [37]. Иммуноцитохимическим методом определяют реакцию на ТПО (тиреопероксидазу), МоАТ-47 (моноклональные антитела-47). Существующие стандартные наборы МоАТ-47 к ТПО позволяют на цитологическом уровне с достаточно высокой эффективностью диагностировать рак ЩЖ [21]. Галектин-3 относится к высокочувствительным маркерам злокачественности, однако при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей его позитивная реакция является полезным, но не достоверным признаком злокачественности [36]. Нашли свое применение такие маркеры как: ДАП – IV (дипептидил – аминопептидаза IV), теломераза, цитокератин-19, протоонкогены: HBME-1, PPAR $\gamma$ , BRAF и пр. [21, 31].

Эволюция иммуногистохимического исследования за счет появления многочисленных вариантов метода с использованием амплификации настолько его улучшила, что возникла необходимость пересмотра

существующих критериев оценки и клинических интерпретаций реакций. Теперь стало возможным обнаружить многие антигены, которые ранее считались безнадежно потерянными при фиксации или заливке в парафин [16].

В последние годы наблюдается интенсивное развитие высокоэффективных методов исследования, таких как сравнительная геномная гибридизация и к-ДНК микропанели (или метод тканевой микроматрицы), которые позволили открыть тысячи новых биомаркеров. На основании этих методов недавно были предложены молекулярные классификации злокачественных новообразований и их использование в планировании лечения рака [15, 16].

### **1.3. Основные клиничко-морфологические характеристики ПМЦЖ**

ПМЦЖ определяется как папиллярный рак менее 1 см в наибольшем размере [109].

Пол. Соотношение женщин и мужчин среди пациентов с ПМЦЖ составляет в среднем 4,8:1 [38, 130, 136, 167]. 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 [78, 98, 136, 166] и даже в случаях инцидентальных ПМЦЖ количественное преобладание пациентов мужского пола [169]. Мужской пол является неблагоприятным прогностическим фактором [125, 161], однако результаты многих исследований показали, что прогноз у больных женского и мужского пола не отличается [43, 169], и этот критерий во многих комплексных прогностических системах не учитывается.

Средний возраст пациентов ПМЩЖ находится в пределах 41,9 - 55 лет [136]. Группа японских авторов [121] 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% случаев. Дифференцированные раки ЩЖ в пожилом возрасте более агрессивны, и прогноз у них хуже, чем у молодых [12, 81, 126, 161]. 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) [43]. Однако некоторые исследователи указывают, что у пациентов молодого возраста (менее 45 лет) ПМЩЖ характеризуются большими размерами [63], более частым метастазированием [51, 63, 66, 97], рецидивированием [136] и мультифокальным ростом [173], или же возраст не является существенным фактором рецидивирования и неблагоприятного прогноза ПМЩЖ [65]. Противоречивость сведений, возможно, объясняется тем, что у лиц пожилого возраста микрокарциномы часто оказываются случайными находками на фоне многоузловой зоба, т.е. часть из них являются латентными, обладающими меньшим риском прогрессирования [16, 172, 173].

Мнения ученых относительно характера течения микрокарцином щитовидной железы, а, следовательно, и вопросы объема хирургического лечения, а также необходимость терапии радиоактивным йодом остаются нерешенными. В целом, для ПМЩЖ, в сравнении с ПРЩЖ большего размера, характерно менее агрессивное биологическое поведение [22, 43, 102]. Отдаленные метастазы выявляются в 0,3 - 2,8% случаев [43, 64, 65, 85, 101, 102, 115, 171], по некоторым данным – до 6,2% [107]. Метастазы в лимфатические узлы шеи наблюдаются до 40% случаев, в среднем - в 10,7% [62, 85, 101, 117, 132, 146, 171], экстраорганный инвазия в 15-30% [52, 117], рецидивы в 2,4 - 19% наблюдений [62, 63, 65, 94, 115, 123, 135]. Смертность

от ПМЦЖ в основном менее 1% [65, 136, 171]. В научной литературе приведено немало сведений о высоком злокачественном потенциале ПМЦЖ [47, 92, 115, 123, 157]. N. Wada и соавт. [157], обнаружили метастазы в регионарных л/узлах у 69,5%, Sugino K. [148] – у 63,8% пациентов. Группа японских авторов [121] 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 ПМЦЖ требует такой же клинической тактики, как и ПРЦЖ, включающей в себя тотальную тиреоидэктомию, послеоперационную радиоiodтерапию и супрессивную терапию [43, 65].

Существуют и противоположные данные, свидетельствующие о благоприятном течении микрокарцином. Sugitani I. и соавт. [149] проследили течение заболевания у 300 пациентов с бессимптомными ПМЦЖ, 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 Ito Y. и соавт. [88, 89]. Они проследили течение микрокарцином 340 пациентов. Было выявлено увеличение микрокарцином у 6,4% и 15,9% из них за период времени 5 и 10 лет соответственно. Метастазы в лимфатические узлы возникли у 1,4% пациентов за 5 лет и у 3,4% - за 10 лет наблюдения. В последующем этим больным была выполнена тиреоидэктомия, и ни у одного из них не возник рецидив рака. В этой связи авторы указывают, что пациентам с микрокарциномами следует проводить хирургическое лечение лишь в случаях локализации опухоли вблизи трахеи или возвратного гортанного нерва, при наличии метастазов в лимфатические узлы или при выявлении в результате ТАПБ форм с высокой степенью малигнизации. В случае появления признаков прогрессирования, таких как

увеличение опухоли или появление метастазов, не будет поздно (рекомендуется) выполнить оперативное вмешательство [89].

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 [148]. Однако в литературе имеются сведения о метастазировании ПМЩЖ размером до 2 мм [71]. Микрокарциномы  $\leq 0,5$  см метастазируют в 3,5%-55,7% случаев,  $> 0,5$  см – в 16%-73,7% [79, 92, 136, 154, 157]; рецидивируют - в 3,3% и 14% соответственно [121]. Pelizzo M.R. и соавт. [126] приводят данные, что микрокарциномы без метастазов до 5 мм в диаметре после оперативного лечения не рецидивируют, и в случае диагностики таких микрокарцином до хирургического вмешательства пациентам показана гемитиреоидэктомия. 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 микрокарциномами [43, 62, 64, 127].

Различают микрокарциномы солитарные и многофокусные. Исследования показали, что очаги микрокарцином могут быть внутриорганными метастазами или независимыми опухолями [144]. Мультифокальный рост выявляется у 30 - 40% больных [52, 88, 117] и ассоциируется с высокой частотой метастазирования [51, 97, 157] и рецидивов [65, 85, 135]. Мультифокальность микрокарциномы объясняет появление рецидивов в контралетаральной доле ЩЖ у 5-25% больных после гемитиреоидэктомии [43, 85].



Наличие метастазов в лимфатические узлы является фактором риска локально-регионарных рецидивов, отдаленных метастазов и смертности у больных ПМЩЖ [51, 117]. По данным Chow S. и соавт. [65], 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 [14]. S. Kitajiri и соавт. [95] провели исследование выживаемости больных ПРЩЖ при различных размерах поражения лимфатических узлов и пришли к заключению, что максимальный размер метастатических лимфатических узлов более 3 см является независимым прогностическим фактором, ухудшающим прогноз. 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 [115] и выживаемость больных [71], показано отсутствие связи между частотой регионарного и отдаленного метастазирования [110]. Е. В. Эпштейн (2005 г.) [43] 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 (невывявленные 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 – медуллярный. Согласно классификации ВОЗ (2004г.), папиллярная микрокарцинома определяется как папиллярный

рак диаметром менее 1 см [108]. Различают ПМЦЖ с классической папиллярной - встречается в 65-99%, фолликулярной - в 9,7-31%, онкоцитарной, высококлеточной – в 0,8% [136], и солидной [47] особенностью гистологического строения. Высококлеточные и солидные ПМЦЖ являются наиболее злокачественными. ПМЦЖ фолликулярного строения, в сравнении с классическим папиллярным строением, чаще дают отдаленные метастазы [107]; в регионарные лимфатические узлы по данным одних авторов чаще метастазируют классические папиллярные формы [50], других авторов – ПМЦЖ фолликулярного строения [136]. Микрокарциномы до 1 мм, не имеющие клинического значения, как правило, представлены фолликулярными структурами [109]. Kasai N. и соавт. [92] отмечают, что ПМЦЖ 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 ПМЦЖ [53, 166]. Микрокарциномы менее 1 мм, как правило, неинкапсулированные, без стромального склероза [109, 165]. Неинкапсулированные микрокарциномы имеют больший риск метастазирования в л/узлы [17, 90, 97]. Диффузно-склерозирующие ПМЦЖ встречаются в 5-11,7% [127, 136] и являются одним из факторов высокого риска агрессивного течения заболевания [133].

Таким образом, морфологическими признаками агрессивных микрокарцином являются: многофокусный и контрлатеральный рост, отсутствие капсулы, наличие экстраорганный инвазии, признаков инвазии сосудов, диффузно-склерозирующие, высококлеточные, солидные и инсулярные формы, а также размер микрокарцином более 0,5 см [43, 47, 103, 123, 125]. 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 [3]. В этой связи диагностика должна включать сочетанное гистологическое и иммуногистохимическое исследование (определение тканеспецифичных маркеров – ТГ, NIS; маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации – Е-кадгерин, виментин, цитокератины, лектины, MMP; пролиферативной активности – Ki-67; ангио- и лимфангиогенеза – VEGF и пр.), позволяющие установить структурно-функциональные особенности опухолевых клеток и их микроокружения.

#### **1.4. Морфологическая характеристика паренхиматозного компонента микрокарцином, эпителиально-мезенхимальная трансформация опухолевых клеток**

Традиционно морфологическим выражением злокачественности считается степень дифференцировки опухоли (высокая, умеренная и низкая). По степени дифференцировки фолликулярноклеточные раки подразделяют на высокодифференцированные (папиллярные раки с классическим папиллярным и фолликулярным строением, фолликулярные раки из нормальных фолликулов) и умереннодифференцированные (из трабекулярных и солидных участков). В настоящее время инсулярный рак выделяют как самостоятельную форму рака ЩЖ с фолликулярно-клеточной дифференцировкой, имеющий худший прогноз. Недифференцированный (анапластический) рак – наиболее злокачественная форма рака ЩЖ [20].

Известны исследования, доказывающие трансформацию анапластических раков из папиллярных, при этом в пределах таких опухолей могут сохраняться структуры высокодифференцированных папиллярных форм [140, 147] (рис.1.1).

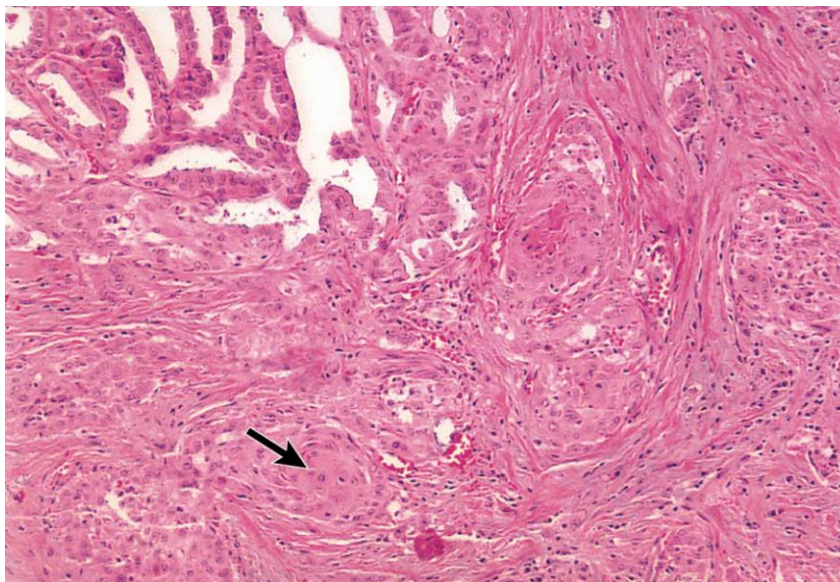


Рис. 1.1. Анапластический рак с веретенноклеточным строением, наличием очага с плоскоклеточной дифференцировкой (стрелка) и участком папиллярного рака. Окраска гематокилин и эозин.  $\times 200$ . Фото из статьи Spires J.R. и соавт. [147]

Снижение дифференцировки и нарастание злокачественности рака ЩЖ характеризуется постепенной потерей экспрессии тканеспецифичных маркеров, таких как тиреоглобулин и натрий-йод симпортер (NIS). В клетках папиллярного рака наблюдается снижение содержания тиреоглобулина и гетерогенность его распределения в пределах опухоли - от интенсивной реакции в фолликулярных участках опухоли до слабо позитивной и негативной в клетках солидных зон [8, 14]. NIS является белком базальнолатеральных мембран, транспортирующий йод из межтканевой жидкости внутрь клетки для синтеза тиреоидных гормонов [158]. Для ПРЩЖ при увеличении степени злокачественности, в частности – инвазивных свойств, характерны постепенная утрата мембранной и снижение уровня интрацеллюлярной экспрессии NIS [8, 61]. По данным Бондаренко А.А. [8], в метастазирующих ПРЩЖ (первичных опухолях и их метастазах) полностью исчезает мембранная экспрессия NIS и сохраняется слабopоложительная интрацеллюлярная.

Снижение дифференцировки раковой опухоли сопровождается частичной утратой клетками эпителиального фенотипа и повышением экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип. Такого рода трансдифференцировка является сущностью процесса эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), при которой происходит усиление подвижности, повышение инвазивных свойств и метастатической активности опухолевых клеток [86]. Актуальным является исследование ЭМТ в раках различной локализации и различного гистологического строения. Это особенно перспективно, учитывая огромные возможности иммуногистохимических методов исследования. Однако и рутинные методы позволяют видеть многие признаки и особенности ЭМТ. Нарушение клеточно-клеточной адгезии и обособление опухолевых клеток – один из главных морфологических признаков ЭМТ, который хорошо виден уже при окраске препаратов гематоксилином и эозином. Процесс обособления раковых клеток часто сопровождается потерей их полярности, изменением формы, с приближением ее к фибробластоподобной и инвазией в строму [9]. Zhiyana Liu и соавт. (2011 г.) [175] указывают, что имеется значительная корреляция папиллярных раков ЩЖ, имеющих участки потери клеточной полярности и клеточного обособления (LOP/C - Loss of cellular polarity/cohesiveness) площадью более 20% от общей площади опухоли, с такими показателями высокой злокачественности как экстратиреоидная инвазия, наличие метастазов в лимфатические узлы и рецидивирование после хирургического лечения.

Для определения особенностей ЭМТ на молекулярном уровне с помощью иммуногистохимических методов исследуются маркеры эпителия, мезенхимы и клеточно-клеточной адгезии (цитокератины, виментин, альфа-гладкомышечный актин, фибронектин, кадгерины и пр.) [145].

Инвазивные и метастатические свойства опухолевых клеток возникают за счет снижения концентрации адгезивных белков поверхностных мембран - семейства CAM (cell-adhesion molecules), кадгеринов, CD44; усиления

экспрессии прочих макромолекул – семейства SAM (substrate adhesion molecules), селектинов, интегринов, обеспечивающих прикрепление клеток к компонентам экстрацеллюлярного матрикса и их мобильность [по 25].

Кадгерины являются важной составной частью адгезивных контактов, ответственных за организацию цитоскелета клетки. Выделяют E-, N-, P-, R-, V-, T-, M-кадгерины, каждый из которых обладает тканевой специфичностью [25]. E-кадгерин относится к маркерам эпителиальных клеток. Снижение или потеря мембранной экспрессии E-кадгерина является свидетельством утраты клеток эпителиального фенотипа и ассоциируется с повышением риска рецидивирования, инвазивной, метастатической активности не только ПРЦЖ [55, 142, 175], а и прочих раков независимо от их гистологического типа и локализации [9, 29]. Отмечается изменение и снижение уровня экспрессии E-кадгерина в папиллярных раках ЩЖ с инвазивным ростом (по сравнению с хорошо инкапсулированными новообразованиями) и в солидных структурах карцином [4].

Большое семейство лектинов являются белками, специфически и обратимо связывающимися с углеводными частями гликоконъюгатов мембран клеток и структур экстрацеллюлярного матрикса [10]. К лектинам относят субсемейство селектинов – молекул клеточной адгезии, повышенная экспрессия которых в опухолях различных локализаций коррелирует с их прогрессией и плохим прогнозом заболевания [25]. Галектин-3 – относится к субсемейству галектинов, экспрессируется во многих клетках и тканях различного происхождения, локализуется в ядре и/или в цитоплазме, в эндоцитоплазматическом ретикулуме, на поверхности клеток в составе гликокаликса [99]. В тиреоцитах нормальной ЩЖ галектин-3 не экспрессируется. Галектину-3 приписывается выполнение важной роли в различных физиологических и патологических процессах, включая регуляцию клеточного цикла, механизмов гибели (апоптоза), воспалительной реакции (он является хемоаттрактантом моноцитов и макрофагов, активатором миофибробластов и синтеза коллагена), неопластической

трансформации, межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия, адгезии и метастазирования. За последние 15 лет было проведено достаточно много исследований экспрессии галектина-3 в опухолях щитовидной железы. Галектин-3 служит высокочувствительным маркером и показателем уровня злокачественности рака ЩЖ [10, 32, 93]. Так, по данным А.А. Бондаренко (2008 г.) [7], интенсивность экспрессии галектина-3 в злокачественных фолликулярных опухолях соответствовала выраженности их инвазии: если широкоинвазивная фолликулярная карцинома демонстрировала сильное окрашивание на галектин-3 (+++), то экспрессия в случаях с минимальной инвазией варьировала от незначительной (+) до умеренной (++). В научной литературе имеются множество работ, в которых указывается, что галектин-3 следует рассматривать в качестве маркера папиллярных раков ЩЖ [42, 128, 175].

ЭМТ раковых клеток сопровождается перестройкой цитоскелета, в частности микрофиламентов и промежуточных филаментов - актинового цитоскелета, отвечающего за подвижность клеток, промежуточных филаментов I типа (цитокератинов) и II типа (виментина, десмина), определяющих соответственно эпителиальный и мезенхимальный фенотип.

Локомоторная активность раковых клеток связывается с увеличением активного края вдоль их периметра, соответственно уменьшением стабильного края и потерей клеточной полярности. Активный край характеризуется образованием протрузий и локальных ретракций, которые становятся возможными при перестройке клеточного цитоскелета. В раковых клетках посредством реализации RAS-онкогена разрушаются актиновые филаменты краевых пучков. Таким образом, высвобождающиеся свободные плюс-концы стимулируют полимеризацию новых филаментов и формирование прямых актиновых пучков [2]. В результате в раковых клетках происходит появление новых протрузий, потеря истинно стабильных краев, а образованные E-кадгерином непрерывные тангенциальные адгезивные контакты замещаются ассоциированными с прямыми актиновыми пучками

радиальными контактами, приводящими к разрушению стабильной межклеточной адгезии [13].

Реорганизация цитоскелета при ЭМТ раковых клеток осуществляется, в том числе, за счет промежуточных филаментов. При этом цитокератины, специфичные для эпителия, заменяются виментином – белком, типичным для клеток мезенхимального происхождения. Еще в 1987 году I.D.Vuley и др. [56] исследовали щитовидные железы в норме и с различной патологией на наличие промежуточных филаментов (цитокератинов, виментина, десмина, нейрофиламентов). Экспрессия виментина в цитоплазме тиреоцитов нормальной ткани ЩЖ отсутствует [41] или наблюдается очаговое их окрашивание вблизи доброкачественных и злокачественных опухолей [56]. В ПРЦЖ реакция на виментин становится распространенной, выраженной, локализуется субнуклеарно и в базальных частях цитоплазмы, усиливается в участках ПРЦЖ с потерей клеточной полярности и клеточным обособлением [175]. Повышенная экспрессия виментина ассоциируется с признаками экстраорганный инвазии, наличием метастазов в лимфатических узлах и многофокусным ростом [41].

ПРЦЖ характеризуются реакцией на виментин и некоторых цитокератинов. Известно, что того рода ко-экспрессия может наблюдаться в мезотелиомах, эпителиоидных и синовиальных саркомах, некоторых раках почек и яичников [27]. Для папиллярных микрокарцином характерна выраженная экспрессия панцитокератинов AE1/AE3 [1], при этом различия в экспрессии цитокератинов между микрокарциномами и клинически манифестирующими раками отсутствуют [165]. Высокоспецифическим маркером папиллярных раков ЩЖ является цитокератин 19, который дает выраженную распространенную реакцию в папиллярных раках и слабую очаговую - в фолликулярных раках, доброкачественных заболеваниях и в нормальной ткани ЩЖ [74, 100, 118, 170]. Цитокератин 18 дает диффузную реакцию в папиллярных и фолликулярных раках. В низкодифференцированных и анапластических раках ЩЖ наблюдается



снижение или утрата экспрессии цитокератинов 19 и 18, по данным Lam K.Y. и соавт. [100], цитокератин 19 выявляется в 100% ПРЦЖ, фокально в 68% ФРЦЖ, в 40% низкодифференцированных раках ЩЖ; цитокератин 18 – в 100%, 100%, 60% соответственно. Экспрессия цитокератина 17 появляется при малигнизации тиреоидного эпителия - по данным Божок Ю.М. и соавт. [6], цитокератин 17 выявляется в среднем в 0,4% клеток доброкачественных опухолей и 30,9% - злокачественных. Зелінська Г.В. (2007 г.) [14] показала, что экспрессия цитокератина 17 в клетках ПРЦЖ ассоциируется с утратой или снижением их способности к синтезу йодпероксидазы и тиреоглобулина, а также с потерей способности клетками метастазов ПРЦЖ связывать радиоактивный йод. Выявление в пунктатах из первичной опухоли клеток папиллярного рака, экспрессирующих цитокератин 17, дает возможность прогнозировать эффективность использования радиойодтерапии. Большинство прочих цитокератинов (10, 16, 20, высокомолекулярных - 1, 4, 6) в раках ЩЖ не выявляются [100], однако могут встречаться при плоскоклеточной метаплазии в коллоидном зобе, АИТ, раках ЩЖ - на периферии ПРЦЖ в клетках, находящихся в изолированных группах среди десмопластической стромы [56, 118].

Раковые клетки способны секретировать коллагеназы, катепсины, эластазы, гликозаминогидролазы, плазмин и пр. [19]. Одним из ключевых моментов эпителиально-мезенхимальной трансформации является повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММП) [9] – секретлируемые и мембранно-ассоциированные эндопептидазы. В ПРЦЖ повышенная экспрессия ММП (прежде всего ММП-2 / желатиназы-А) коррелирует с их агрессивным биологическим поведением: с большими размерами опухоли, наличием метастазов в л/узлы, выраженной интратиреоидной инвазией, инвазией в сосуды, поздними стадиями заболевания [54, 111, 119, 168]. ММП-2 обладают желатиназной и коллагенолитической активностью, в результате чего происходит деградация

и ремодулирование соединительной ткани, лимфангиогенез, формирование метастатической ниши [по 25, 111, 152].

Раковые клетки принимают прямое и опосредованное участие в морфогенезе опухолевой стромы. Секретируемые ими факторы роста (трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ 1), фактор роста соединительной ткани, PDGF и пр.) стимулируют паракринным путем пролиферативную активность соединительнотканых клеток, трансформацию фибробластов в опухоль-ассоциированные миофибробласты, синтез и секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В результате эпителиально-мезенхимальной трансформации сами опухолевые клетки становятся способны к синтезу некоторых компонентов экстрацеллюлярного матрикса – коллагена IV типа, ламинина, фибронектина и пр., тем самым непосредственно участвуя в процессах ремоделирования и формирования собственной стромы [19, 73].

### **1.5. Морфологические характеристики стромы ПМЩЖ**

Десмоплазия (или формирование опухолевой стромы, фиброзирование) имеет место в 66-81% случаев ПМЩЖ [23, 97, 134]. Десмоплазия, как правило, отсутствует в наименьших (до 1 мм) ПМЩЖ [109] и в большей степени присуща крупным (5-10 мм) микрокарциномам [97]. Строма формирует каркас опухоли, обеспечивает ее автономную васкуляризацию, создает наиболее «выгодные» условия для ее существования и прогрессии. Также известно, что опухолевая строма выполняет модифицирующую функцию или иными словами – индуцируют опухолевую прогрессию путем стимуляции пролиферации, селекции и экспансии раковых клеток [108]. Стромальные клетки способны продуцировать разнообразные факторы роста - фактор роста фибробластов (FGF), TGF $\beta$ , инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор некроза опухоли (TNF), фибронектин, и пр., которые реализуют свое влияние на раковые клетки. Известно, что факторы роста и цитокины путем активации молекул сигнальных трансдукций (RAS-MARK,

PI3K, Src, Smad-SIP1, NFκB и пр.) вызывают реализацию различных генетических программ эпителиально-мезенхимальной трансформации: снижение эпителиальных генов, повышение мезенхимальных генов, N-кадгерин-экспрессия – E-кадгерин-супрессия, окклюдин-клаудин-супрессия и пр. В итоге раковые клетки теряют полярность, возрастает их подвижность, появляется их обособление, они приобретают свойства стволовых клеток, происходит реорганизация цитоскелета, возрастание ангиогенеза и пр. [9, 19].

Десмопластическая реакция стромы может служить индикатором инвазивного характера и метастатической активности раков ЩЖ, при этом ПМЩЖ без инвазии, признаком которой является десмоплазия [112], могут рассматриваться как «интраэпителиальная неоплазия ЩЖ» [96]. Отсутствие десмоплазии микрокарцином, обнаруживаемое интраоперационно, является признаком отсутствия метастазов в л/узлы шеи [131]. Десмоплазия ПМЩЖ коррелирует с такими морфологическими признаками как инвазия в сосуды, петрификация опухоли, ее диаметр, перитуморальная инвазия, наличие метастазов в л/узлы [97]. BRAF-мутации, более характерные для метастазирующих и инфильтративных ПМЩЖ, также более присущи микрокарциномам с десмопластической реакцией стромы [134].

Противоположная точка зрения на роль десмоплазии в туморогенезе состоит в том, что формирование соединительной ткани и иммунные проявления отражают защитную реакцию организма на опухолевый рост. А.А.Богомолец еще в 1924 г. писал: «рак не может получить клинического развития в организме, физиологическая система соединительной ткани которого сохранила нормальную сопротивляемость» [цитата по 25]. Современные исследователи также определяют, что десмоплазия отражает защитные механизмы организма, призванные ограничить экспансию опухоли или даже перевести ее в состояние «спячки» с последующим полным замещением соединительной тканью. В отношении раков различного гистогенеза известно, что чем больше в них стромы, тем благоприятнее

прогноз [45]. В отношении ПМЩЖ показано, что инкапсулированные формы, по сравнению с неинкапсулированными, имеют меньший риск метастазирования в лимфоузлы [17, 90, 97]. Однако до сих пор остается открытым вопрос, является ли фиброзная реакция опухоли защитной, или это процесс, стимулирующей ее прогрессию [25].

Морфогенез раковой стромы в первичном очаге, местах инвазии и метастазах, как и в заживающих ранах [75], осуществляется путем изменения предсуществующей соединительной ткани и прежде всего - за счет вовлечения фибробластов организма. Источниками активированных фибробластов могут быть как резидентные (фибробласты и перициты), так и рекрутируемые формы (мезенхимальные стволовые клетки костного мозга) и даже эпителиальные клетки при эпителиально-мезенхимальной трансформации [25, 27, 73]. Опухоль-ассоциированные фибробласты характеризуются экспрессией виментина, алфа-гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA), десмина, а также некоторых протеинов. Например, повышение уровня экспрессии белка активации фибробластов (FAP) и тенасцина-С в строме раков ЩЖ коррелирует с их метастатической активностью [95, 96]. Опухолевые фибробласты синтезируют макромолекулы внеклеточного матрикса (фибриллярные белки, гликозаминогликаны, адгезивные белки), факторы роста, различные протеолитические ферменты, тем самым способствуя инвазии опухоли и формированию метастатической ниши. Кроме того, фибробласты путем взаимодействия с N-кадхерином раковых клеток способны участвовать в их коллективной инвазии [80].

Фибробласты подразделяются по степени зрелости. Незрелые фибробласты – наиболее молодые клеточные формы, располагаются в незрелой строме с высоким содержанием кислых гликозаминогликанов (ГАГ). Эти клетки имеют небольшие размеры ядра с ровными очертаниями, и ультраструктурно близки к макрофагам. Созревание и дифференцировка молодых форм фибробластов сопровождается увеличением их размеров. Юные фибробласты имеют более вытянутое в длину тело, они превращаются

в активные зрелые формы, которые по размерам могут быть разделены на средние и большие. Средние фибробласты имеют веретенообразную, реже звездчатую форму, отростки, светлое овальное ядро. Большой активный фибробласт в 2-3 раза превышает по своим размерам средние формы. Фиброциты, представляющие стареющие элементы популяции, располагаются в участках зрелой волокнистой соединительной ткани [27, 34].

Количество и соотношение различных функциональных типов фибробластов тесно коррелирует между собой и объемом стромы. Так в новообразованиях с хорошо развитой зрелой стромой в основном определяются активные большие и средние формы. На границе строма-паренхима чаще обнаруживаются молодые и средние активные фибробласты, которые проявляют признаки активного синтеза фибриллярных структур и аморфного вещества [26]. В незрелой соединительной ткани отмечается низкое содержание популяции дифференцированных фибробластов и фиброцитов за счет недифференцированных форм. Кроме того, в такой строме наблюдается преобладание незрелого коллагена III типа за счет I типа, обилие несulfатированных ГАГ, в первую очередь - гиалуроновой кислоты. Переизбыток гиалуроновой кислоты сопровождается усилением гидратации соединительной ткани, блокированием склеротических процессов (H.Ishikawa, 1980), торможением развития соединительнотканного каркаса новообразования и даже стимуляцией роста опухоли. Гиалуроновая кислота в физиологических концентрациях и sulfатированные ГАГ (хондроитинсulfаты, гепарин, гепарансulfат и пр.) потенцируют созревание соединительной ткани. Sulfатированные ГАГ характерны для менее агрессивных опухолей со зрелой обильной стромой, высоким процентным содержанием специализированных фибробластов и фиброцитов [45, 153].

В опухолях ЩЖ при малигнизации наблюдается ухудшение качества созревания соединительной ткани. Так раки ЩЖ характеризуются преобладанием молодого коллагена III типа за счет зрелого I типа при общем

обеднении коллагенами I и III типов [39]. В коллоидных зобах и аденомах, напротив, коллаген I типа является преобладающим. Кроме того, в интерстициальном матриксе раков ЩЖ появляется коллаген IV типа, который в норме наблюдается исключительно в составе базальных мембран. При этом в базальных мембранах раков ЩЖ отмечается разрушение и выраженный дефицит коллагена IV типа [39], что создает дополнительные предпосылки для инвазивного роста РЩЖ [77].

Созревание и выраженность соединительнотканного каркаса опухоли в значительной степени связаны с уровнем кровоснабжения и характером сосудов микроциркуляторного русла. Плотность микрососудов (ПМС) положительно коррелирует с объемом опухолевой стромы [27] и ассоциируется с более агрессивным инвазивным ростом [106], более частым метастазированием в лимфатические узлы шеи [62, 106], повышенным риском рецидивирования и меньшим сроком выживания у пациентов с ПРЩЖ [87]. Имеется достаточное количество работ, определяющих роль ангиогенеза и лимфангиогенеза в развитии, росте и метастазировании раков ЩЖ. Однако некоторые авторы считают, что ангиогенез играет важную роль лишь в развитии РЩЖ, не являясь при этом значимым прогностическим фактором [72, 46].

Факт склонности папиллярных раков ЩЖ к лимфогенному, а фолликулярных раков ЩЖ - к гематогенному, метастазированию объясняется особенностями сосудистого русла этих опухолей - для папиллярных раков характерна большая плотность лимфатических сосудов (ПЛС), синусоиды и капилляры с фестончатым эндотелием, более высокий уровень экспрессии лимфангиогенного фактора роста эндотелия сосудов - С (VEGF-C) [34, 106]. Имеются данные о прямой корреляционной связи большего показателя плотности лимфатических сосудов с такими параметрами агрессивного поведения ПМЩЖ как инфильтративный рост [35, 106], экстракапсулярная инвазия, размер микрокарцином более 0,5 см [62]. ПМЩЖ с большей плотностью интра- и перитуморальных

лимфатических сосудов чаще метастазируют в лимфатические узлы шеи [83, 113]. Повышение уровня VEGF-C ассоциируется с лимфатическим распространением ПРЦЖ [35, 57, 106]. Однако некоторые авторы не обнаружили корреляции между более высоким значением плотности лимфатических сосудов, экспрессии VEGF-A, VEGF-C и такими признаками как большой размер опухоли, мультифокальный рост, наличие лимфо – и гематогенных метастазов ПРЦЖ [72, 96, 113]. Это позволяет утверждать, что мнения ученых о прогностическом значении оценки ангио- и лимфангиогенеза неоднозначны.

До сих пор нет единого мнения о роли иммунной системы в течении ПРЦЖ и микрокарцином в частности. По данным большинства авторов, иммунная реакция ПРЦЖ, представленная инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками перитуморозной области и самой опухоли, свидетельствует о благоприятном прогнозе и более низкой вероятности возникновения рецидивов [114, 122]. Наличие АИТ обратно коррелирует с частотой метастазирования ПМЦЖ [97, 136] и рецидивирования [114]. С другой стороны, имеются исследования, доказывающие отсутствие какого-либо прогностического значения лимфоидной инфильтрации ткани ПРЦЖ [82], и даже определяющие, что увеличение степени перитуморальной инфильтрации лимфоцитами и плотности макрофагальной инфильтрации опухоли позволяют предполагать наличие у пациента регионарных метастазов [30].

Таким образом, микрокарциномы ЦЖ являются неоднородными по клиническому течению злокачественными новообразованиями, что обуславливает отсутствие на сегодняшний день общепринятой тактики лечения и определяет необходимость поиска диагностических прогностических критериев этих опухолей. Основная роль в диагностике микрокарцином принадлежит сочетанному гистологическому и иммуногистохимическому исследованию, которые позволяют установить структурно-функциональные особенности не только опухолевых клеток, но и

стромального компонента, играющего важную роль в развитии и течении заболевания. Установленное при анализе литературы отсутствие единого мнения, а порой и противоречивость сведений о диагностическом значении стромы микрокарцином ЩЖ, свидетельствует об актуальности проблемы и служит основанием для проведения данного исследования.



## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **Клиническая характеристика пациентов**

Материалом для исследования послужили оперативно удаленные щитовидные железы пациентов за период с 2005 по 2013 гг., оперированных в клинике Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины, КЗОЗ «Харьковский областной клинический онкологический центр», КЗОЗ «Харьковская городская клиническая многопрофильная больница №17», КЗОЗ «Харьковская областная больница». Общее количество пациентов составило 11586, из них РЩЖ был выявлен у 957 человек. Эта цифра совпадает с уровнем заболеваемости РЩЖ в Харькове за те же годы по данным статистики Украинского канцер-регистра [37]. Таким образом, был проанализирован весь материал оперированных щитовидных желез Харькова и области за 2005-2013 гг.

Материалом для комплексного клинико-морфологического исследования послужил 181 случай микрокарцином с удаленными лимфатическими узлами шеи. Согласно классификации ВОЗ (2004 г.) [108] микрокарциномы определяются как папиллярные раки щитовидной железы до 1 см в наибольшем размере. Изучались: предоперационный клинический диагноз, данные объективного исследования, включающие ТАПБ, цитологическое исследование, гистологическое исследование операционного материала. Во всех случаях анализу подвергались следующие данные: пол, возраст больных, стадия заболевания (по классификации TNM в 7-ом издании [47]), сочетанная патология щитовидной железы, объем оперативного вмешательства, размер опухоли, наличие в препарате лимфатических узлов определенных групп, наличие в лимфатических узлах метастазов, их количество и размеры, уровень инвазии рака (капсула, в ткань ЩЖ, экстраорганный), количество и локализация микрокарцином, строение

первичной опухоли и метастазов с учетом паренхиматозного и стромального компонентов опухолей.

Таблица 2.1

### Стадии РЩЖ по классификации TNM

Стадия	Папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы	
	Возраст до 45 лет	Возраст 45 лет и старше
I	T <sub>1-4</sub> N <sub>0,1</sub> M <sub>0</sub>	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
II	T <sub>1-4</sub> N <sub>0,1</sub> M <sub>1</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
III		T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>1-3</sub> N <sub>1a</sub> M <sub>0</sub>
IVA		T <sub>4a</sub> N <sub>0-1a</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>1-4a</sub> N <sub>1b</sub> M <sub>0</sub> ,

Примечание: T<sub>1</sub> – опухоль до 2 см, ограниченная тканью щитовидной железы, T<sub>2</sub> – опухоль от 2 до 4 см, ограниченная тканью щитовидной железы, T<sub>3</sub> – опухоль любого размера с минимальным экстрагиреоидным распространением, N<sub>1a</sub> – метастатическое поражение претрахеальных, паратрахеальных, претиреоидных лимфатических узлов, N<sub>1b</sub> – метастатическое поражение (одностороннее, двухстороннее или контрлатеральное) подчелюстных, яремных, подключичных и медиастанальных лимфатических узлов (I-V, VII уровней).

С целью исследования агрессивного клинического течения ПМЩЖ, на основании изучения основных клинических и морфологических характеристик, были сформированы 2 группы исследования по признаку метастазирования и 3 группы исследования по признаку принадлежности к стадиям заболевания по классификации TNM. 1-я группа исследования — метастазирующие ПМЩЖ – 35 случаев (19,3% из 181 случая) с микроскопически выявленными метастазами в лимфатические узлы шеи и 2-я группа — неметастазирующие ПМЩЖ – 146 случаев (80,7% из 181 случая) с микроскопически исследованными лимфатическими узлами шеи без обнаруженных метастазов папиллярного рака.

При распределении ПМЦЖ по принципу стадирования использовали классификацию TNM (UICC) опухолей ЩЖ (6-е издание) [47].

Таблица 2.2

### Распределение ПМЦЖ по стадиям заболевания

Число ПМЦЖ	Стадии заболевания						
	I стадия		II стадия	III стадия		IV стадия	
	абс.	%	-	абс.	%	абс.	%
Всего ПМЦЖ	125	69		45	24,8	11	6,0

К I стадии заболевания относились ПМЦЖ без метастазирования и экстраорганной инвазии. ПМЦЖ II стадии не встречались поскольку размер опухолей до 1 см. К III стадии относились ПМЦЖ с минимальным распространением за пределы капсулы щитовидной железы или наличием метастазов в VI зону лимфооттока - претрахеальные, паратрахеальные и преларингеальные лимфатические узлы. К IV стадии относились ПМЦЖ с метастазами в боковые шейные лимфоузлы с одной или обеих сторон, с противоположной стороны или в загрудинные лимфоузлы.

### 1.3. Методы исследования

Объектом для морфологического исследования послужили оперативно удаленные щитовидные железы у пациентов РЦЖ и метастазы в лимфатические узлы. Операционный материал подвергали макро- и микроскопическому изучению.

При макроскопическом исследовании учитывали локализацию опухоли: в правой доле, левой доле, их верхней, средней или нижней трети, перешейке; количество узлов, наибольший их размер. Для топического описания метастазов использовалась классификация лимфатических узлов шеи Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee of Cancer) [23].

Для проведения морфологического исследования операционный материал пациентов фиксировался в 10% растворе нейтрального забуференного формалина на протяжении 12 часов, после проводки по стандартной методике материал заливался в парафин. Парафиновые среды после окраски гематоксилином и эозином подвергались гистологическому исследованию при использовании микроскопа Primo Star, объективы  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 400$ .

При микроскопическом исследовании учитывались следующие морфологические характеристики:

- сочетанная патология;
- гистологический тип строения рака (устанавливали на основании Международной гистологической классификации опухолей ВОЗ (2004 г));
- экстраорганный инвазия;
- степень десмоплазии: выраженная, умеренная, слабая, отсутствие;
- степень зрелости опухолевой стромы: незрелая, смешанная с преобладанием молодой, смешанная с преобладанием зрелой, зрелая с гиалинозом или петрификацией;
- наличие опухолевой капсулы, инфильтративный рост, отсутствие инвазии и капсулы;
- характер, степень инфильтрации опухоли и перитуморальной зоны иммунокомпетентными клетками;
- плотность микрососудов.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Ready-to-Use.

Материал для исследования методами иммуногистохимии фиксировали 10% нейтральным формалином в течение 24 ч, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла Super Frost и высушивали при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Демаскирующая термическая обработка была выполнена по методу

кипячения срезов в цитратном буфере (pH 6,0). Для визуализации первичных антител применялась система детекции UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В качестве хромогена использовался DAB (диаминобензидин).

Для оценки степени выраженности иммуногистохимической метки использовали полуколичественную шкалу: + – слабая, ++ – умеренная, +++ – выраженная реакция.

Комплекс морфологических исследований проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программы AxioCam (ERc 5s).

Фенотипические особенности паренхиматозного компонента изучали с использованием тканеспецифичных маркеров натрий-йод симпортера (NIS) и тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF-1). Были учтены особенности экспрессии TTF-1 в ядрах тиреоцитов, степень выраженности экспрессии NIS раковых клеток в центральных участках опухоли, зонах инвазии, с учетом гистологического варианта строения.

С целью подтверждения диагноза папиллярного рака проводилось исследование Галектина-3.

Оценку эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) раковых клеток проводили при окраске опухолей на панцитокератин (Cytokeratin AE1/AE3), виментин (Vimentin V9), матриксную металлопротеиназу-9 (MMP-9), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Были учтены особенности экспрессии виментина в центральных и периферических участках опухоли и в зонах инвазии. Также была изучена внутриклеточная локализация виментина — в базальных участках клетки, перинуклеарно или диффузно во всей клеточной цитоплазме. Оценка ракового эпителия на степень присутствия других филаментов – цитокератинов, определяли при помощи иммуногистохимического исследования на панцитокератин AE1/AE3. Оценка экспрессии MMP-9 - фермента, связанного с процессом ЭМТ, участвующего в опухолевой инвазии, формировании метастатической ниши, неоангиогенеза, проводили с использованием соответствующих антител.

Особенности васкуляризации изучались при окраске эндотелия сосудов на CD34, а также на основании экспрессии VEGF. Слабый уровень окраски VEGF считался при его экспрессии в менее 5% опухолевых клеток, умеренный — в 5-10%, выраженный — в более 50% клеток. Подсчет плотности микрососудов осуществлялся в участках опухоли с наибольшей их концентрацией (по методу vascular hot spot) на  $\times 400$  увеличении микроскопа.

С использованием моноклональных антител к коллагенам I, III, IV типов (Collagen I, III, IV) определяли десмопластическую реакцию и степень зрелости опухолевой стромы, наличие патологического коллагена IV типа в опухолевой строме, особенности его экспрессии в базальных мембранах.

Характер клеточной иммунной реакции стромы в опухоли и перитуморально оценивались при окраске на CD2 (Т-лимфоциты), CD8 (Т-киллеры), CD4 (Т-хелперы) – маркеров Т-лимфоцитов, CD20 – В-лимфоцитов, CD68 – макрофагов.

Каждое исследование имело негативный контроль без добавления первичных антител. Для каждого маркера с целью исключения ложнопозитивного или ошибочного результатов применялись контрольные исследования, используя срезы с тканей, которые рекомендованы производителем антител для позитивного контроля.

В процессе выполнения математического анализа полученных результатов расчеты выполняли с помощью пакета “Microsoft Excel 2010”. Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым методикам с использованием пакета «Statistica 6.0». Достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Определялось среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение. Сравнение групп исследования проводили с оценкой вероятности отличий с применением параметрических и непараметрических методов вариационной и ранговой статистики. Расчет t критерия Стьюдента применялся для оценки равномерного распределения вариационного ряда. Связь между признаками определяли с использованием непараметрического критерия хи-квадрат

Пирсона. Анализ соответствий использовался для визуального и численного исследования структуры некоторых таблиц сопряженности больших размеров. Для оценки зависимости между повышением экспрессии виментина в центральных, периферических участках и метастазах использовали критерий Данна для трех выборок. Методы непараметрической ранговой статистики использовали при обработке некоторых данных иммуногистохимического исследования. Для подтверждения или опровержения нулевой гипотезы о зависимости между выраженностью показателей экспрессии иммуногистохимических маркеров и прогностическими клинико-морфологическими признаками микрокарцином использовали непараметрический критерий Манна-Уитни [18].

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### **Заболеваемость папиллярными микрокарциномами щитовидной железы в Харьковском регионе за 2005-2013 гг. и их клинико-морфологические признаки**

##### **3.1.1. Структура заболеваемости хирургической патологии щитовидной железы в Харьковском регионе за 2005-2013 гг.**

В исследованном материале (11586 случая) были выявлены следующие заболевания. Раки ЩЖ — 957 случаев. Злокачественные новообразования были распределены согласно классификации опухолей ВОЗ, 2004 [108]. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) был диагностирован в 767 случаях (80,14% от РЩЖ), из них микрокарцином — 181, что составило 23,5% от общего числа ПРЩЖ и 18,9% от всех злокачественных новообразований ЩЖ. Было диагностировано фолликулярных раков щитовидной железы (ФРЩЖ) - 127 (13,2%) случаев, медуллярных раков (МРЩЖ) — 45 (4,7%) случаев, недифференцированных раков — 12 (1,2%) случаев, лимфом щитовидной железы — 6 (0,6%) случаев. Количество аденом — 2328 (20,1% от общего числа заболеваний ЩЖ). Доля аденом среди заболеваний ЩЖ составила 1 из 5 (2328 из 11586), отношение раков к аденомам 1 : 2,5 (957 к 2329). Аденомы были распределены в соответствии с их клеточным составом. В зависимости от этапов эмбрионального развития, А-клеточные аденомы распределены на эмбриональные — 11,6% от общего числа аденом, фетальные — 43,1%, и простые фолликулярные — 45,3 %.

Неопухольевые заболевания были представлены: диффузным токсическим зобом — 1099 (9,49% от общего числа заболеваний ЩЖ); узловым коллоидным зобом, в том числе токсическим — 6476 (55,9%); аутоиммунным тиреоидитом Хасимото — 579 (5,0%). Редко встречающаяся патология ЩЖ (147 случаев) была представлена тиреоидитом Де-Кервена,



срединными и боковыми кистами шеи, фиброзно-измененной тканью после операций на ЩЖ. Распределение хирургической патологии ЩЖ в Харьковской области представлено на рис.3.1.

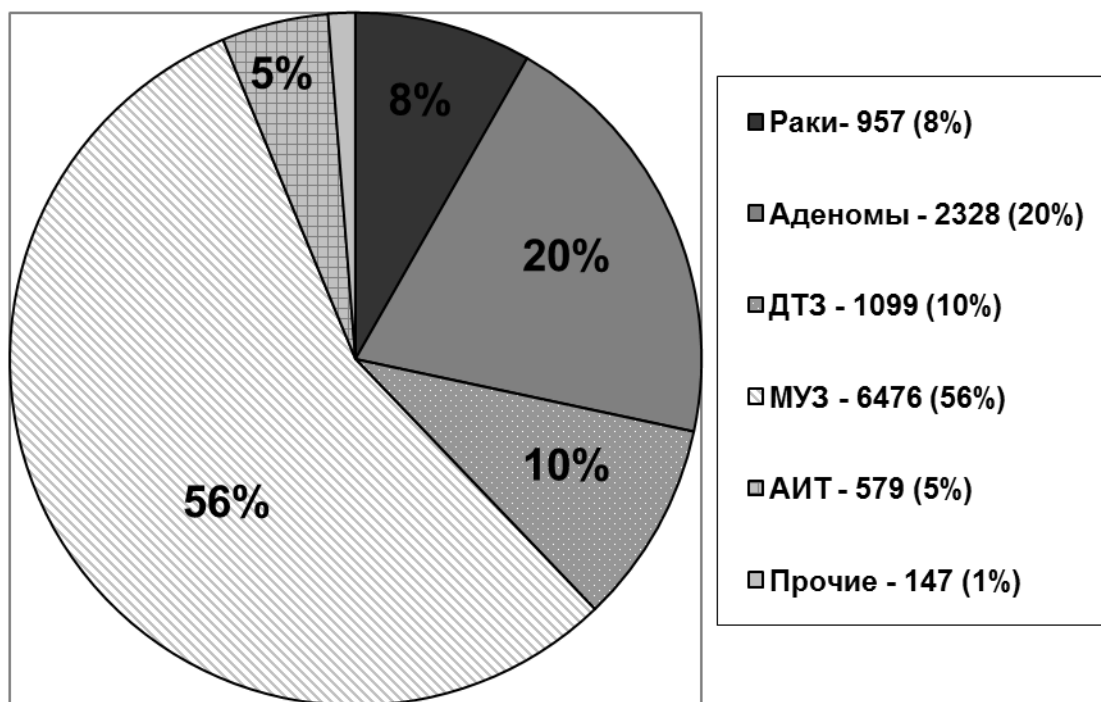


Рис. 3.1. Распределение хирургической патологии Харьковского региона за 2005-2013 гг. (МУЗ – многоузловой коллоидный зоб; ДТЗ – диффузный токсический зоб; АИТ – аутоиммунный тиреоидит)

Во всех случаях в предоперационном периоде больным проводили УЗИ щитовидной железы. Среди больных с ПМЩЖ, которым в клиниках не проводили ТАПБ и экспресс-гистологическое исследование, а микрокарциномы были выявлены при морфологическом исследовании операционного материала, клинический диагноз рака ЩЖ предполагался только в 9,67% случаев, удаление лимфатических узлов шеи при этом не проводили. При проведении ТАПБ дооперационный диагноз ПМЩЖ был выставлен в 40% случаев. Использование дополнительно с ТАПБ экспресс-гистологического исследования позволило выявить ПМЩЖ до окончания

операции еще в 26% случаев. Таким образом, проведение ТАПБ и экспресс-гистологического исследования позволили повысить эффективность клинической диагностики с 9,67% до 66%. Результаты ТАПБ и экспресс-гистологического исследования послужили показанием к тиреоидэктомии и удалению лимфатических узлов шеи; «Случайными находками» ПМЦЗ оказались лишь в 34% случаев.

При проведении ТАПБ и экспресс-гистологического исследования дооперационный диагноз ПМЦЖ был выставлен в 40% случаев, до окончания операции — в 26% случаев, после операции, в результате гистологического исследования операционного материала удаленных щитовидных желез, — в 34% случаев. Таким образом, ТАПБ и экспресс-гистологическое исследование послужили показанием к тиреоидэктомии и удалению лимфатических узлов шеи; «случайными находками» ПМЦЖ оказались лишь в 34% случаев.

**3.1.2. Сочетанная тиреопатология злокачественных заболеваний и микрокарцином щитовидной железы.** Проведен анализ сочетанной патологии злокачественных заболеваний щитовидной железы. В 51% случаев имело место одно сочетанное заболевание (КЗ или АИТ), в 19% - смешанная патология, т.е. два сочетанных заболевания. Смешанная патология среди ПРЦЖ была представлена: МУЗ + АИТ (8,07%), аденомой + КЗ (3,72%), аденомой + АИТ (4,34%); среди ФРЦЖ: МУЗ + АИТ (1,24%), аденомой + КЗ (1,24%); среди МРЦЖ – МУЗ + АИТ (0,62%). Таким образом, с учетом смешанной патологии, злокачественные новообразования ЩЖ сочетались с МУЗ в 45,96%, с АИТ – в 34,78 %, с аденомами – в 9,31 %.

При анализе 181 случая ПМЦЖ выявлено, что сочетанная тиреопатология наблюдалась в 59% случаев, из них АИТ — в 16,5%, МУЗ – в 19%, ДТЗ — в 0,5%, аденомы — в 12%, аденомы+АИТ — в 1%, АИТ+МУЗ — в 10%. ПМЦЖ без сочетанной тиреопатологии наблюдались в 41% случаев.

При сопоставлении ПМЦЖ по признаку наличия сочетанной тиреопатологии и метастазированием достоверно значимой зависимости не выявлено.

Таблица 3.1

**Сочетанная тиреопатология метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ**

Группы исследований	Число (процент) ПМЦЖ		Достоверность, критерий $\chi^2$
	Группа I, n = 35	Группа II, n = 146	
Сочетанная тиреопатология			
Всего сочетанной тиреопатологии	18 (51,4%)	89 (60,9%)	$\chi^2=1,06, p=0,30$
- АИТ	4 (11,1%)	26 (17,8%)	$\chi^2=0,83, p=0,36$
- МУЗ	6 (17,1%)	28 (19,1%)	$\chi^2=0,07, p=0,78$
- ДТЗ	0 (0%)	1 (0,6%)	$\chi^2=0,61, p=0,43$
- аденома	5 (14,2%)	17 (11,6%)	$\chi^2=0,18, p=0,66$
- аденома + АИТ	0 (0%)	2 (1,4%)	$\chi^2=0,04, p=0,83$
- АИТ + МУЗ	3 (8,5%)	15 (10,2%)	$\chi^2=0,09, p=0,76$
Без сочетанной патологии	17 (48,5%)	57 (39,0%)	$\chi^2=1,06, p=0,30$

Примечание: \* – наличие достоверной связи признака и метастазирования/неметастазирования ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

**1.2.1. Основные клиничко-морфологические признаки и их прогностическое значение у пациентов с папиллярными микрокарциномами щитовидной железы**

**3.1.3.1. Пол и возраст пациентов.** Среди пациентов с ПМЦЖ женщины составили – 87,8% (159/181), мужчины – 12,1% (22/181), а соотношение между ними равно 7:1. Возраст больных варьировал от 15 до 81 года, средний возраст составил 48 лет. Пациентов моложе 45 лет было 32% (58/181), в возрасте 45 лет и старше – 68% (123/181). Распределение больных по полу и возрасту представлено на рис. 3.2.

Среди больных в обеих группах преобладали женщины. Соотношение мужчин к женщинам было большим у пациентов группы с метастазирующими ПМЦЖ – 1:4 против 1:9 в группе с неметастазирующими ПМЦЖ. Так, в 1-й группе исследования мужчин было 20,0% (7/35), во 2-й группе – 10,2% (15/146) (см. рис 3.3, табл. 3.2). Соответственно у мужчин метастазирующие ПМЦЖ отмечались в 31,8% случаев (7/22), у женщин – в 17,6% (28/159).

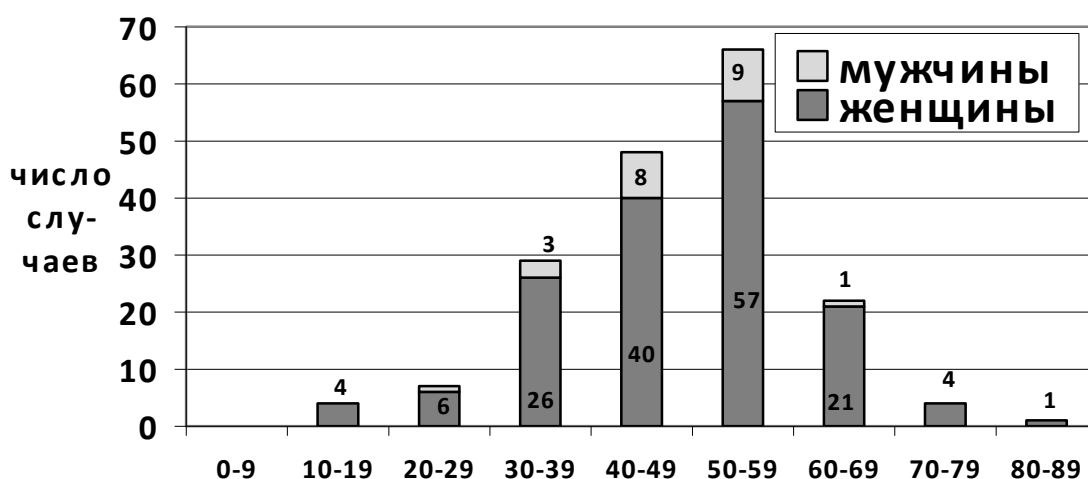


Рис. 3.2. Распределение больных ПМЦЖ по полу и возрасту

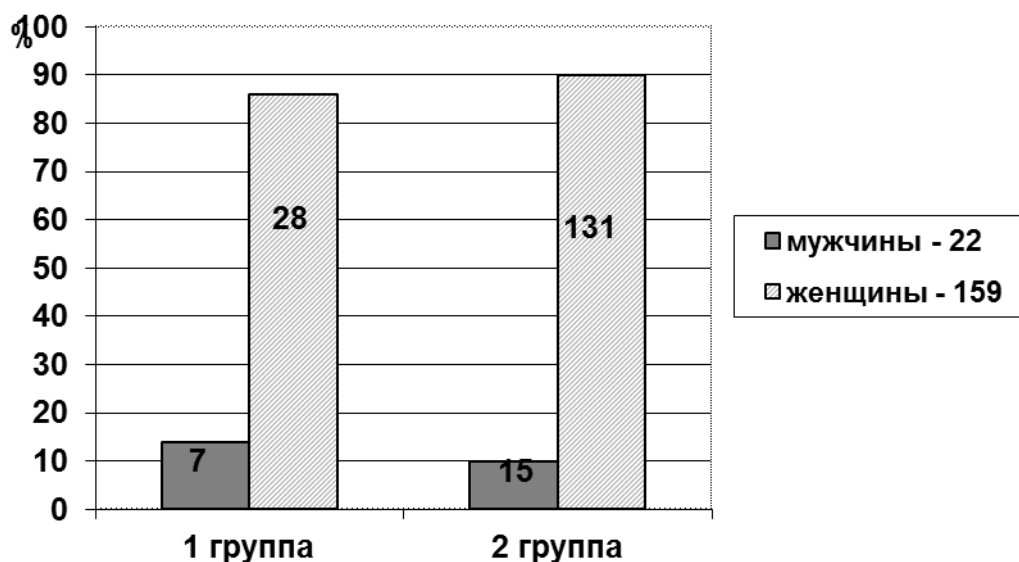


Рис. 3.3. Распределение больных ПМЦЖ по полу

В таблице 3.3 приведены данные по частоте метастазирования у мужчин и женщин. Количество и процентное отношение мужчин и женщин с I, III, IV стадиями заболевания представлено в таблице 3.4.

Таблица 3.2

**Сравнительная характеристика 1-й и 2-й групп исследования  
по полу и возрасту пациентов**

Группы исследования		Группа I, n=35	группа II, n=146	Достоверность различия
Пол	мужчины	7 (20%)	15 (10%)	p>0,1 *
	женщины	28 (80%)	131 (90%)	
Возраст	< 45 лет	16 (46%)	42 (28%)	p>0,1 **
	≥ 45 лет	19 (54%)	104 (72%)	
Средний возраст	общий	44±12,5	50±11,3	p>0,05 *
	мужчин	47,4±14,1	57,8±12,5	
	женщин	44±11,7	49±10,2	

Примечание: \* – достоверность различия между показателями мужчин и женщин (расчет по критерию t); \*\* – достоверность различия между относительными показателями двух возрастных групп (расчет по критерию t)

Таблица 3.3

**Частота метастазирования ПМЦЖ с учетом возраста и пола**

Признак		Частота метастазирования
Пол	мужской	31,8% (7/22)
	женский	17,6% (28 /159)
Возраст	< 45 лет	27,5% (16/58)
	≥ 45 лет	15,5% (19/123)

Примечание: % (число метастазирующих ПМЦЖ определенного признака от числа ПМЦЖ с тем же признаком)

Таблица 3.4

**Зависимость между стадией заболевания и полом пациентов**

Стадия заболевания	Пол пациентов		Достоверность, критерий $\chi^2$
	Мужчины, n = 22	Женщины, n = 159	
I, n = 125	15 (68,1%)	110 (69,1%)	$\chi^2=0,04$ , p=0,83
II, n = 0	0	0	
III, n=45	4 (18,1%)	41 (25,7%)	$\chi^2= 0,59$ , p=0,43
IV, n=11	3 (13,6%)	8 (5,03%)	$\chi^2= 2,5$ , p=0,11

Примечание: \* – наличие достоверной связи между полом и стадией заболевания ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Из представленных данных из табл. 3.4 и табл. П. 5 следует, что достоверно значимых зависимостей между принадлежностью пациентов к мужскому либо женскому полу и такими прогностическими признаками как метастазирование и какая-либо из стадий заболевания не выявлена ( $p > 0,05$  для каждого из признаков).

Подавляющее большинство пациентов находилось в трудоспособном возрасте. Пик заболеваемости пришелся на возраст 40-59 лет (см. рис. 3.4). Больные 1-й группы были моложе в среднем на 6 лет, среди них был большим процент лиц детского и молодого возраста. Средний возраст больных с метастазирующими ПМЦЖ (табл. 3.2) составил 44 года, с неметастазирующими – 50 лет. Однако это различие было лишь в виде тенденции в связи с большим разбросом данных в рядах.

Средний возраст мужчин 1-й группы составил 47,4 года, женщин – 44 года; мужчин 2-й группы – 57,8 года, женщин 2-й группы – 49 лет.

Как следует из данных, представленных в табл. 3.3, из общего числа пациентов (181) у лиц моложе 45 лет метастазы были выявлены в 27,5% (16/58) случаев. У больных в возрасте 45 лет и старше метастазы встречались реже – в 15,4% (19/123) случаев. Два пациента с наибольшим количеством метастазов – 19 и 13 – были женщины 38 и 35 лет. Возраст пациентки с 10

очагами микрокарцином и метастазами в 8 лимфатических узлах шеи был 31 год. Однако полученные возрастные различия были статистически недостоверны.

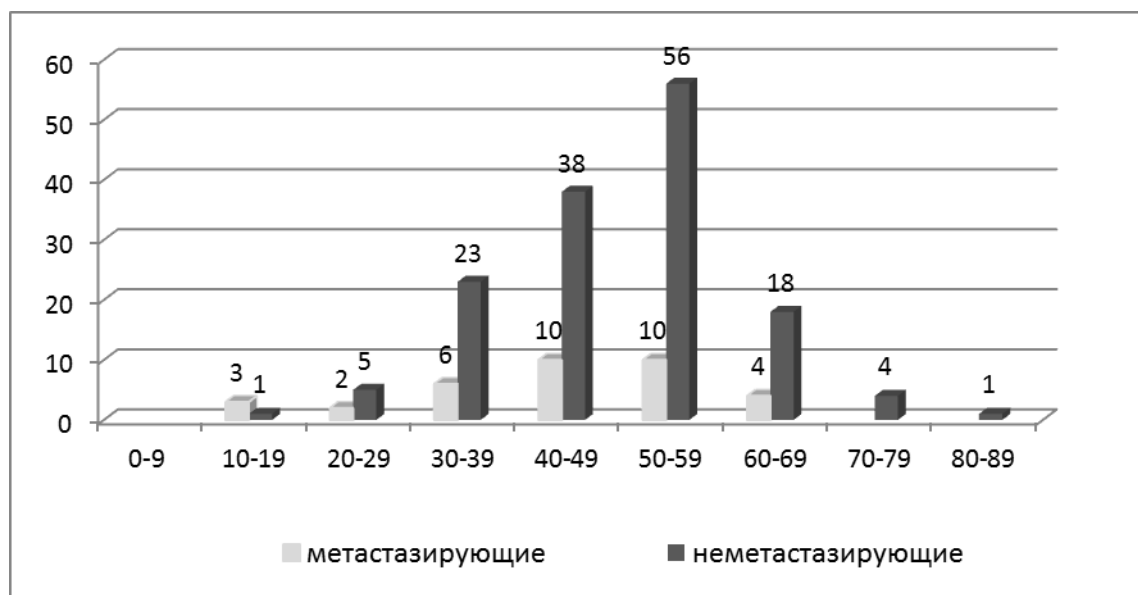


Рис. 3.4. Распределение больных 1-й и 2-й группы исследования по возрастным группам

**3.1.3.2. Локализация ПМЦЖ.** В правой доле располагались 44,8% ПМЦЖ (81/181), в левой - 33,7% (61/181), в перешейке - 4,5% (8/181), в обеих долях – 16,5% (30/181), в пирамидальной доле – 0,5% (1/181) (см. рис. 3.5).

Мультифокальными ПМЦЖ в правой доле были в 17% наблюдений (14/81), в левой доле – 14,5% (9/62), в перешейке – 50% (4/8).

При сравнении локализации ПМЦЖ в 1-й и 2-й группах выявлено, что половина – 51% (18/35) метастазирующих ПМЦЖ располагалась в правой доле, 20% (7/35) – в левой, и 20% (7/35) – в обеих (правой и левой) долях. В перешейке ЦЖ локализовалось 23% (8/35) метастазирующих ПМЦЖ. Неметастазирующие ПМЦЖ продемонстрировали следующее распределение по признаку локализации: в правой доле – 43%, в левой доле – 37%, в перешейке – 3%, в обеих долях – 15,7%. Достоверных различий между группами не выявлено.

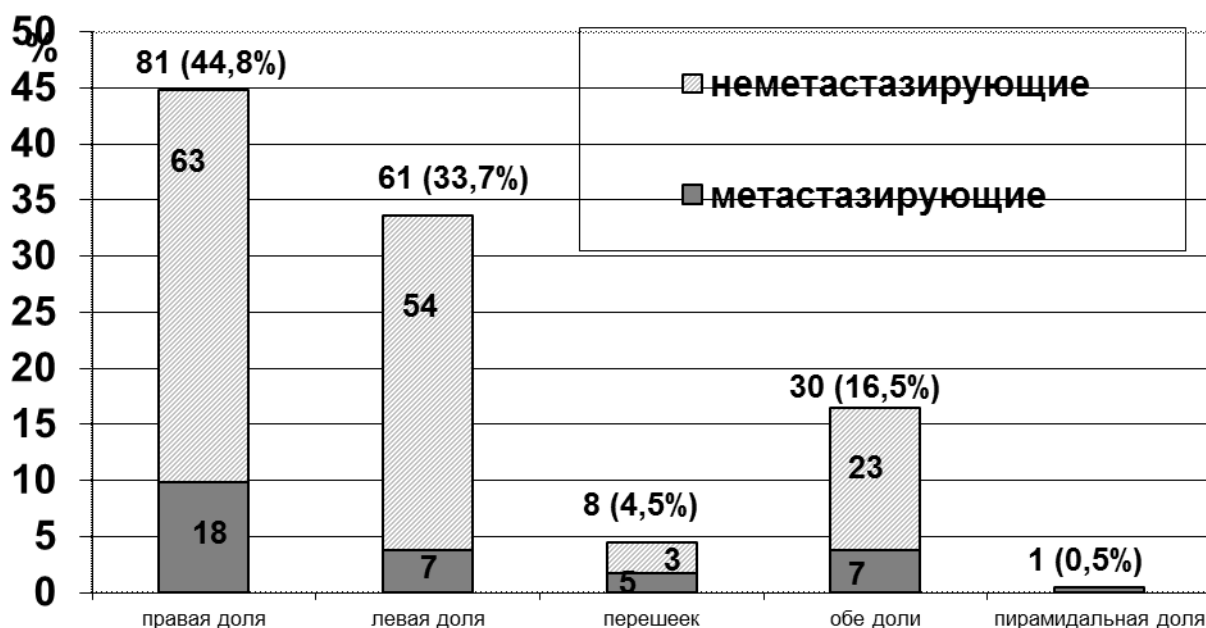


Рис. 3.5. Локализация метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ

Приведем 3 случая локализации микрокарцином с множественными метастазами. У пациентки с 19-ю метастазами опухоль локализовались в верхнем полюсе правой доли, опухоль дала метастазы в 6 из 6 паратрахеальных и претрахеальных лимфатических узлов справа, в 13 из 16 лимфатических узлов правого яремного коллектора. У второй больной с 13-ю метастазами, ПМЦЖ располагалась в верхнем полюсе левой доли, метастазировала в 8 из 8 лимфатических узлов VI группы, в 5 из 18 лимфатических узлов левого яремного коллектора. ПМЦЖ у пациентки с 10-ю микрокарциномами опухоли располагались в средней трети левой и правой долей и в перешейке, метастазы были выявлены во всех 7-ми исследованных лимфатических узлов VI группы и 1 из 6 лимфатических узлов левого яремного коллектора.

В таблицах № 1-4 Приложения отображена имеющаяся информация по локализации микрокарцином. В случаях метастазирующих ПМЦЖ указан объем оперативного вмешательства по диссекции лимфатических узлов и количество метастазов в определенной группе лимфатических узлов шеи.



**3.1.3.3. Мультифокальный рост ПМЦЖ.** В 31% (56/181) случаев ПМЦЖ имели мультифокальный рост, в 69% (125/181) – унифокальный. При оценке частоты метастазирования ПМЦЖ с этими типами роста были получены сходные результаты. Мультифокальные ПМЦЖ метастазировали в 25% (14 из 56) случаев, унифокальные – в 16,8% (21/125) случаев. Таким образом, не выявлена достоверно значимая зависимость между метастазированием и мультифокальным ростом (см. табл. 3.5).

У двух больных с наибольшим количеством метастазов (19 и 13) в лимфатических узлах шеи, ПМЦЖ были в виде одного узла. Подробно особенности локализации мультицентрических и уницентрических ПМЦЖ 1-й и 2-й групп исследования приведены в разд. Приложения в табл. П. 1 и П. 2, особенности их метастазирования – в табл. П. 3 и П. 4.

Выявлены достоверные различия между числом мультифокальных и унифокальных ПМЦЖ при разных стадиях заболевания. Мультифокальный рост ассоциировался с III стадией заболевания ( $p=0,002$ ), а унифокальный — с I стадией ( $p=0,0007$ ) (табл. 3.6).

Таблица 3.5

**Сравнительная характеристика мультифокальных ПМЦЖ  
1-й и 2-й групп по характеру роста**

Группы исследования / Характер роста	Всего ПМЦЖ, n=181	Группа I, n=35	Группа II, n = 146	Достоверность, критерий $\chi^2$
Многофокусный	56 (31%)	14 (40%)	42 (29%)	$\chi^2=3,65, p=0,055$
Контрлатеральный	32 (18%)	8 (23%)	24 (16,7%)	$\chi^2=0,03, p=0,84$
Ипсилатеральный	24 (13%)	6 (17%)	18 (12,3%)	$\chi^2=0,03, p=0,84$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между признаками мультифокального, контрлатерального, ипсилатерального роста и метастазированием ( $p<0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

**Распределение мультифокальных и унифокальных ПМЦЖ в зависимости от стадии заболевания**

Стадия Заболевания	Характер роста ПМЦЖ		Достоверность, критерий $\chi^2$
	Мультифокальные, n=56	Унифокальные, n=125	
I, n = 125	29 (51,7%)*	96 (76,8%)*	$\chi^2=11,3$ , p=0,0007
II, n = 0	0	0	
III, n=45	22 (39,2%)*	23 (18,4%)*	$\chi^2=9,03$ , p=0,002
IV, n=11	5 (8,9%)	6 (4,8%)	$\chi^2=1,15$ , p=0,28

Примечание: \* – наличие достоверной связи между мультифокальным/унифокальным ростом и стадиями заболевания (p<0,05) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

**3.1.3.4. Размеры микрокарцином.** Средний размер ПМЦЖ составил  $0,55 \pm 0,3$  см, с учетом размера всех очагов при мультифокальных раках.

У 80% (28/35) пациентов первой группы микрокарциномы были крупнее 0,5 см. Соответственно у 20% (7/35) больных микрокарциномы были размером 0,5 см и менее, размер 0,5 см отмечался в двух случаях. У пациентов второй группы микрокарциномы были крупнее 0,5 см в 56% (82/146).

В приведенных выше данных у больных с мультифокальными ПМЦЖ в расчет брались раки наибольшего размера. Это не позволяет судить о зависимости размера и частоты метастазирования ПМЦЖ. Таким образом, нами были изучены размеры ПМЦЖ с унифокальным ростом (125 случаев) (см. табл. П. 3 и П. 4) и с мультифокальным ростом – те, которые давали метастазы в лимфатические узлы, соответствующие их локализации.

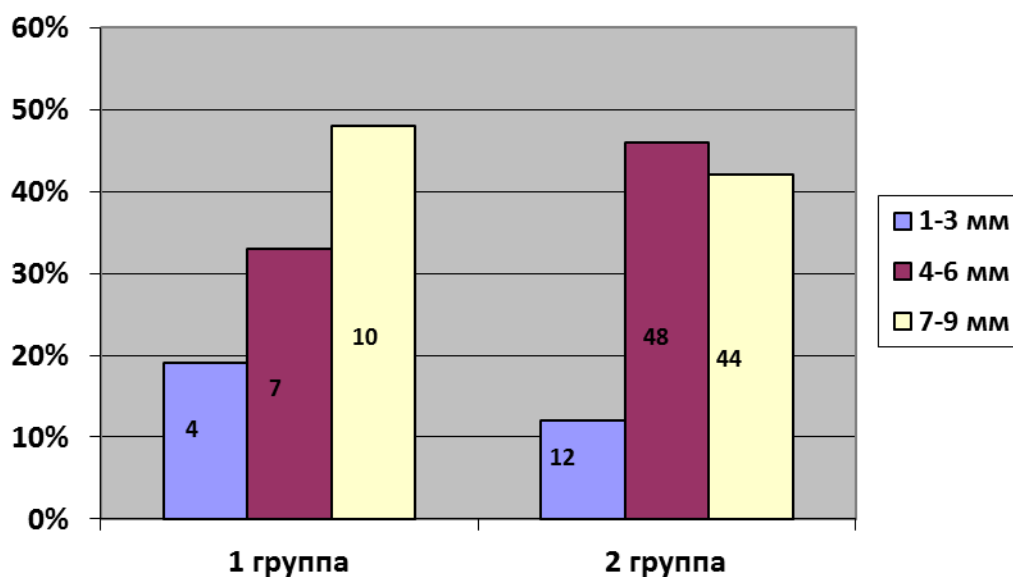


Рис. 3.6 Распределение ПМЦЖ размерами 1-3мм, 4-6мм, 7-9 мм в группах метастазирующих и неметастазирующих

Было установлено, что унифокальные ПМЦЖ размерами 0,1-0,3 см метастазировали в 25% (4/16) случаев, 0,4-0,6 см – в 12% (7/55), 0,7-0,9 см – в 18,5% (10/54) случаев. Соответственно процент метастазирующих ПМЦЖ размерами 0,1-0,3 см оказался больше, чем процент неметастазирующих опухолей того же размера (рис. 3.6, табл. 3.7). Также несколько большим оказался процент метастазирующих, чем неметастазирующих ПМЦЖ размерами 0,7-0,9 см.

Таблица 3.7

**Распределение унифокальных метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ в зависимости от их размера**

Группа исследования / Размер ПМЦЖ	Группа I, n = 21	Группа II, n = 104	Достоверность, критерий $\chi^2$
1-3 мм	4 (19%)	12 (12%)	$\chi^2=0,88, p=0,34$
4-6 мм	7 (33%)	48 (46%)	$\chi^2=0,007, p=0,93$
7-9 мм	10 (48%)	44 (42%)	$\chi^2=0,09, p=0,76$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между размерами ПМЦЖ и метастазированием ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Таблица 3.8

**Зависимость между размерами ПМЦЖ и стадиями заболевания**

Стадия заболевания	Размер микрокарцином		
	1-3мм	4-6мм	7-9 мм
I, n = 90	14 (15,7%)	40 (44,9%)	36 (40,4%)
III, n = 32	2 (6,2%)	12 (37,5%)	18 (56,2%)
Достоверность	$\chi^2=1,79, p=0,18$	$\chi^2=0,46, p=0,5$	$\chi^2=2,5, p=0,1$
I, n = 90	14 (15,7%)	40 (44,9%)	36 (40,4%)
IV, n = 3	0	3 (100%)	0
Достоверность	$\chi^2=0,006, p=0,93$	$\chi^2=3,6, p=0,057$	$\chi^2=1,95, p=0,16$
III, n = 32	2 (6,2%)	12 (37,5%)	18 (56,2%)
IV, n = 3	0	3 (100%)	0
Достоверность	$\chi^2=0,73, p=0,4$	$\chi^2=3,37, p=0,05$	$\chi^2=3,47, p=0,06$
I, n = 90	14 (15,7%)	40 (44,9%)	36 (40,4%)
III, IV, n = 35	2 (5,7%)	15 (42,8%)	18 (51,4%)
Достоверность	$\chi^2=2,1, p=0,14$	$\chi^2=0,02, p=0,87$	$\chi^2=1,34, p=0,24$
III, n = 32	2 (6,2%)	12 (37,5%)	18 (56,2%)
I, IV, n = 93	14 (15,0)	43 (46,7%)	36 (39,1%)
Достоверность	$\chi^2=1,64, p=0,19$	$\chi^2=0,7, p=0,39$	$\chi^2=2,9, p=0,08$
IV, n = 3	0	3 (100%)	0
I, III, n = 122	16 (13,1%)	52 (42,6%)	54 (44,2%)
Достоверность	$\chi^2=0,04, p=0,83$	$\chi^2=3,5, p=0,05$	$\chi^2=2,3, p=0,12$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между размерами ПМЦЖ и стадиями заболевания ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

В отношении мультифокальных ПМЦЖ – из 6 больных с контрлатеральной (в обеих долях) локализацией микрокарцином, у одного больного метастазы дала меньшая по размерам опухоль – 4 мм (в то время

как в противоположной доле была ПМЦЖ диаметром 8 мм), у двух больных метастазировала опухоль больших размеров – 9 мм (в противоположной доле – 3 мм) и 7 мм (в противоположной доле – 2 мм). У 3-х больных ПМЦЖ дали метастазы в лимфатические узлы центральной (VI-й) группы. Размеры и особенности метастазирования мультифокальных ПМЦЖ подробно показаны в табл. П. 4. ПМЦЖ двух пациентов с наибольшим количеством (19 и 13) метастазов имели размеры 6мм и 8 мм. ПМЦЖ пациентки с 10 очагами и метастазами в 8 лимфатических узлов шеи были размерами от 0,1 до 0,8 см.

В табл. 3.8 приведены данные по зависимости размеров ПМЦЖ и стадиями заболевания, из которых видно, что отсутствует достоверно значимая зависимость между размером микрокарцином (при распределении на размеры 1-3 мм, 4-6 мм и 7-9 мм) и их принадлежности к I, III либо IV стадиям заболевания. В нашем материале было три случая унифокальных микрокарцином IV стадии, и все они были размерами 4-6 мм.

**3.1.3.5. Экстраорганный инвазия (ЭОИ).** ЭОИ ПМЦЖ была выявлена в 27,7% (50/181). Во всех случаях определялась инвазия в паратиреоидную жировую клетчатку (рис.3.7).

ЭОИ микрокарцином 1-й группы наблюдалась в 51% (18/35), 2-й группы – в 21,2% (31/146), различие достоверно ( $t = 3,3$ ,  $p < 0,001$ ). Выявлена взаимосвязь между ЭОИ и метастазированием (табл. 3.9). Микрокарциномы с экстраорганный инвазией метастазировали в 36,0% (18/50) случаев. У двух пациенток с наибольшим количеством метастазов (19 из 13 очагов) и пациентки с 10 фокусами микрокарцином и метастазами в 8 л/узлы шеи, ПМЦЖ были с признаками инвазии в паратиреоидную клетчатку.

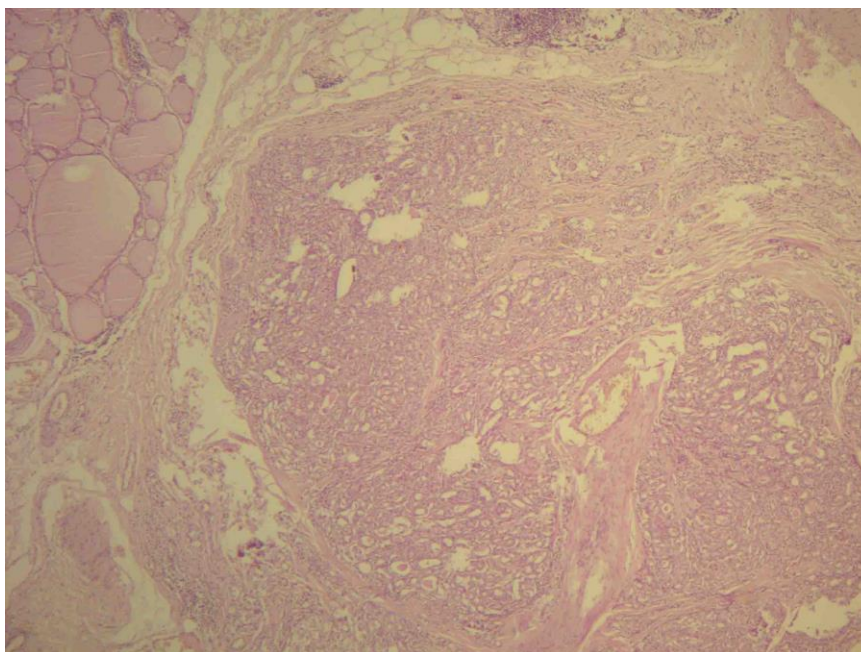


Рис. 3.7. Щитовидная железа пациента II группы исследования. ПМЦЖ фолликулярного варианта строения с экстраорганный инвазией в паратиреоидную жировую клетчатку. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

Таблица 3.9

**Сравнительная характеристика ПМЦЖ 1-й и 2-й групп по признакам инвазии**

Группа исследования / Признак	Всего, n=181	Группа I, n = 35	Группа II, n = 146	Достоверность, критерий $\chi^2$
Наличие инвазии в ткань ЩЖ	158 (87%)	35 (100%)*	123 (84%)*	$\chi^2=4,9, p=0,02$
Экстраорганный инвазия	50 (27,7%)	18 (51%)*	31 (21,2%)*	$\chi^2=13,1, p=0,0003$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между признаками инвазии и экстраорганный инвазии и метастазированием /неметастазированием ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

### Резюме к разделу 3.1

В результате анализа материала оперативно удаленных щитовидных желез в Харьковском регионе за 2005-2013 гг. были выделены опухолевые (28,5%) и неопухолевые (71,5%) заболевания. Количество раков ЩЖ составило 8,26% (957 случаев) от общего числа (11586) заболеваний ЩЖ. Доля аденом среди заболеваний ЩЖ составила 1 из 5, отношение раков к аденомам 1 : 2,5.

Злокачественные новообразования ЩЖ были представлены: папиллярным раком в 80,12%, фолликулярным раком – в 13,04%, медуллярным раком – в 4,69%, недифференцированным раком – 1,24%, лимфомой – в 0,62%. Доброкачественные новообразования были представлены аденомами из А-клеток – в 93,67%, из В-клеток – в 5,42%, из С-клеток – в 0,90%. Неопухолевые заболевания – коллоидным зобом – в 79,64%, диффузным токсическим зобом – в 6,69%, аутоиммунным тиреоидитом – в 13,38%, подострым тиреоидитом Де-Кервена – в 0,28%. Частота встречаемости микрокарцином составила 23,5% от общего числа ПРЩЖ и 18,9% от всех злокачественных новообразований ЩЖ.

В одной трети случаев РЩЖ не имел сочетанной тиреопатологии. В ПМЩЖ она присутствовала в 59% случаев и была представлена АИТ в 16,5%, МУЗ — в 19%, ДТЗ — в 0,5%, аденома — в 12%, аденома + АИТ — в 1%, АИТ + МУЗ — в 10% наблюдений).

ПМЩЖ преобладали у женщин (87,8%), средний возраст больных составил  $48 \pm 12,2$  лет. В 44% ПМЩЖ локализовались в правой, в 33,7% – в левой доле, в 4,5% – в обеих долях и в 0,5% – в пирамидальной доле. 69% ПМЩЖ имели унифокальный, 31% – мультифокальный рост. Средний размер микрокарцином составил 0,55 см с учетом размера всех очагов при мультифокальных раках. В 27,7% случаев выявлена экстраорганный инвазия.

Использование ТАПБ и экспресс-гистологического исследования позволяет повысить эффективность клинической диагностики и

соответственно оптимизировать тактику хирургического лечения больных ПМЦЖ до 66% по сравнению с 9,67% без предшествующей ТАПБ и экспресс-гистологического исследования.

Не выявлена зависимость между полом, возрастом, размером ПМЦЖ и такими прогностическими параметрами как метастазирование и стадия заболевания. Установлено, что мультифокальный рост характерен для III стадии заболевания ( $p=0,002$ ), унифокальный — для I стадии ( $p = 0,007$ ).

Ценным прогностическим признаком являются наличие экстраорганный инвазии, которая ассоциируется с метастазированием ( $p=0,0003$ ) и является необходимым диагностическим признаком III стадии.



## **3.2. Морфологическая характеристика папиллярных микрокарцином щитовидной железы**

### **3.2.1. Гистологические варианты строения ПМЩЖ.**

В обеих группах исследования ПМЩЖ были представлены следующими формами: папиллярными в 15,4% (28/181), смешанными папиллярно-фолликулярными в 18,7% (84/181), фолликулярными в 18,7% (34/181), микрофолликулярно-солидного строения – в 19,3% (35/181) наблюдений.

Также в обеих группах исследования ПМЩЖ были представлены узловыми формами — инкапсулированными, неинкапсулированными, с диффузным ростом и склеротическими изменениями. Подробное рассмотрение характера фиброза, наличия опухолевой капсулы и прочие особенности опухолевой стромы представлено в разделе 3.2.3.

Общим обязательным фенотипическим признаком ПМЩЖ являлись характерные для папиллярных раков изменения ядер: их просветление с конденсацией хроматина на внутренней поверхности ядерной оболочки, что создавало впечатление оптически пустых ядер, неравномерное распределение хроматина в виде мелких зерен и более крупных глыбок, появление внутриядерных псевдовключений и бороздок, располагающихся параллельно длинной оси овальных ядер, местами встречающиеся ядерные напластования (рис. 3.8 и 3.13). Тиреоциты ПМЩЖ имели цилиндрическую, кубическую или уплощенную форму с базально и центрально расположенными ядрами, слабобазофильной цитоплазмой, неровными базальными краями, на апикальной поверхности могли определяться микроворсинки, что в некоторых случаях придавало сходство раковым тиреоцитам с эпителием фолликулов при токсическом зобе (рис. 3.7).

При иммуногистохимическом исследовании более чем в 90% опухолевых тиреоцитов отмечалась экспрессия тканеспецифичных маркеров: натрий-йод симпортера (NIS) (преимущественно

умеренновыраженное гранулярное окрашивание цитоплазмы и клеточных мембран опухолевых клеток) и внутриядерного тиреоидного фактора транскрипции (ТТФ-1) (рис. 3.9).

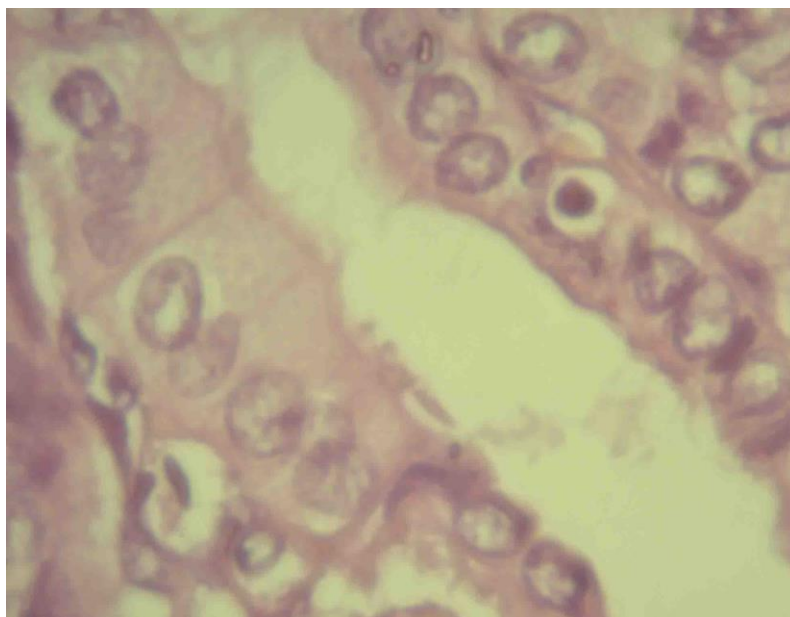


Рис. 3.8. Щитовидная железа пациента I группы исследования. Тиреоциты ПМЦЖ, папиллярный вариант строения. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 800$

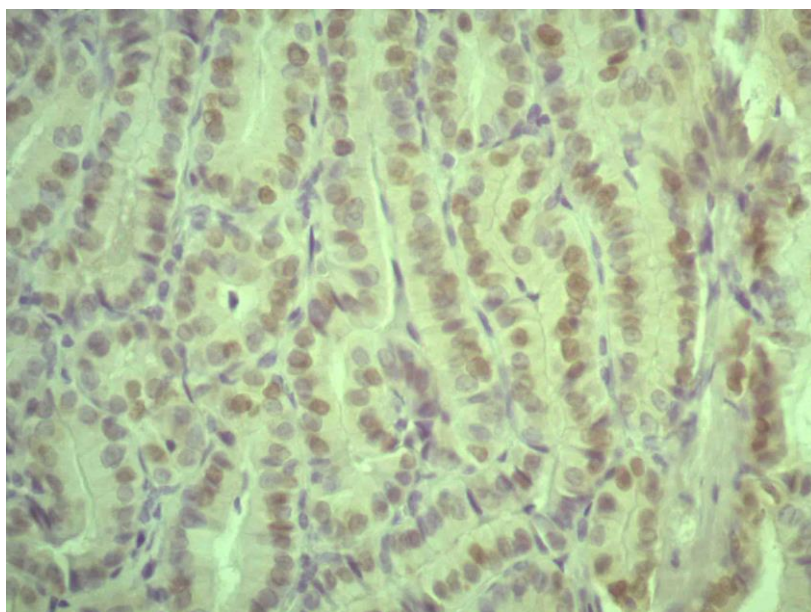


Рис. 3.9. Реакция МКАТ к ТТФ-1 в ядрах раковых клеток. ПМЦЖ папиллярно-фолликулярного варианта строения.  $\times 100$

В нормальной ткани щитовидной железы отмечалась стойкая умеренная экспрессия NIS и TTF-1.

Характерным для папиллярных раков ЩЖ являлось диффузное окрашивание цитоплазмы на Галектин-3, который отсутствовал в нормальной ткани ЩЖ, в тиреоцитах многоузлового коллоидного зоба и фолликулярных аденомах (включая папиллярного строения). В ПМЩЖ папиллярного и фолликулярного вариантов строения экспрессия Галектина-3 определялась в 100% клеток. Имело место преимущественно выраженное равномерное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток (рис. 3.10).

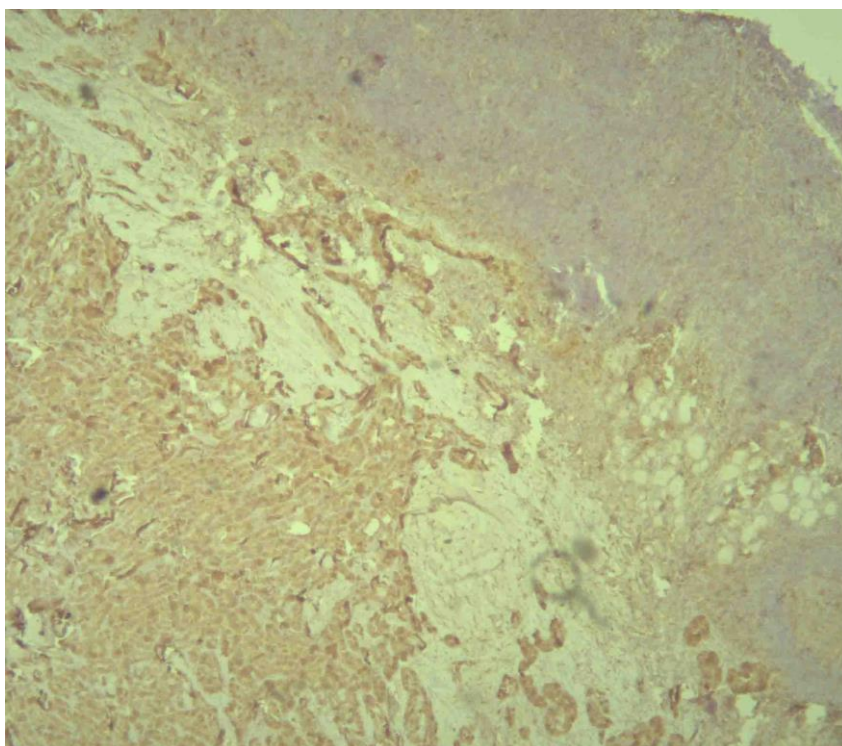


Рис. 3.10. Реакция МКАТ к галектину-3: уровень экспрессии 100%, +++ . ПМЩЖ папиллярно-фолликулярного варианта строения.  $\times 40$

Архитектоника ПМЩЖ папиллярного и смешанного папиллярно-фолликулярного строения была представлена сосочковыми структурами и участками фолликулярного строения. «Истинные» сосочки (с фиброваскулярным стержнем) характеризовались различной длиной и степенью ветвистости. Коллоид в таких папиллярных структурах, как правило, отсутствовал. В фолликулярных структурах часто обнаруживался «жидкий» коллоид (со слабой оптической плотностью, бледно

окрашивающийся). В ряде случаев опухоль теряла черты хорошо сформированных папиллярных и фолликулярных структур, что выражалось приобретением полиморфной микрофолликулярной, трабекулярной или солидной гистоструктуры, диффузным ростом с десмопластической реакцией стромы, изменением формы раковых клеток в виде уменьшения объема цитоплазмы, утратой клеточной полярности и полиморфизмом ядер. Раковые тиреоциты периферических участков микрокарцином, имеющих строение с солидным компонентом (трабекулярно-солидное и микрофолликулярно-солидное), при иммуногистохимическом исследовании показывали отсутствие стойкой экспрессии тканеспецифичных маркеров (NIS и TTF-1). Это послужило предпосылкой выделения отдельного варианта строения ПМЩЖ – с трабекулярным и микрофолликулярно-солидным строением (согласно классификации ВОЗ, 2004 г. [109] и Туринской классификации, 2006 г. [156]).

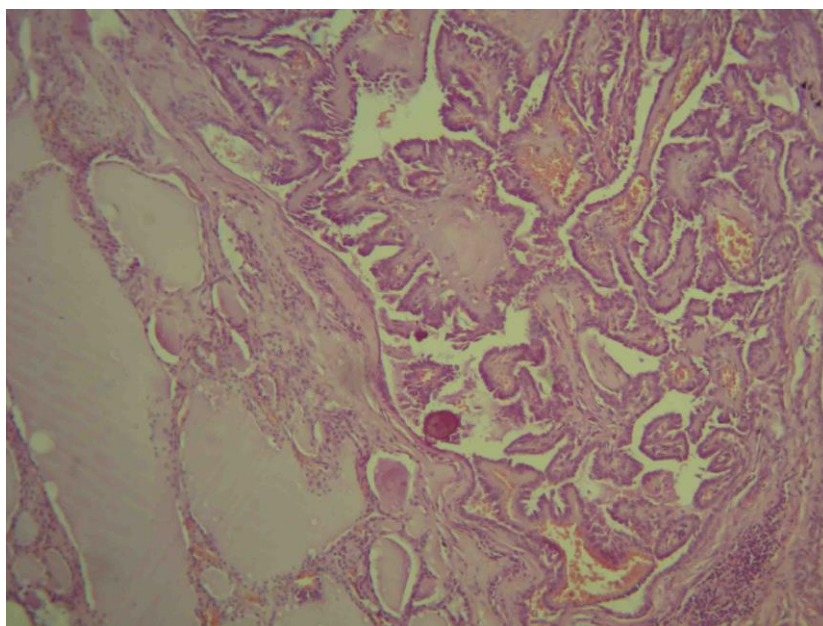


Рис. 3.11. Щитовидная железа пациента I группы исследования. Папиллярный вариант строения ПМЩЖ. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

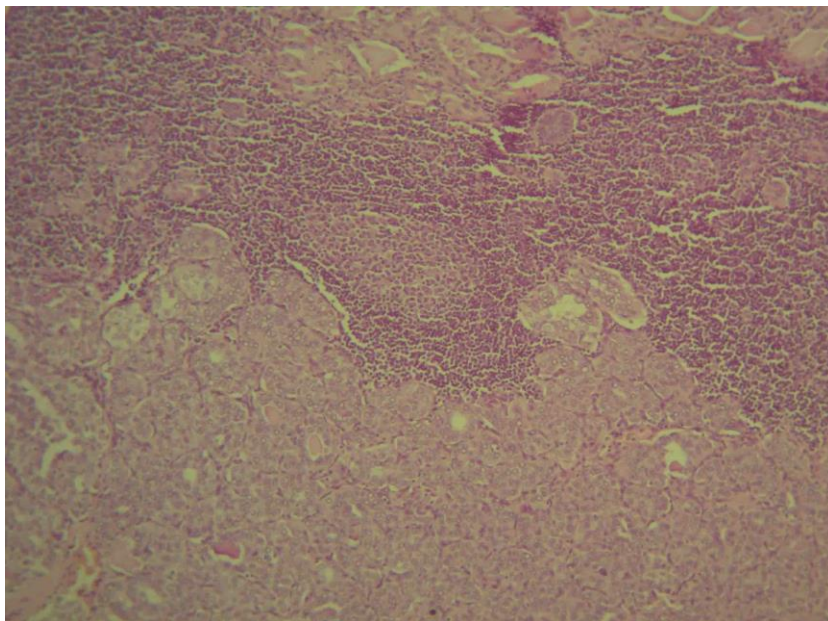


Рис. 3.12. Щитовидная железа пациента I группы исследования. Фолликулярный вариант строения ПМЦЖ. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

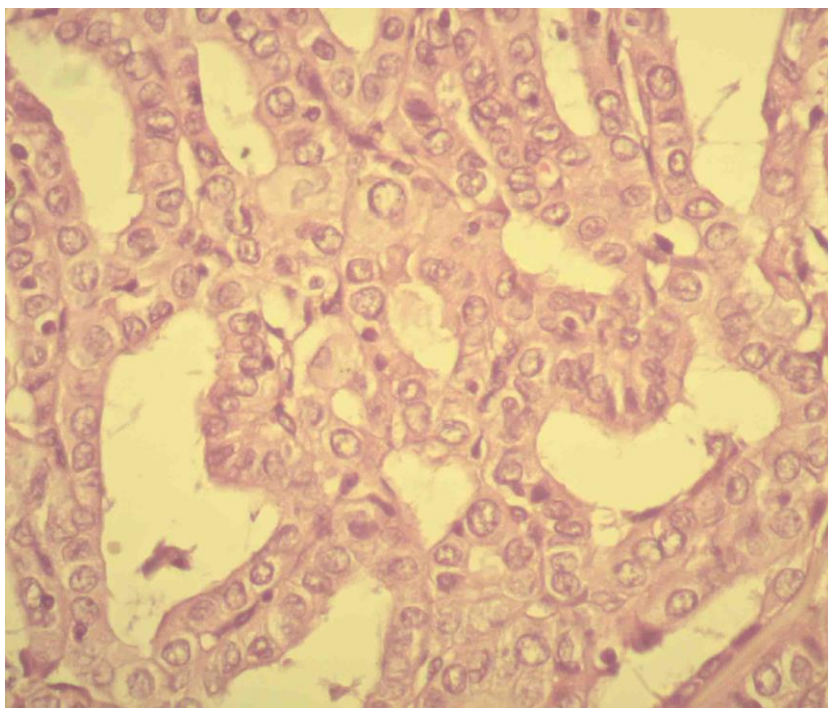


Рис. 3.13. Щитовидная железа пациента I группы исследования. Фолликулярный вариант строения ПМЦЖ, характерные изменения ядер опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

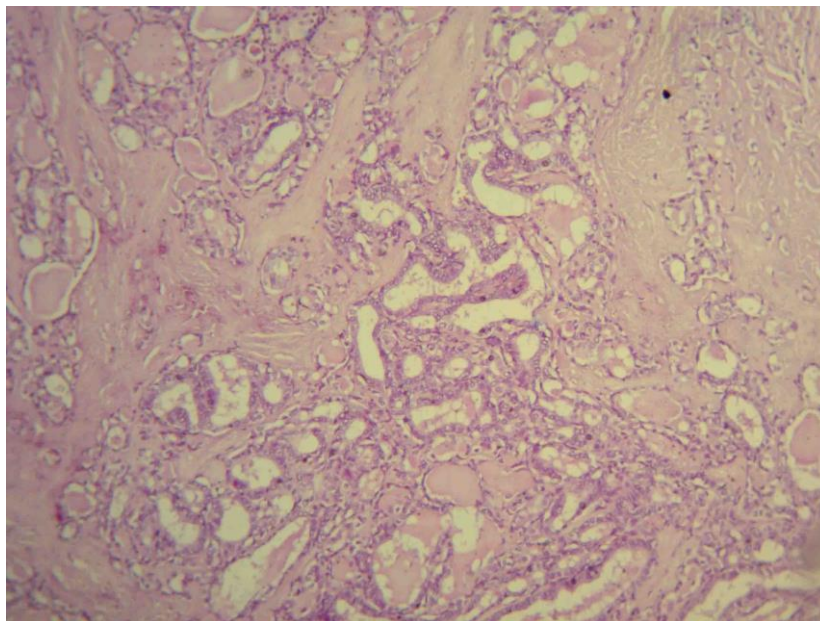


Рис. 3.14. Щитовидная железа пациента I группы исследования. Папиллярно-фолликулярное строение ПМЦЖ. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

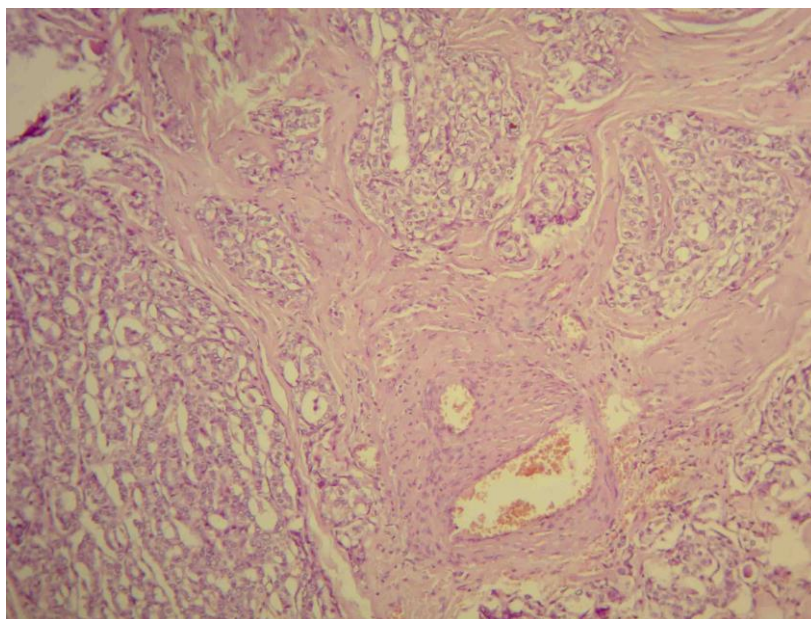


Рис. 3.15. Щитовидная железа пациента II группы исследования. ПМЦЖ с участками микрофолликулярно-солидного строения. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

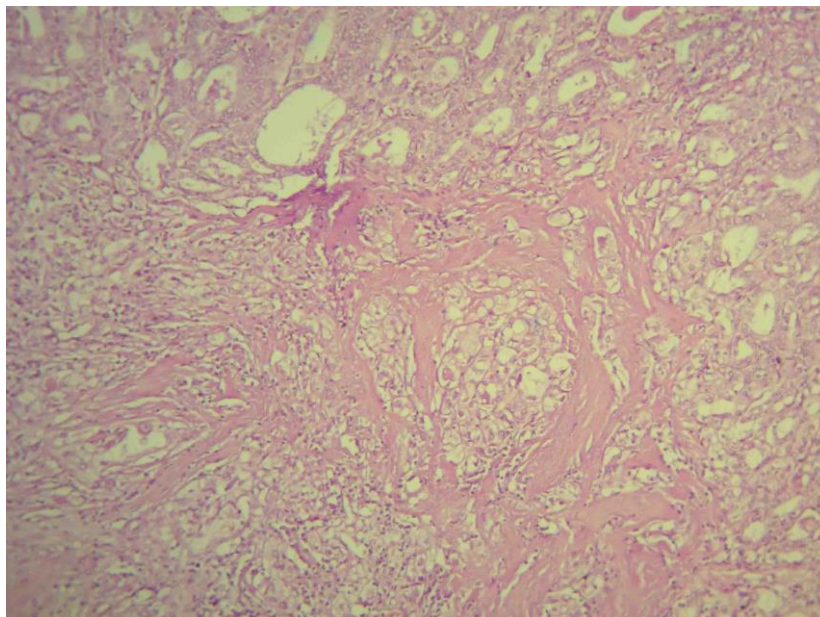


Рис. 3.16. Щитовидная железа пациента II группы исследования. Участок перехода ПМЦЖ фолликулярного строения в зону микрофолликулярно-солидного строения. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

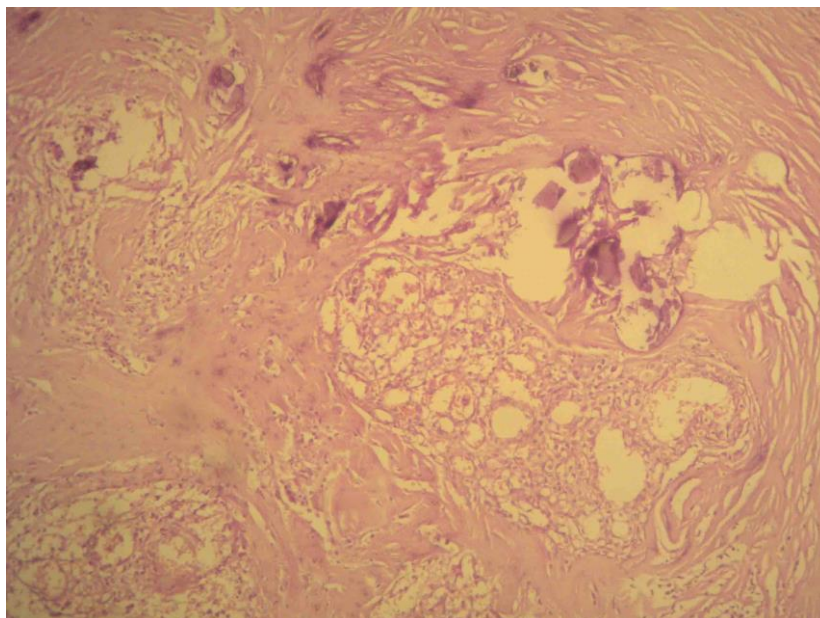


Рис. 3.17. Щитовидная железа пациента II группы исследования. ПМЦЖ с участком микрофолликулярно-солидного строения. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

При сравнении ПМЦЖ различного гистологического строения, выявлено, что чаще метастазировали микрофолликулярно-солидные формы — в 42,8% (15/35), чисто папиллярные — в 10,7% (3/28), смешанные папиллярно-фолликулярные — в 17,8% (15/84), фолликулярные — в 5,8% (2/34). Соответственно в I группе исследования было 42,8% (15/35) ПМЦЖ микрофолликулярно-солидного строения, 8,5% (3/35) — чисто папиллярного, 42,8% (15/35) — смешанного папиллярно-фолликулярного, 5,7% (2/35) — фолликулярного (табл. П. 5, П. 6). Смешанные папиллярно-фолликулярные микрокарциномы I группы исследования более чем в половине случаев (около 60%) имели в зонах инвазии полиморфное строение желез в виде участков микрофолликулярных, вытянутых, тубулярных, приближающихся к трабекулярным, структур, вплоть до формирования в зонах выраженной десмоплазии участков псевдосолидного строения. Оба случая фолликулярных ПМЦЖ I группы исследования также имели микрофолликулярный полиморфный фенотип в зоне инвазии.

Неметастазирующие смешанные папиллярно-фолликулярные ПМЦЖ более чем в половине случаев (около 60%) были правильного фолликулярного с участками папиллярного строения без неправильных микрофолликулярно-трабекулярных или псевдосолидных структур, в т.ч. в зонах инвазии и десмоплазии. Также, неметастазирующие фолликулярные ПМЦЖ почти в половине случаев (43,7%) были неинвазивными формами.

В нашем исследовании проведен поиск наличия принадлежности каждого из клинико-морфологических признаков ПМЦЖ к тому или иному варианту строения ПМЦЖ. Выявлено, что для мужчин обеих групп исследования был наиболее характерен микрофолликулярно-солидный вариант строения ПМЦЖ — 2,8% (8/35 микрокарцином этого типа), связь достоверна ( $p=0,03$ ), и наименее характерен вариант фолликулярного строения — 8,8 (3/34), связь не достоверна ( $p=0,05$ ). 36,3% (8/22) мужчин ПМЦЖ имели микрофолликулярно-солидное строение, у женщин этот показатель был меньшим и составил 16,9% (27/159). Напротив, частота



встречаемости ПМЦЖ прочих вариантов строения у женщин была несколько выше, чем у мужчин. Между тем, достоверно значимых гендерных различий по папиллярному, фолликулярному и папиллярно-фолликулярному вариантам строения ПМЦЖ не выявлено (табл. 3.9).

Таблица 3.9

**Сравнительная характеристика клинико-морфологических признаков ПМЦЖ различного гистологического вариантов строения**

Вариант строения		Папиллярные, n (%)	Папиллярно-фолликулярные n (%)	Фолликулярные n (%)	Микрофолликулярно-солидные n (%)
Признак					
Ср. возраст (лет)		46,3±12,1	51,8±11,7	48,5±11,5	50,0±12,1
Пол	Ж, n = 159	25 (15,7%)	76 (47,7%)	31 (19,4%)	27 (16,9%)*
	М, n = 22	3 (13,6%)	8 (36,3%)	3 (13,6%)	8 (36,3%)*
		$\chi^2=0,06, p=0,8$	$\chi^2=1, p=0,3$	$\chi^2=0,4, p=0,5$	$\chi^2=4,6, p=0,03$
МФК	есть, n = 56	8 (14,2%)	25 (44,6%)	9 (16,0%)	14 (25,0%)
	нет, n = 125	20 (16,0%)	59 (47,2%)	25 (20%)	21 (16,8%)
		$\chi^2=0,08, p=0,76$	$\chi^2=0,1 p=0,7$	$\chi^2=0,4, p=0,5$	$\chi^2=1,6, p=0,2$
ЭОИ	есть, n = 50	3 (6,0%)*	27 (54,0%)	5 (10,0%)	15 (30,0%)*
	нет, n = 131	25 (13,3%)*	57 (43,5%)	29 (22,1%)	20 (15,2%)*
		$\chi^2=4,7, p=0,03$	$\chi^2=1,6p=0,2$	$\chi^2=3,5, p=0,06$	$\chi^2=5,0, p=0,02$
Инвазия	есть, n=158	26 (16,4%)	77 (48,7%)	20 (12,6%)*	35 (100%)*
	нет, n = 23	2 (8,7%)	7 (30,4%)	14 (0,8%)*	0*
		$\chi^2=0,92, p=0,3$	$\chi^2=2,7, p=0,1$	$\chi^2=30,4, p<0,0001$	$\chi^2=6,3, p=0,01$
I группа, n = 35		3 (8,5%)	15 (42,8%)	2 (5,7%)*	15 (42,8%)*
II группа, n = 146		25 (17,1%)	69 (47,2%)	32 (21,9%)*	20 (13,6%)*
		$\chi^2=1,5, p=0,2$	$\chi^2=0,2, p=0,6$	$\chi^2=4,8, p=0,02$	$\chi^2=15,3, p<0,0001$
Всего, 181		28	84	34	35

Примечание: \* – наличие достоверной связи между вариантами строения ПМЦЖ и стадиями заболевания ( $p<0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Оценка возможной связи возраста и гистологического строения ПМЦЖ показала, что наибольший средний возраст – 50 и 51 год, выявлен у пациентов с ПМЦЖ, имеющих микрофолликулярно-солидное и папиллярно-фолликулярное строения. Наименьший средний возраст – 46,3 года – был у пациентов с чисто папиллярными формами ПМЦЖ. В целом средние показатели возраста для микрокарцином разного типа имели сходные значения.

ПМЦЖ с участками микрофолликулярно-солидного строения несколько чаще, чем микрокарциномы папиллярного, папиллярно-фолликулярного и фолликулярного строения, имели мультифокальный рост. Все микрофолликулярно-солидные ПМЦЖ, в отличие от прочих форм, были инвазивными, для этого варианта строения характерно достоверно значимо большее метастазирование ( $p < 0,0001$ ). Напротив, для фолликулярного типа ПМЦЖ свойственно достоверно более низкое число инвазивных ( $p < 0,0001$ ) и метастазирующих форм ( $p = 0,02$ ). Получены достоверно значимая зависимость между фолликулярными, а также микрофолликулярно-солидными ПМЦЖ и признаку экстраорганный инвазии ( $p = 0,04$  и  $p = 0,02$  соответственно).

Проведен также анализ вариантов строения ПМЦЖ и стадий заболевания (I, III и IV стадий) (табл. П. 17). При оценке полученных данных применялось сравнение показателей каждой из стадий по отношению к показателям прочих стадий и суммы двух других стадий. Как следует из данных табл. П. 17, для I стадии заболевания характерен фолликулярный вариант строения ( $p = 0,0004$ ) и не характерен микрофолликулярно-солидный ( $p = 0,01$ ), поскольку на I стадии процент фолликулярных вариантов строения существенно превышает этот показатель двух других стадий (25,6%, 4,4% при III стадии и 0% при IV). Папиллярный вариант строения ПМЦЖ был представлен на I стадии примерно равным процентом случаев или даже меньшим в сравнении с показателями III и IV стадий (18,4%, 6,6%, 18,1% соответственно). Микрофолликулярно-солидный вариант имел более низкий

показатель встречаемости при I стадии заболевания (14,4%), чем на остальных стадиях (24,4% при III стадии и 54,5% при IV), при сравнении по I и IV стадиях взаимосвязь достоверна ( $p=0,008$ ). Эти тенденции еще более четко проявляются при сопоставлении взаимосвязи показателей одной из стадий по отношению к сумме двух других. Так, выявлена достоверная взаимосвязь между фолликулярным вариантом строения и I стадией заболевания в сравнении с показателями двух других стадий (III и IV) ( $p=0,001$ ); IV стадия ассоциируется с микрофолликулярно-солидным вариантом строения ( $p=0,002$ ), для этого варианта строения не характерна I стадия заболевания ( $p=0,01$ ).

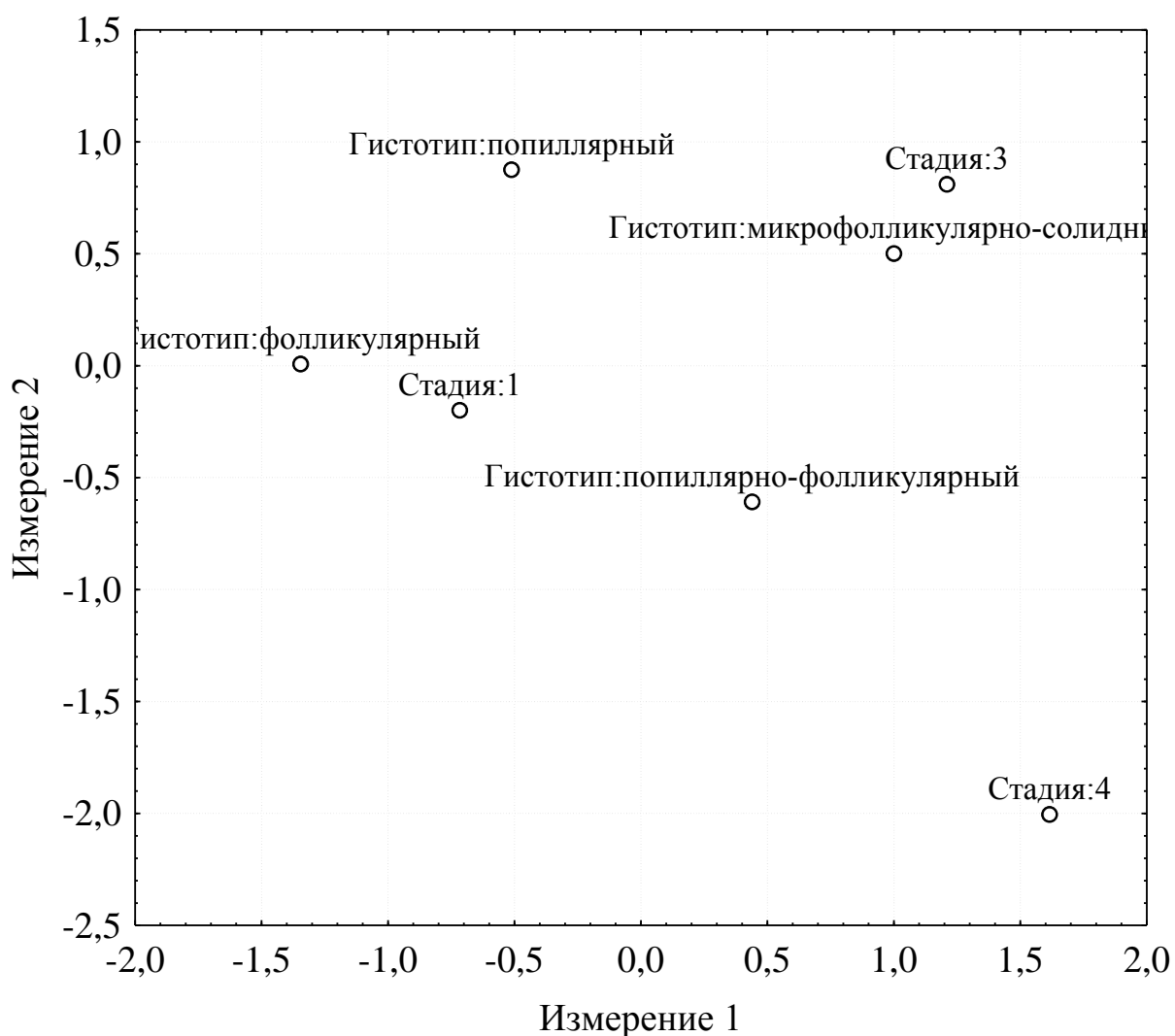


Рис. 3.18. Взаимосвязь стадий заболевания и гистологического варианта строения ПМЦЖ

На рис. 3.18. показан уровень взаимосвязи между стадиями заболевания и гистологическим вариантом строения ПМЩЖ при использовании анализа соответствий. Анализ соответствий (корреспондентский анализ) связан с анализом двухвходовых и многовходовых таблиц, что позволяет исследовать структуру и взаимосвязи между рассматриваемыми показателями частотных таблиц сопряженности. Использование метода анализа соответствий позволяет представить таблицы частот в виде расстояний между переменными в пространстве более низкой размерности, что отображает уровень взаимосвязи между показателями — чем ближе расположение признаков друг относительно друга тем теснее связь. На рисунке видно, что признак фолликулярный вариант строения расположен близко к I стадии заболевания, что отражает тесноту связей между этими показателями, и значительно отдален от III и IV стадий, указывая на то, что для ПМЩЖ фолликулярного варианта строения не характерна III и IV стадии заболевания. Также видно, что для III стадии заболевания характерен микрофолликулярно-солидный вариант строения и не характерен фолликулярный.

В объединенной таблице П. 5 раздела «Приложения» представлены данные по взаимосвязи между метастазированием/неметастазированием ПМЩЖ и каждого из рассмотренных выше признаков: полом, возрастом, размером опухоли, количеству и локализации очагов, степени инвазии, гистологическому строению, характеру сочетанной тиреопатологии.

Из этих данных нами были выбраны сочетания наиболее специфичных клинико-морфологических критериев агрессивного поведения ПМЩЖ, т.е. присущих метастазирующим микрокарциномам и не характерных для неметастазирующих (рис. 3.1). К этим сочетаниям относятся (зависимость достоверна):

мужской пол и микрофолликулярно-солидное строение, поскольку все ПМЩЖ с участками трабекулярно-солидного строения у мужчин были метастазирующими;

молодой возраст и микрофолликулярно-солидное строение, поскольку все ПМЦЖ с участками микрофолликулярно-солидного строения у лиц моложе 45 лет были метастазирующими;

микрокарциномы с сочетанием микрофолликулярно-солидного строения и экстраорганный инвазии характерны в подавляющем большинстве случаев для метастазирующих форм заболевания (25,7% против 2,7%);

экстраорганный инвазия и возраст до 45 лет также дают высокий процент метастазирования – 25,7% против 4,1%;

сочетание мультифокального роста с экстраорганный инвазией или микрофолликулярно-солидным строением ПМЦЖ также дают преобладание метастазирующих форм, хотя и менее значимое.

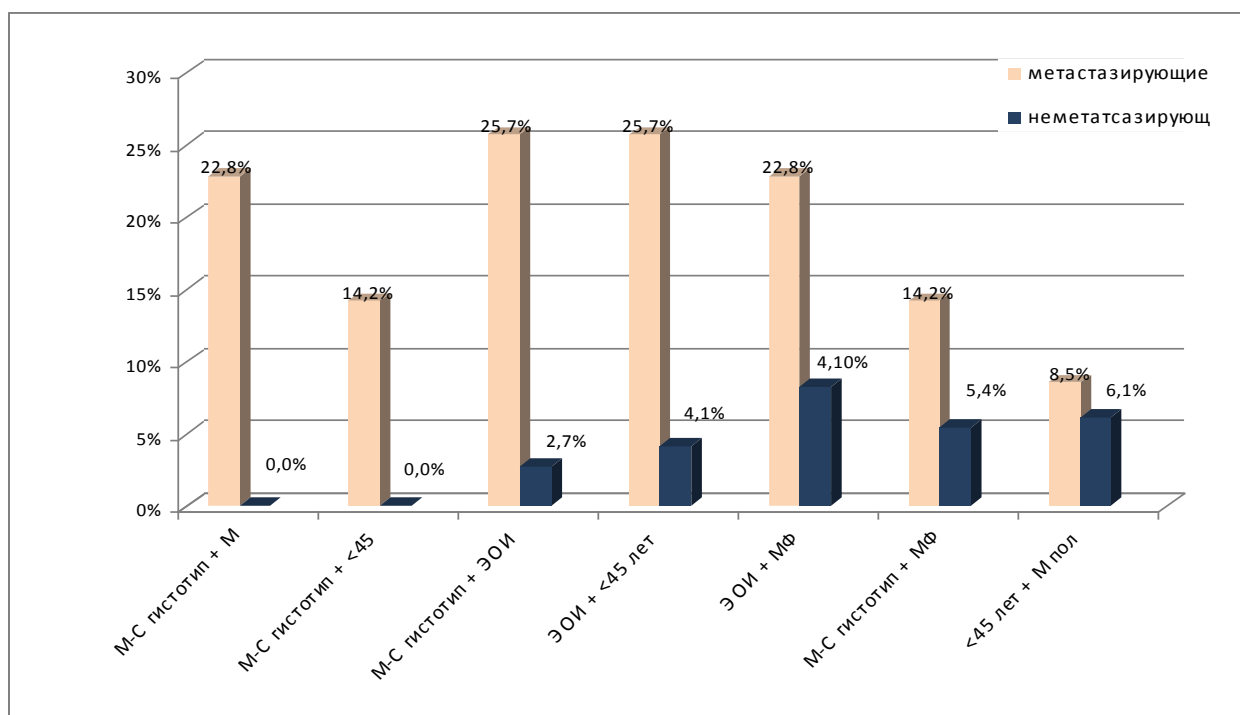


Рис. 3.19. Сравнительная характеристика ПМЦЖ I и II групп исследования с учетом сочетания двух диагностических признаков. Примечание: М-С гистотип – микрофолликулярно-солидный гистотип ПМЦЖ, М – мужской пол, <45 – возраст менее 45 лет, МФ – мультифокальный рост, ЭОИ – экстраорганный инвазия). % - процент ПМЦЖ с определенным признаком от общего количества ПМЦЖ I или II групп исследования соответственно

Сочетание других клинико-морфологических признаков ПМЦЖ не представляло интереса для прогноза течения заболевания (табл. П.8, рис.3.17).

### **Резюме к подразделу 3.2.1**

Гистологическое строение ПМЦЖ является ценным прогностическим признаком. Для ПМЦЖ с наиболее агрессивным биологическим поведением характерен микрофолликулярно-солидный вариант строения, который ассоциируется с экстраорганный инвазией ( $p=0,02$ ), метастазированием ( $p<0,0001$ ) и IV стадией заболевания ( $p=0,002$ ). Фолликулярный вариант строения ПМЦЖ характерен для неметастазирующих ( $p=0,02$ ), неинвазивных микрокарцином ( $p<0,0001$ ), без экстраорганный инвазии ( $p=0,04$ ), I стадии заболевания ( $p=0,001$ ).

Признаками, присущими исключительно метастазирующим микрокарциномам, являются сочетания их микрофолликулярно-солидного строения с мужским полом или молодым возрастом. Сочетания признака экстраорганный инвазии с микрофолликулярно-солидным строением или с мультифокальным ростом или с молодым возрастом также характерны в подавляющем большинстве случаев для метастазирующих форм заболевания.

### **3.2.2. Эпителиально-мезенхимальная трансформация раковых клеток.**

Одним из основных морфологических признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) является обособление опухолевых клеток вследствие нарушения их клеточно-клеточной адгезии. В ПМЦЖ морфологическая картина утраты межклеточных связей наиболее четко прослеживалась в участках солидного, трабекулярного и микрофолликулярного строения, которые располагаются в зонах инвазии и фиброзирования стромы. В таких участках раковые клетки утрачивали сходство с неопухолевыми тиреоцитами, приобретая кубическую, уплощенную или неправильную форму, появлялся ядерный полиморфизм и увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения. Митозы встречались редко. В зонах инвазии и участках склероза опухолевые клетки были преимущественно малых размеров, неправильной формы, с вытянутыми ядрами, бедные на цитоплазму. На светооптическом уровне такого рода изменения опухолевых клеток придавали им сходство с клетками мезенхимального происхождения – фибробластами, эндотелиоцитами и гистиоцитами. Сходство тем более увеличивалось из-за обособленного друг относительно друга расположения опухолевых клеток (рис. 3.20), появлением фолликулов различной величины, диаметра и формы, участками дисконфлексии клеток, криброзного и солидного строения – с одной стороны, и десмопластической реакцией стромы в виде выраженного разрастания соединительной ткани, богатой стромальными клетками (фибробластами различной степени зрелости, вновь образованными сосудами, лимфоцитами и гистиоцитами) на границе инфильтрации рака в окружающую ткань – с другой стороны (рис. 3.21).

Для выявления и оценки ЭМТ на молекулярном уровне была изучена экспрессия виментина – междуточного филамента, характерного для мезенхимальных тканей, панцитокератина – междуточного филамента эпителиальных тканей, тканеспецифичных маркеров ЩЖ – NIS и TTF-1, а

также матриксной металлопротеиназы MMP-9, фактора роста эндотелия сосудов VEGF.

При оценки степени выраженности экспрессии виментина были выделены ПМЦЖ со слабой, умеренной и выраженной его экспрессией. Слабая экспрессия виментина характеризовалась окраской базальнолатеральных участков цитоплазмы большинства опухолевых клеток. При этом, как правило, в пределах опухоли присутствовали клетки, не экспрессирующие виментин, и клетки с умеренной и выраженной его экспрессией. В подавляющем большинстве случаев в пределах одной опухоли можно было найти участки рака со слабой экспрессией виментина, в том числе среди ПМЦЖ, которые были отнесены к микрокарциномам с умеренной и выраженной его экспрессией. Располагались такие клетки преимущественно фокально в центральных отделах микрокарцином. ПМЦЖ папиллярного и папиллярно-фолликулярного строения без инвазии или с минимальной инвазией в паренхиму ЩЖ давали слабую экспрессию виментина с локализацией его в базальнолатеральных участках цитоплазмы. В центральных участках ПМЦЖ в 60,7% случаев (17/28) отмечалась слабая экспрессия виментина.

ПМЦЖ с умеренной экспрессией цитоплазмы раковых клеток на виментин характеризовались более интенсивной базальнолатеральной и перинуклеарной экспрессией большинства клеток. В ПМЦЖ, которые оценивались как раки с выраженной экспрессией, виментин определялся во всех клетках опухоли, в подавляющем большинстве клеток уровень экспрессии был интенсивный, локализовался виментин по всей цитоплазме.

Согласно полученным нами данным, 14,2% (4/28) ПМЦЖ характеризовались слабой степенью экспрессии виментина, в 39,2% (11/28) ПМЦЖ уровень экспрессии был умеренным, в 46,4% (13/28) ПМЦЖ имели выраженную экспрессию виментина. Неравномерной была экспрессия виментина при сравнении центральных участков ПМЦЖ с зонами инвазии и с метастазами в регионарные лимфатические узлы (табл. 3.10).



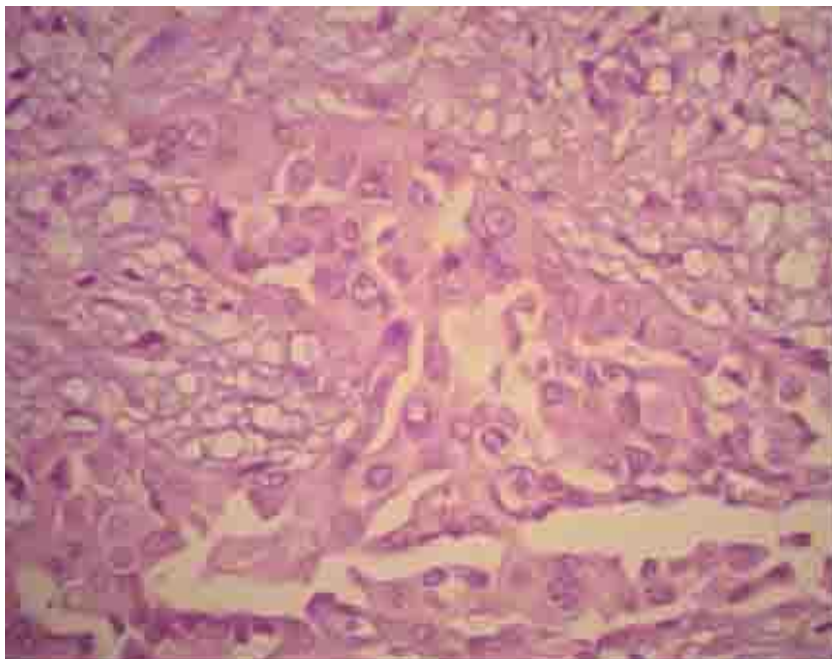


Рис. 3.20 В№696 участок из зоны инвазии. Признаки клеточного обособления и потери полярности. ПМЦЖ диаметром 6 мм, дала метастазы в л/узлы шеи. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

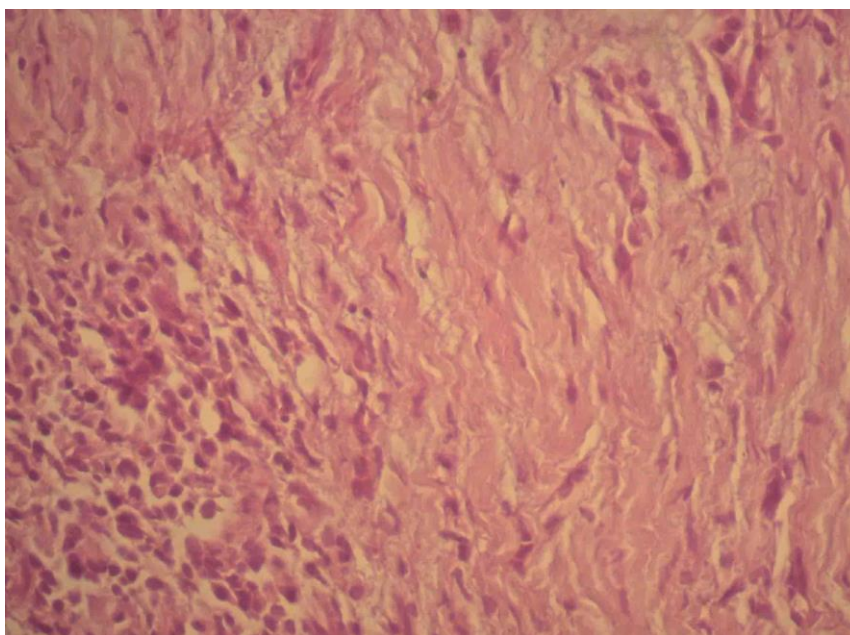


Рис. 3.21 фрагмент ПМЦЖ. Справа – элементы папиллярного рака, заключенные в строму с фибробластами; слева – инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

### Выраженность экспрессии виментина в центральных и периферических участках ПМЦЖ и в их метастазах

Объекты исследования	Экспрессия виментина			Достоверность *
	Слабая	Умеренная	Выраженная	
Центральная зона опухоли (n = 28)	17 из 28	9 из 28	2 из 28	
Зона инвазии (n = 25)	-	12 из 25	13 из 25	Q=4,5 p< 0,05
Метастазы (n = 14)	-	5 из 14	9 из 14	Q=5,4 p< 0,05

Примечание \* - оценка достоверности различия с применением критерия Данна в сравнении с показателями в центральной зоне. Уровень значимости -  $p < 0,05$

Из представленных в таблице данных видно, что уровень экспрессии виментина в зонах инвазии и в метастазах достоверно выше, чем в центральных участках опухоли. Статистически значимых различий между экспрессией виментина на периферии опухоли и в метастазах не обнаружено ( $Q = 0,55$ ).

Прослежена зависимость между гистологическим строением ПМЦЖ и выраженностью экспрессии виментина. Так, все 7 случаев ПМЦЖ микрофолликулярно-солидного строения в зонах инвазии имели выраженную реакцию на виментин. ПМЦЖ с исключительно папиллярным и исключительно фолликулярным вариантом строения характеризовались слабой и умеренной реакцией на виментин, ПМЦЖ смешанного папиллярно-фолликулярного строения имели умеренную и выраженную реакцию (табл. 3.11).

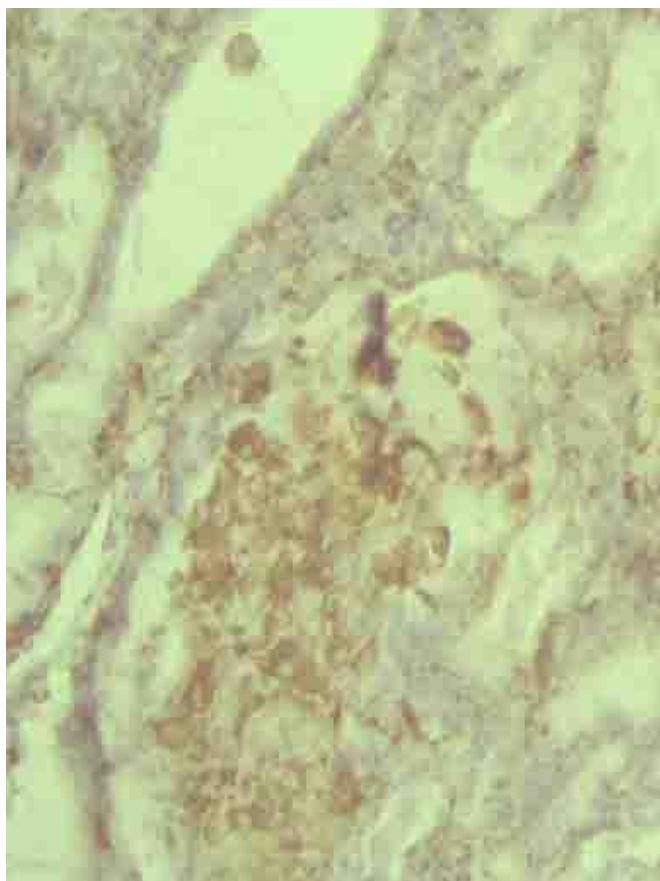


Рис. 3.22. Реакция МКАТ к Vimentin. ПМЦЖ со слабой экспрессией виментина и участком выраженной экспрессии виментина в раковых клетках с обособлением и потерей полярности.  $\times 100$

Таким образом, микрофолликулярно-солидный вариант строения ПМЦЖ характеризовался выраженной экспрессией виментина (табл. 3.12), наличием участков дискомплексации клеток, криброзным и солидным гистологическим строением, нарушением клеточной полярности (рис. 3.22). Эти морфологические признаки, характерные для ЭМТ, явились критерием для формирования группы исследования, включающей 7 ПМЦЖ с выраженной экспрессией виментина микрофолликулярно-солидного строения. Второй группой были 15 случаев ПМЦЖ со слабой и умеренной экспрессией виментина папиллярного, фолликулярного и смешанного вариантов строения без признаков клеточного обособления и потери полярности.

**Основные клиничко-морфологические признаки ПМЦЖ с выраженной экспрессией виментина микрофолликулярно-солидного варианта строения (1-я группа) и ПМЦЖ со слабой и умеренной экспрессией виментина папиллярного, фолликулярного и смешанного строения (2-я группа)**

Признаки, уровень экспрессии	Группы исследования	1-я группа (n = 7)	2-я группа (n = 15)	достоверность
Метастазирование		85,7% (6/7)	0% (0/15)	$Z_T=3,5$ $p<0,001$
ЭОИ		42,8% (3/7)	13,3% (2/15)	$Z_T=1,05$ $p>0,05$
I стадия		42,8% (3/7)	60% (9/15)	$Z_T=0,6$ $p>0,05$
II		0	0	
III		28,5% (2/7)	26,6% (4/15)	
IV		28,5% (2/7)	13,3% (2/15)	
NIS - слабая		57,1% (4/7)	6,6% (1/15)	$Z_T=2,8$ $p<0,005$
- умеренная		42,8% (3/7)	33,3% (5/15)	
- выраженная		0	60% (9/15)	
TTF-1 - слабая		28,5% (2/7)	0	$Z_T=3,7$ $p<0,001$
- умеренная		71,4% (5/7)	0	
- выраженная		0	100% (15/15)	
MMP-9 - слабая		0	46,6% (7/15)	$Z_T=2,9$ $p<0,005$
- умеренная		14,2% (1/7)	40% (6/15)	
- выраженная		85,8% (6/7)	13,3% (2/15)	
VEGF - слабая		14,2% (1/7)	73,3% (11/15)	$Z_T=2,1$ $p<0,05$
- умеренная		57,1% (4/7)	20% (3/15)	
- выраженная		28,5% (2/7)	6,6% (1/15)	
Панцитокератин				$Z_T=0,28$ $p>0,05$
- слабая		0	0	
- умеренная		28,5% (2/7)	20% (3/15)	
- выраженная		71,4% (5/7)	80% (12/15)	

Примечание \* - оценка достоверности различия с применением критерия Манна-Уитни. Уровень значимости  $p<0,05$

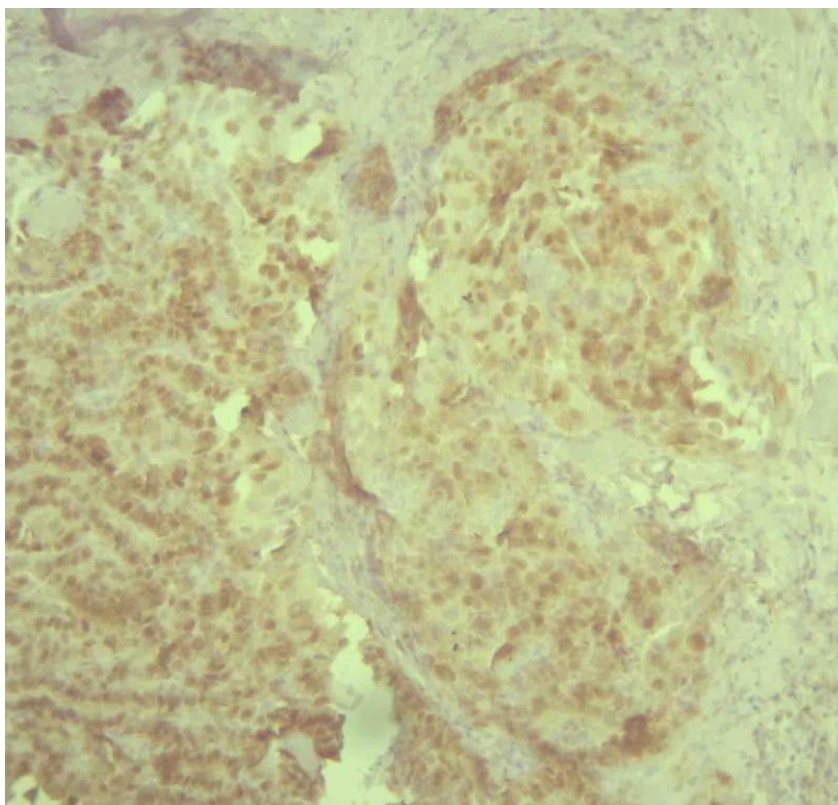


Рис.3.23. Реакция МКАТ к ТТФ-1. ПМЦЖ трабекулярно-солидного строения, справа – зона инвазии ПМЦЖ солидного строения.  $\times 100$

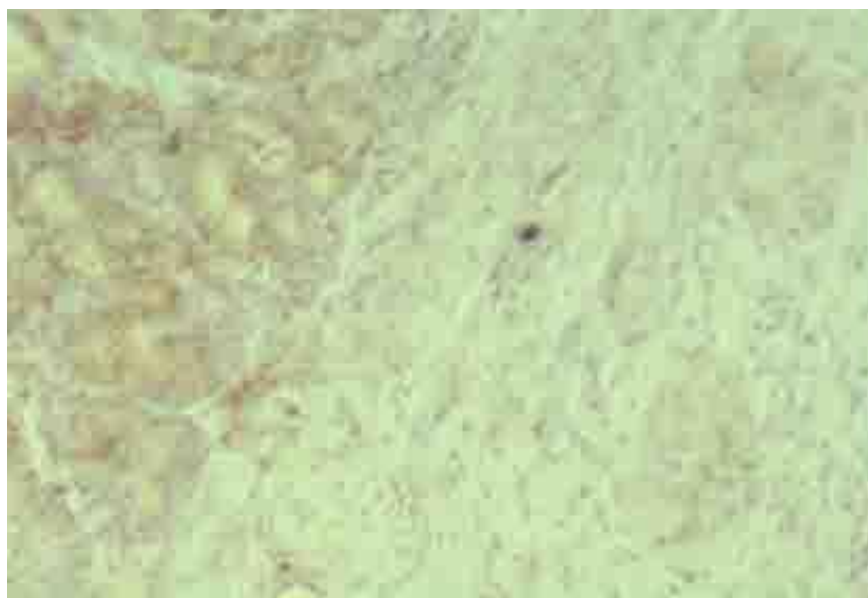


Рис. 3.24 Реакция МКАТ к NIS. Слева — выраженная экспрессия NIS в участке папиллярно-фолликулярного строения, справа — зона инвазии солидного строения со слабой экспрессией NIS.  $\times 100$

Таблица 3.12

**Интенсивность экспрессии виментина в ПМЦЖ различных гистологических вариантов строения**

Интенсивность экспрессии виментина	Вариант строения ПМЦЖ			
	Папиллярное строение, n = 2	Фолликулярное строение, n = 7	Папиллярно-фолликулярное строение, n = 12	Микрофолликулярно-солидное строение, n = 7
Слабая, n = 4	50% (1/2)	42,8% (3/7)	0	0
Умеренная, n=11	50% (1/2)	57,1% (4/7)	50% (6/12)	0
Выраженная, n=13	0	0	50% (6/12)	100% (7/7)

Для определения особенностей ЭМТ и ее клинического значения для прогноза заболевания, была изучена экспрессия NIS, TTF-1, панцитокератина, MMP-9, VEGF, а также процент метастазирования, экстраорганной инвазии, принадлежности к III и IV стадии заболевания в ПМЦЖ 1-й и 2-й группах с последующим выявлением достоверно значимых различий между ними (табл. 3.11).

В нашем материале ПМЦЖ, являясь высокодифференцированными формами рака ЩЖ, во всех случаях показали экспрессию тканеспецифических маркеров NIS (натрий-йод симпортера) и TTF-1 (thyroid transcription factor-1), однако при переходе от папиллярного и фолликулярного строения ПМЦЖ к микрофолликулярно-солидному на периферии в зонах опухолевой инвазии наблюдалась гетерогенность их распределения - отмечалась постепенная утрата мембранной экспрессии и снижение уровня интрацеллюлярной экспрессии NIS, а также снижение и потеря экспрессии TTF-1 в ядрах раковых тиреоцитов (рис. 3.23 и 3.24).

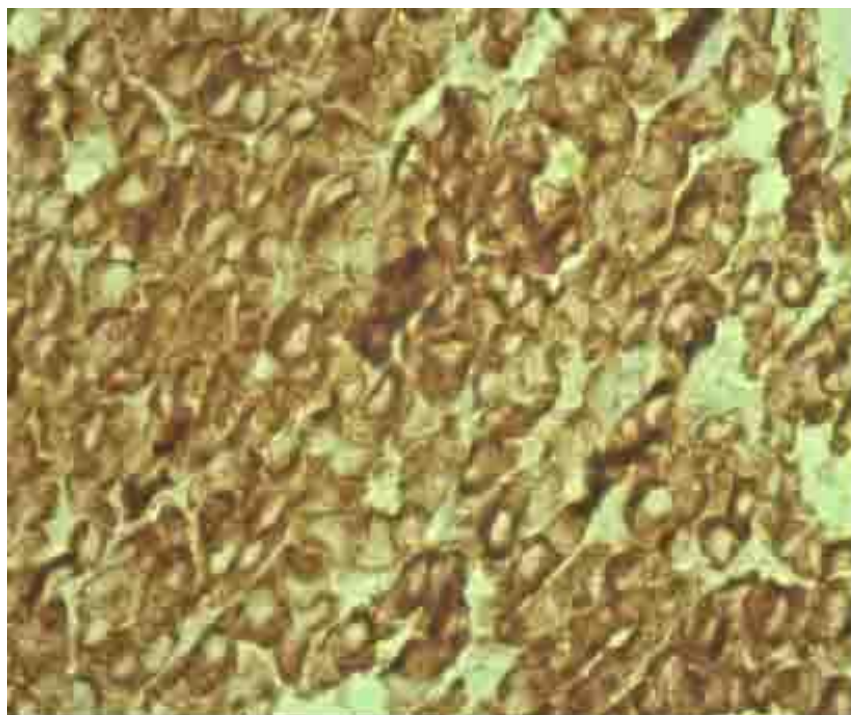


Рис.3.25 Реакция МКАТ к Cytokeratin AE1/AE3, выраженная экспрессия в ПМЖЩ микрофолликулярно-солидного строения.  $\times 400$

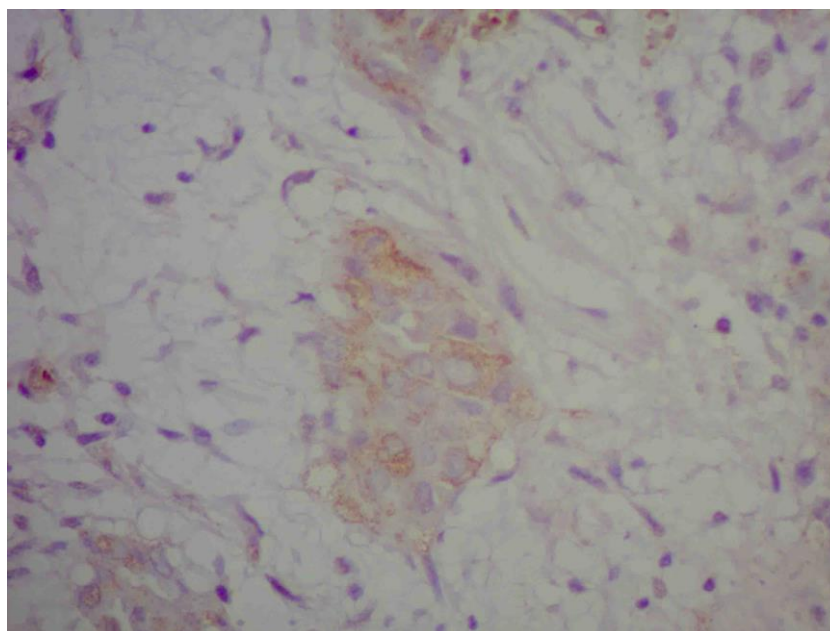


Рис.3.26 Реакция МКАТ к MMP-9, выраженная экспрессия в зоне инвазии ПМЩЖ трабекулярно-солидного строения.  $\times 100$

Выявлена зависимость повышения уровня экспрессии MMP-9 и VEGF в ПМЦЖ микрофолликулярно-солидного варианта строения (в обоих случаях  $p < 0,005$ ) (рис. 3.26).

Также показано, что метастазирование в регионарные лимфатические узлы характерно для первой группы микрофолликулярно-солидных ПМЦЖ, имеющих вышеописанные признаки ЭМТ.

Панцитокератин давал преимущественно выраженную экспрессию в центральных и периферических участках ПМЦЖ различных вариантов строения (рис. 2.25). Не была выявлена зависимость снижения уровня экспрессии панцитокератина в 1-ой группе исследования (табл. 3.11).

### **Резюме к подразделу 3.2.2**

Выявлена зависимость увеличения экспрессии виментина в периферических зонах инвазии и в метастазах ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). Показано, что опухолевые клетки в метастазах имеют характеристики, сходные с первичными опухолями, и также вовлечены в процесс ЭМТ.

ПМЦЖ, имеющие микрофолликулярно-солидный вариант строения в зонах инвазии, ассоциируются с выраженной экспрессией виментина, повышением экспрессии MMP-9 ( $p < 0,005$ ), VEGF ( $p < 0,05$ ), снижением экспрессии NIS ( $p < 0,005$ ) и TTF-1 ( $p < 0,001$ ) при их сравнении с ПМЦЖ, имеющих слабую и умеренную экспрессию виментина папиллярного, фолликулярного и смешанного строения. Эти изменения являются морфологическими признаками ЭМТ.

Для ПМЦЖ микрофолликулярно-солидного строения с выраженной экспрессией виментина характерно метастазирование в регионарные лимфатические узлы ( $p < 0,05$ ).



### **3.2.3. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика стромального компонента папиллярных микрокарцином щитовидной железы.**

В данном разделе была проведена оценка возможной связи между клиническим поведением микрокарцином и особенностями стромального компонента. С этой целью ПМЦЖ были распределены с учетом основных характеристик соединительнотканного компонента: выраженности десмоплазии, зрелости соединительной ткани, наличия вторичных изменений (гиалиноза, петрификации), наличия собственной капсулы; особенностей иммунных реакций и васкуляризации.

#### **3.2.3.1. Десмоплазия ПМЦЖ.**

Присутствие десмоплазии определялось как наличие вновь образованной коллагеновой стромы, окружающей комплексы опухолевых клеток и не встречающейся в нормальной паренхиме ЩЖ.

В зависимости от степени фиброзирования были выделены ПМЦЖ без десмоплазии, со слабой, умеренной и выраженной десмоплазией.

ПМЦЖ с выраженной десмоплазией характеризовались значительным преобладанием соединительной ткани над паренхимой и наличием зон диффузного склероза. В этих участках паренхима теряла правильные папиллярные или фолликулярные структуры, наблюдалось сдавление соединительной тканью желез, приобретение ими неправильной формы и потерей способности раковых клеток к секреции, местами с обособлением клеток друг относительно друга и солидным их расположением (рис. 3.27, 3.28). В ПМЦЖ с выраженной десмоплазией могли сохраняться хорошо дифференцированные участки фолликулярных или папиллярных структур со слабым и умеренным фиброзом. Однако эти участки целиком были заключены в грубоволокнистую соединительную ткань или толстую капсулу, которая продолжалась в диффузный склероз, обусловленный инвазивным опухолевым ростом. Такая окружающая папиллярные структуры

соединительная ткань была чаще зрелая с вторичными дистрофическими изменениями: гиалинозом, петрификацией. ПМЦЖ с выраженной десмоплазией характеризовались формированием соединительной ткани различных типов и особенностей, в частности различной степени зрелости, наличием или отсутствием капсулы (подробное рассмотрение описано ниже).

Все ПМЦЖ, в которых опухолевые клетки образовывали ветвящиеся, анастомозирующие и солидные тяжи, были с выраженной десмоплазией. В нашем материале наиболее агрессивная микрокарцинома, давшая метастазы в 19 лимфатических узлов, характеризовалась диффузным фиброзированием, гиалинозом и очаговой петрификацией, наличием участков незрелой соединительной ткани вблизи раковой паренхимы (рис. 3.27).

Умеренная десмоплазия ПМЦЖ характеризовалась отсутствием диффузного фиброза, соединительная ткань располагалась в виде прослоек между хорошо сформированными железистыми и папиллярными структурами (рис. 3.29). В зонах инвазии мог отмечаться более выраженный фиброз с преобладанием соединительнотканного компонента над паренхиматозным. Инкапсулированные ПМЦЖ с умеренной десмоплазией характеризовались наличием хорошо сформированной толстой капсулы из зрелой соединительной ткани и умеренным или слабым фиброзом самой опухоли и зон инвазии.

ПМЦЖ со слабой степенью десмоплазии характеризовались значительным преобладанием паренхиматозного компонента над соединительнотканым. В случаях инкапсулированных микрокарцином – капсула могла быть тонкой, частично или полностью отграничивающей опухоль, в неинкапсулированных ПМЦЖ - соединительная ткань располагалась очагово или в виде прослоек. Отграничение опухоли могло быть представлено лимфоцитарным инфильтратом или вовсе отсутствовать (рис.3.30) (особенности инфильтрации клетками иммунной системы ПМЦЖ см. ниже).

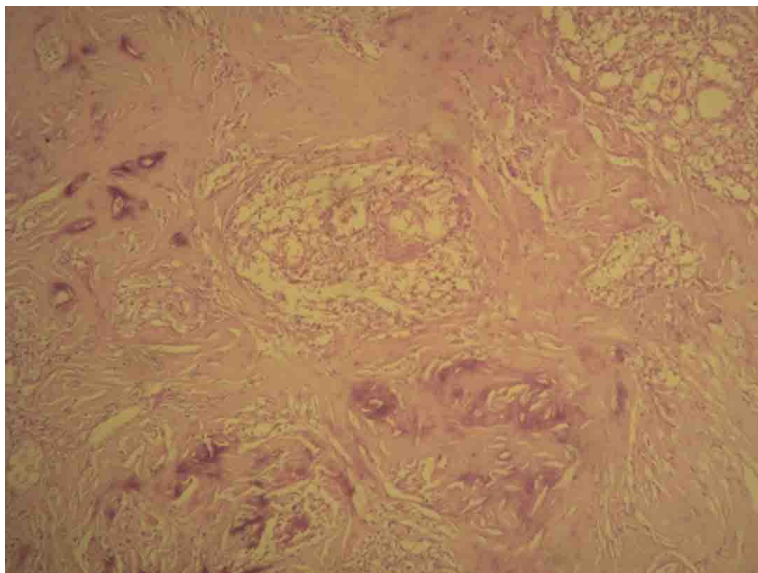


Рис.3.27. В№94/08. Фрагмент ПМЦЖ с выраженной десмоплазией. Размер микрокарциномы 6мм. Опухоль дала метастазы в 19 лимфатических узлов - 6 из 6 л/у VI группы; в 13 из 16 л/у правого яремного коллектора. На препарате зрелая грубоволокнистая соединительная ткань микрокарциномы с гиалинозом и очаговой петрификацией. Окраска гематоксилином и эозином. ×100

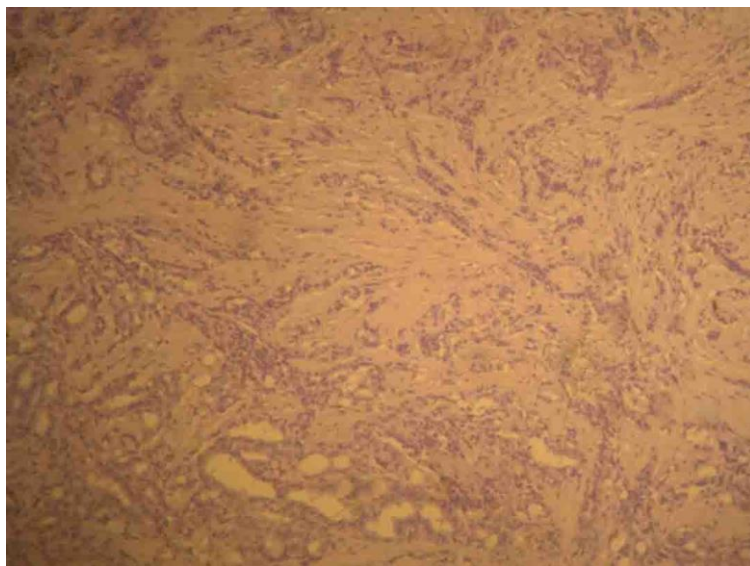


Рис.3.28. В№819/07. Фрагмент ПМЦЖ, размер микрокарциномы 6мм. Внизу - фолликулярные структуры папиллярного рака, вверху – трансформация опухоли в солидный скirrosный рак. Микрокарцинома дала метастазы в 2 из 2 л/у VI группы и в 1 из 16 л/у левого яремного коллектора. Окраска гематоксилином и эозином. ×100

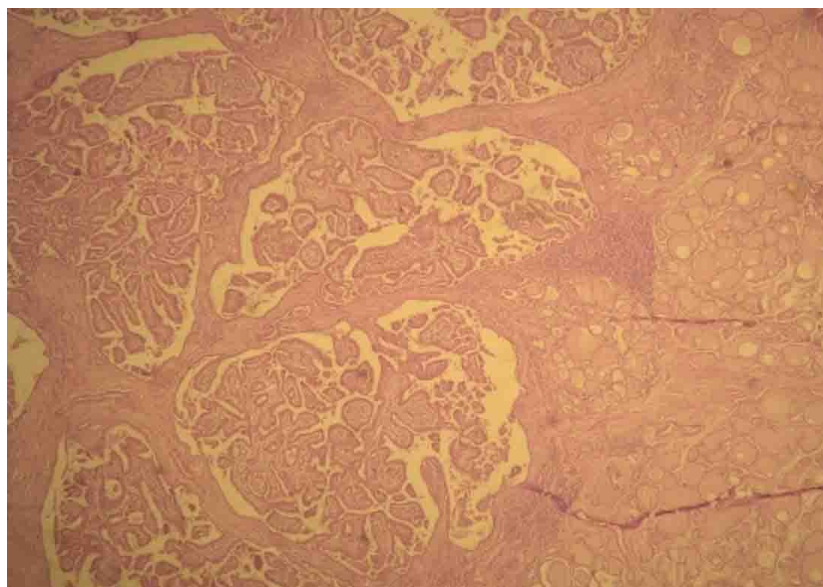


Рис.3.29. В№712. Фрагмент ПМЦЖ с умеренной десмоплазией. Размер микрокарциномы 9 мм. Опухоль дала один метастаз в лимфатический узел левого яремного коллектора. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

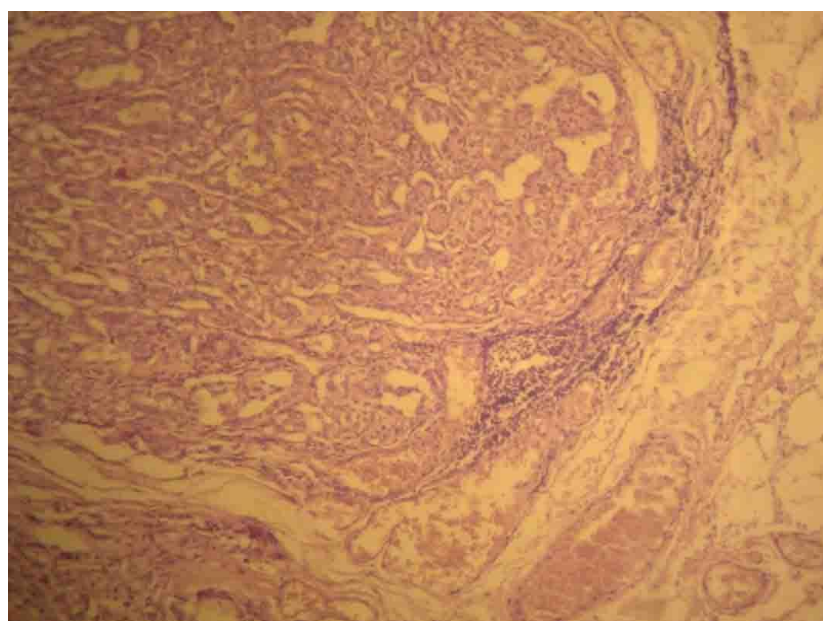


Рис.3.30. В№562. ПМЦЖ размером 6мм. Участок микрокарциномы без десмоплазии в зоне экстраорганной инвазии. Опухоль частично отграничена иммунным инфильтратом. Микрокарцинома дала метастаз в один л/узел паратиреоидной жировой клетчатки. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

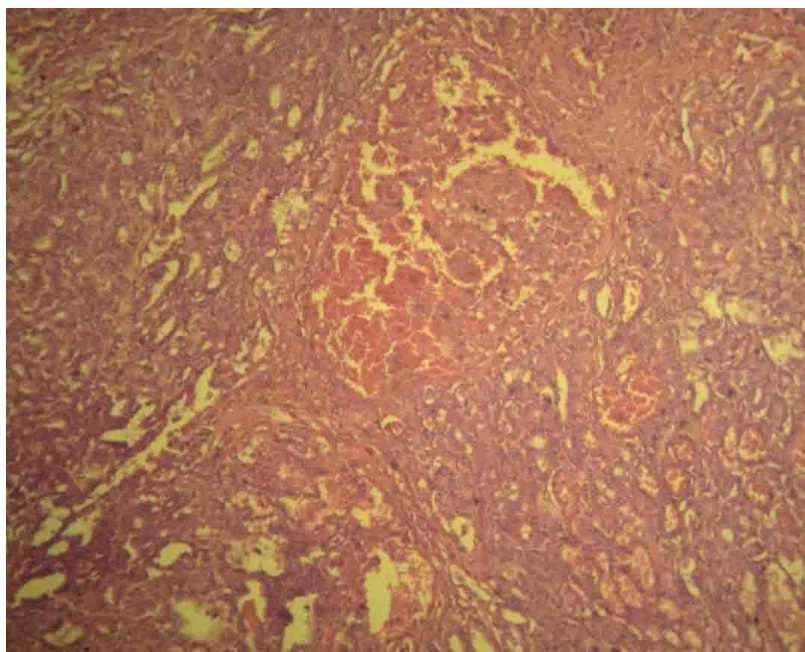


Рис. 3.31. В№327/08. Фрагмент неметастазирующей ЛМЦЖ без десмоплазии. По центру участок некроза. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

Рассматривая связь десмоплазии и степень ее выраженности в каждом прогностическом клинико-морфологическом признаке (пол, возраст, метастазирование, мультифокальный рост, размеры, инвазия, экстраорганный инвазия, гистологический вариант строения, стадии по классификации TNM) выявлены следующие закономерности. Наличие и степень десмоплазии не ассоциируется с полом ( $p > 0,1$ ) и возрастом пациентов (при распределении пациентов по возрасту на до 45 лет и старше 45 лет) ( $p > 0,1$ ) (табл. П.9, П.10).

В нашем материале во всех метастазирующих ЛМЦЖ присутствовала десмопластическая реакция стромы. При этом выраженная десмоплазия наблюдалась в 51,4% (18/35) случаев, умеренная – в 40,0% (14/35) и слабая – в 8,5% (3/35) (табл. П.10).

### Частота метастазирования ПМЦЖ с учетом степени десмоплазии

Признак	Частота метастазирования
С десмоплазией	22,0% (35/159)
выраженной	24,6% (18/73)
умеренной	25% (14/56)
слабой	10% (3/30)
Без десмоплазии	0% (0/22)

Примечание: % (число метастазирующих ПМЦЖ с соответствующей десмоплазией от числа ПМЦЖ с тем же признаком десмоплазии)

Во всех случаях метастазирующих микрокарцином наблюдалось фиброзирование опухоли (табл. 3.13). Среди метастазирующих раков было два случая со слабой десмоплазией – это были инкапсулированные опухоли с хорошо сформированной толстой капсулой, состоящей из грубоволокнистой соединительной ткани. При этом определялись множественные очаги опухолевой инвазии в капсулу с ее прорастанием. В этих участках инвазии имелись признаки деструкции коллагеновых волокон с гидратацией соединительной ткани. Опухоли были мультифокальными, десмоплазия в меньших очагах была умеренная или выраженная.

Неметастазирующие ПМЦЖ с выраженной десмоплазией встретились в 37,6% (73/146), умеренной – в 28,7% (42/146), слабой – в 18,4% (27/146) и без десмоплазии – в 15% (22/146) наблюдений. Таким образом, отсутствие десмоплазии характерно для неметастазирующих ПМЦЖ (табл. 3.14).

Из таблице 3.14 и изображающего ее рис.3.32 видно, что имеется тенденция к более выраженной степени десмоплазии в метастазирующих ПМЦЖ по сравнению с неметастазирующими. Среди микрокарцином 1-й группы по сравнению с микрокарциномами 2-й группы больше раков с выраженной и умеренной десмоплазией, меньше раков со слабой десмоплазией и вовсе отсутствуют микрокарциномы без десмоплазии. Получена достоверно значимая зависимость отсутствия десмоплазии в неметастазирующих ПМЦЖ.

Таблица 3.14

**Зависимость степени жесмоплазии и метастазирования**

Группа исследования	Всего, n = 181	I группа, n = 35	II группа, n = 146	Достоверность, критерий $\chi^2$
Десмоплазия				
выраженная	73 (40,3%)	18 (51,4%)	55 (37,6%)	$\chi^2=2,2, p=0,13$
умеренная	56 (30,9%)	14 (40%)	42 (28,7%)	$\chi^2=1,6, p=0,19$
слабая	30 (16,5%)	3 (8,5%)	27 (18,4%)	$\chi^2=2,0, p=1,15$
Без десмоплазии	22 (12,1%)	0*	22 (15%)*	$\chi^2=6,0, p=0,014$

Примечание: \* – наличие достоверной связи признака и метастазирования/неметастазирования ( $p<0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

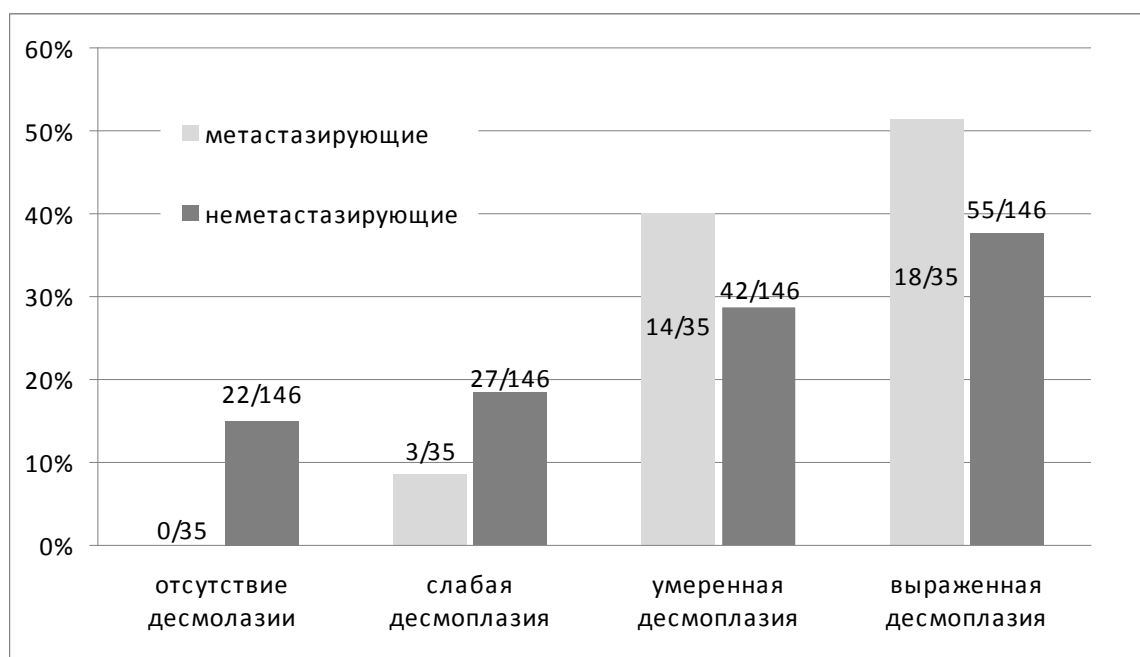


Рис.3.32. Распределение метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ по степени десмоплазии

Для мультифокальных ПМЦЖ, согласно полученных нами данным, характерна выраженная десмоплазия ( $p<0,05$ ), для унифокальных — слабая ее степень ( $p<0,05$ ) (см. табл. П.10).

При рассмотрении ПМЦЖ размерами 1-3 мм, 4-6 мм, 7-9 мм, выявлено что отсутствие десмоплазии ассоциируется с наименьшими размерами ( $p<0,05$ ) (табл. 3.16).

Таблица 3.15

**Распределение ПМЦЖ по размерам и выраженности десмоплазии**

Степень десмоплазии	Размер ПМЦЖ		
	1-3мм, n = 16	4-6мм, n = 55	7-9мм, n = 54
Выраженная, n = 52	4 (25%) $\chi^2=2,08, p=0,15$	26 (47,2%) $\chi^2=1,3, p=0,25$	22 (40,7%) $\chi^2=0,03, p=0,86$
Умеренная, n = 38	2 (12,5%) $\chi^2=2,77, p=0,09$	16 (29,1%) $\chi^2=0,079, p=0,77$	20 (37,0%) $\chi^2=1,97, p=0,16$
Слабая, n = 18	4 (25%) $\chi^2=1,67, p=0,19$	9 (16,3%) $\chi^2=0,30, p=0,58$	5 (10%) $\chi^2=0,038, p=0,15$
Отсутствие, n = 17	6 (37,5%)* $\chi^2=8,91, p=0,0028$	4 (7,2%) $\chi^2=3,3, p=0,067$	7 (12,9%) $\chi^2=0,04, p=0,83$

Примечание: \* – наличие достоверной связи признака (выраженность десмоплазии) и размера ПМЦЖ ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

При рассмотрении инвазивных свойств микрокарцином и десмоплазии выявлено, что она ассоциируется с наличием инвазии ( $P < 0,0001$ ). Для ПМЦЖ со слабой десмоплазией и без нее характерно отсутствие инвазии ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). ПМЦЖ с выраженной и умеренной десмоплазией ассоциируются с наличием инвазии ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). Неинвазивные ПМЦЖ были в большинстве случаев без десмоплазии – 11 случаев из 19 (57,8%), либо со слабой ее степенью – 6 случаев из 19 (31,5%). Среди 19 неинвазивных ПМЦЖ 4 случая были представлены инкапсулированными раками, то есть раками с хорошо сформированной капсулой, ограничивающей опухоль. Кроме того, в нашем материале имелись две неинвазивные ПМЦЖ с выраженной десмоплазией – это были микрокарциномы диаметром 3 и 4 мм, располагающиеся в рубце, с обызвествлением, с наличием четкой капсулы. Такого рода изменения можно назвать процессом замещения опухоли рубцовой тканью.



Выраженная десмоплазия характерна для ПМЦЖ с экстраорганный инвазией, отсутствие десмоплазии ассоциируется с отсутствием экстраорганный инвазии (табл. 3.16).

Рассматривая гистологическое строение ПМЦЖ и степень выраженности десмоплазии установлено, что для фолликулярного гистотипа не характерны выраженная ( $p < 0,0001$ ) и умеренная десмоплазии, а характерны слабая и отсутствие десмоплазии ( $p < 0,0001$ ) (табл. 3.18). Так в ПМЦЖ со слабой десмоплазией или без нее доминировал фолликулярный вариант строения – из 30 случаев ПМЦЖ со слабой десмоплазией фолликулярный вариант строения был в 30% (9/30), из 22 случаев ПМЦЖ без десмоплазии фолликулярный вариант строения был в 77,2% (17/22) (табл. 3.17, рис. 3.33). В микрокарциномах без десмоплазии отмечалась особенно высокая клеточность, часто паренхима образовывала сплошные поля раковых клеток. В таких участках встречались встречаться некрозы и кровоизлияния (рис.3.31).

Таблица 3.16

### Сравнительная характеристика выраженности десмоплазии ПМЦЖ и ЭОИ

ЭОИ \ Десмоплазия	Всего ПМЦЖ (n = 181)	ПМЦЖ с ЭОИ (n = 50)	ПМЦЖ без ЭОИ (n = 131)	Достоверность, критерий $\chi^2$
выраженная	73 (40,3%)	30 (60%)*	43 (32,8%)*	$\chi^2=11,1, p=0,0008$
умеренная	56 (30,9%)	15 (30%)	41 (31,9%)	$\chi^2=0,028, p=0,86$
слабая	30 (16,5%)	5 (10%)	25 (19,1)	$\chi^2=2,15, p=0,14$
Без десмоплазии	22 (12,1%)	0*	22 (16,7%)*	$\chi^2=9,55, p=0,002$

Примечание: \* – наличие достоверной связи признака (выраженность десмоплазии) и экстраорганный инвазии ПМЦЖ ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Таблица 3.17

### Выраженность десмоплазии ПМЦЖ различных гистологических

**вариантов строения**

Степень десмоплазии	Вариант строения ПМЦЖ			
	Папиллярный, n=28	Папиллярно-фолликулярный, n=84	Фолликулярный, n=34	С микрофолл.-солидным компонентом, n=35
Выраженная Достоверность	0* $\chi^2=22,2$ , p<0,0001	40 (47,6%)* $\chi^2=6,6$ , p=0,009	3 (8,8%)* $\chi^2=17,2$ , p<0,0001	30 (85,7%)* $\chi^2=37,1$ , p<0,0001
Умеренная Достоверность	20(71,4%)* $\chi^2=25,4$ , p<0,0001	26 (31,0%)* $\chi^2=1,26$ , p=0,9	5 (14,7%)* $\chi^2=3,26$ , p=0,07	5 (14,3%)* $\chi^2=5,6$ , p=0,017
Слабая Достоверность	8 (28,6%)* $\chi^2=3,34$ , p=0,06	13 (15,4%)* $\chi^2=0,13$ , p=0,71	9 (26,4%)* $\chi^2=2,96$ , p=0,08	0* $\chi^2=8,62$ , p=0,003
Отсутствие Достоверность	0* $\chi^2=4,58$ , p=0,03	5 (6,0%)* $\chi^2=5,64$ , p=0,017	17 (50,0%)* $\chi^2=56$ , p<0,0001	0* $\chi^2=6,0$ , p=0,014

Примечания: % - процент ПМЦЖ с соответствующей степенью десмоплазии от общего числа микрокарцином с соответствующим гистологическим строением; \* – наличие достоверной связи (прямой или обратной) между вариантом строения ПМЦЖ и выраженностью десмоплазии ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Выявлена взаимосвязь между микрофолликулярно-солидным вариантом строения ПМЦЖ и выраженной либо умеренной десмоплазией ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,02$  соответственно). Напротив, для микрофолликулярно-солидных ПМЦЖ не характерна слабая десмоплазия и ее отсутствие ( $p < 0,005$  и  $p < 0,02$  соответственно). Так 85,7% (30/35) ПМЦЖ этого гистотипа были с выраженной десмоплазией, не было ни одной ПМЦЖ со слабой десмоплазией или без нее.

Для папиллярно-фолликулярного гистотипа не характерно отсутствие десмоплазии ( $p < 0,02$ ). Среди ПМЦЖ папиллярно-фолликулярного варианта строения преобладали раки с выраженной десмоплазией (47,6%), был большой процент раков с умеренной десмоплазией (31,0%), присутствовали раки со слабой десмоплазией (15,4%) и без нее (6,0%). Чистые папиллярные ПМЦЖ были с умеренной и слабой десмоплазией (71,4% и 28,6% соответственно). Для папиллярного гистотипа характерна умеренная дисмоплазия ( $p < 0,0001$ ) и не характерна выраженная ( $p < 0,0001$ ).

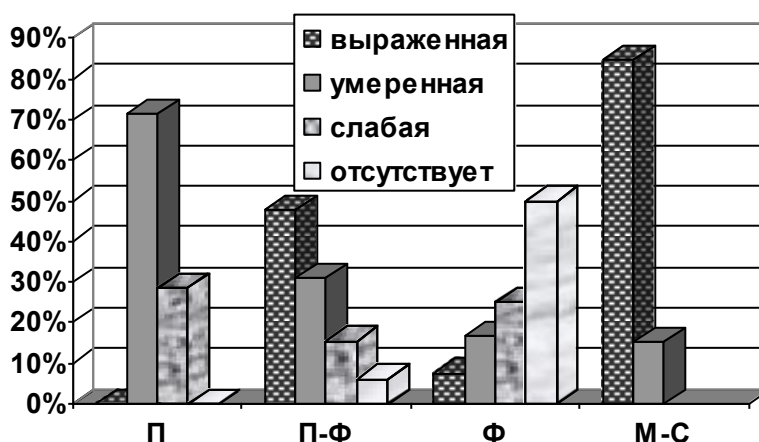


Рис.3.33. Степень выраженности десмоплазии ПМЦЖ различных гистологических вариантов строения. Обозначения: П – папиллярный гистотип, П-Ф – папиллярно-фолликулярный гистотип, Ф – фолликулярный гиститип, М-С – ПМЦЖ с участками микрофолликулярно-солидного строения

При рассмотрении взаимосвязи между стадиями заболевания по классификации TNM и выраженностью десмоплазии, выявлено, что все ПМЦЖ без десмоплазии относились к наименее агрессивной I стадии заболевания. При этом, десмоплазия наблюдалась во всех ПМЦЖ III и IV стадий. Выявлено, что для I стадии заболевания характерно отсутствие десмоплазии ( $p = 0,005$ ) и напротив, не характерна выраженная десмоплазия

( $p=0,01$ ). При сопоставлении III с двумя другими стадиями выявлена взаимосвязь ее с выраженной десмоплазией ( $p<0,016$ ) (табл. П. 19).

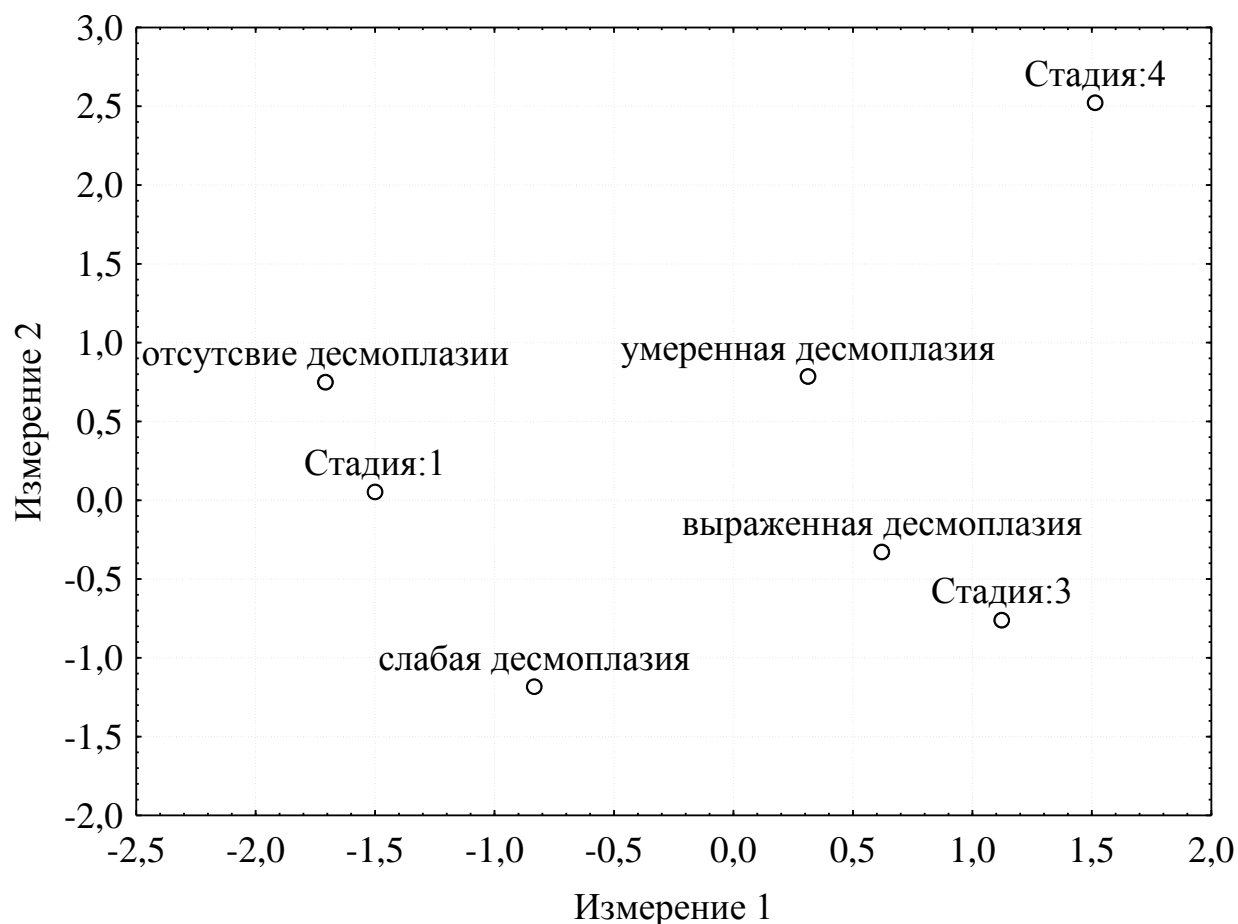


Рис.3.34. Взаимосвязь стадий заболевания и выраженности десмоплазии

На рис. 3.34. показан уровень взаимосвязи между стадиями заболевания и выраженностью десмоплазии — чем ближе расположение признаков друг относительно друга тем теснее связь. На рисунке видно, что признак отсутствия десмоплазии расположен близко к I стадии заболевания, что отражает тесноту связей между этими показателями, и значительно отдален от III и IV стадий, указывая на то, что для ПМЦЖ с отсутствие десмоплазии не характерна III и IV стадии заболевания. Расположение прочих показателей также показывает тесную взаимосвязь между III стадией заболевания и выраженной десмоплазией и слабую взаимосвязь между

слабой и умеренной десмоплазией с принадлежностью к какой-либо из стадий.

### **Резюме к подразделу 3.2.3.1**

Десмопластическая реакция стромы наблюдалась в 88,9% (159/181) ПМЦЖ. Наименьшие ПМЦЖ (до 3 мм) ассоциируются с отсутствием десмоплазии.

Наличие десмоплазии и ее степень отображают биологическое поведение ПМЦЖ. Для ПМЦЖ с наличием ЭОИ, метастазов, пациентов с III и IV стадиями заболевания характерно наличие десмоплазии. Для наименее агрессивных ПМЦЖ I стадии заболевания характерно отсутствие десмоплазии ( $p=0,0008$ ) и не характерна выраженная ее степень ( $p=0,016$ ). Для ПМЦЖ III стадии характерна выраженная десмоплазия ( $p=0,01$ ) и не характерна ее отсутствие ( $p=0,004$ ).

Микрокарциномы, обладающие инвазивными свойствами (инвазией в ткань ЩЖ или за ее пределы) характеризуются выраженной и умеренной десмоплазией ( $p<0,001$  и  $p<0,001$  соответственно), для них не характерны слабая десмоплазия ( $p<0,05$ ) или ее отсутствие ( $p<0,05$ ). Для микрокарцином с экстраорганный инвазией характерна выраженная десмоплазия ( $p<0,001$ ), для микрокарцином без экстраорганный инвазии — отсутствие десмоплазии ( $p<0,005$ ).

Для ПМЦЖ с наименее агрессивным — фолликулярным — вариантом строения характерно отсутствие десмоплазии ( $p<0,0001$ ) и не характерна выраженная ее степень ( $p<0,001$ ). Для ПМЦЖ с наиболее агрессивным — микрофолликулярно-солидным — вариантом строения характерна выраженная ( $p<0,0001$ ) и умеренная дисплазии ( $p<0,02$ ), не характерно отсутствие десмоплазии ( $p<0,02$ ) и слабая ее степень ( $p<0,005$ ).

### **3.2.3.2. Характеристика стромы микрокарцином.**

Тип стромы ПМЦЖ определялся степенью ее зрелости. При этом в пределах одной опухоли строма могла быть одного типа или отличаться полиморфизмом – то есть с участками как молодой, так и зрелой соединительной ткани, а также с проявлениями дистрофических изменений в виде гиалиноза и петрификации.

Незрелая строма ПМЦЖ характеризовалась отеком, базофилией, наличием рыхловолокнистой соединительной ткани с беспорядочно расположенными тонкими волокнами, присутствием недифференцированных фибробластов (рис 3.35 – 3.37). ПМЦЖ с исключительно незрелой стромой в нашем материале было 5 случаев, все они относились к 1-й группе исследования.

В ПМЦЖ с полиморфизмом стромы незрелая соединительная ткань располагались в периферических зонах и местах инвазии. Зрелая грубоволокнистая соединительная ткань в ПМЦЖ со смешанной стромой располагалась в центральных участках микрокарцином, часто в виде сплошных полей с гиалинозом и очагами петрификации. В таких зонах некоторых микрокарцином угадывалась старая капсула неправильной формы с диффузным фиброзом. Периферические отделы микрокарцином были представлены более молодой рыхловолокнистой отечной соединительной тканью с обилием преимущественно зрелых крупных фибробластов. В этих участках десмоплазия была менее выражена. Клеточный состав смешанной стромы характеризовался присутствием малых фибробластов, и более зрелых крупных фибробластов. В процессе созревания стромы коллагеновые волокна приобретали определенную направленность, десмоплазия становилась более выраженной (рис. 3.38, 3.39). В дальнейшем формировалась грубоволокнистая соединительная ткань, зрелые крупные фибробласты сменялись фиброцитами (рис. 3.40). Отек и базофилия соединительной ткани, как показатели накопления гликозаминогликанов, могли наблюдаться и среди зрелой грубоволокнистой соединительной ткани – в периферических зонах инвазии и местах прорастания капсулы (рис. 3.55 -

3.56), однако активированная строма в зонах инвазии приобретала смешанное строение. В таких участках отмечались преобладание коллагена I типа, присутствие коллагена III типа, патологическая экспрессия коллагена IV типа, часто наблюдалась иммунноклеточная инфильтрация.

Коллаген I типа давал стойкую экспрессию в зрелой грубоволокнистой соединительной ткани и в участках вторичных дистрофических изменений – гиалиноза и петрификации (рис. 3.41-3.43). Эти участки зрелой и дистрофически измененной стромы локализовались в более старых центральных участках микрокарцином или в стенках хорошо сформированных опухолевых капсул. Псаммомные тела, которые являются также вариантом дистрофических изменений, в отличие от петрификации, наблюдались не в соединительной ткани (рис. 3. 50), а в участках паренхимы; чаще не в центральных участках микрокарцином, а в периферических и в зонах инвазии (рис. 3.48, 3.49). Псаммомные тела также могли наблюдаться вне опухоли на небольшом от нее отдалении – в лимфатических сосудах среди нормальной ткани ЩЖ (рис. 3.48).

Коллаген IV типа, в норме входящий в состав базальных мембран тиреоидных фолликулов, в ПМЩЖ частично утрачивал экспрессию (рис. 3.46, 3.47). Коллаген III типа представлен тонкими фибриллами, появляется в незрелой раковой строме и отсутствует в нормальной ткани ЩЖ (рис.3.45).

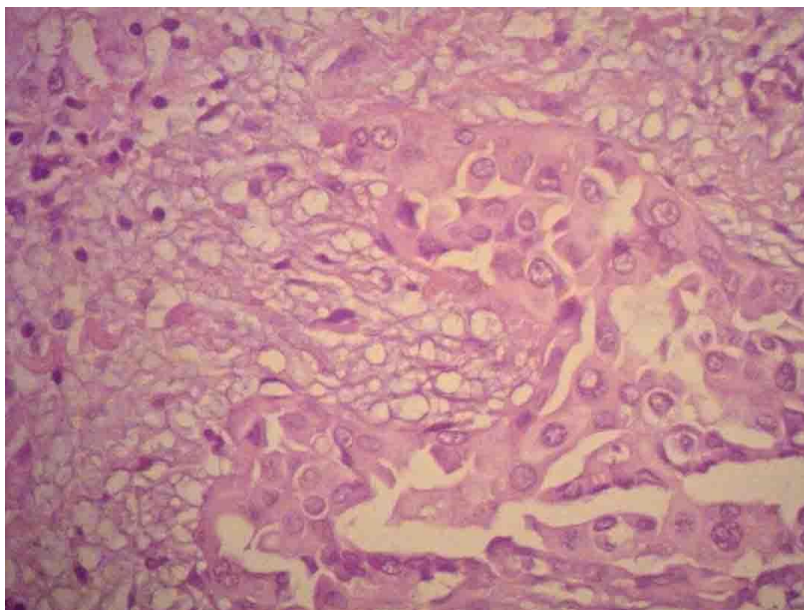


Рис.3.35. В№ 696. Фрагмент ПМЦЖ с незрелой отечной стромой. В центре – раковый эпителий. Микрокарцинома размером 5мм. Опухоль дала метастазы в один лимфатический узел VI группы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

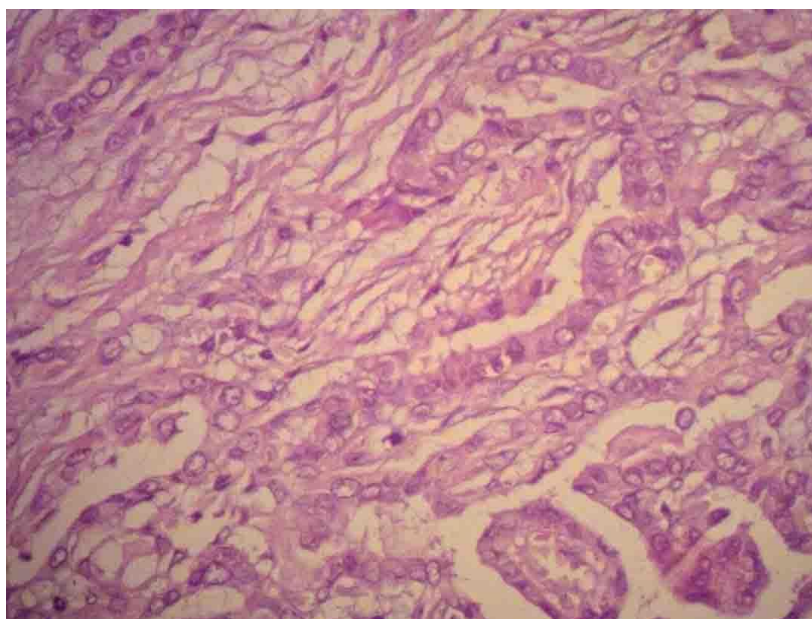


Рис. 3.36. Тот же случай. Участок молодой рыхловолокнистой соединительной ткани с заключенными в ней раковыми железами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$



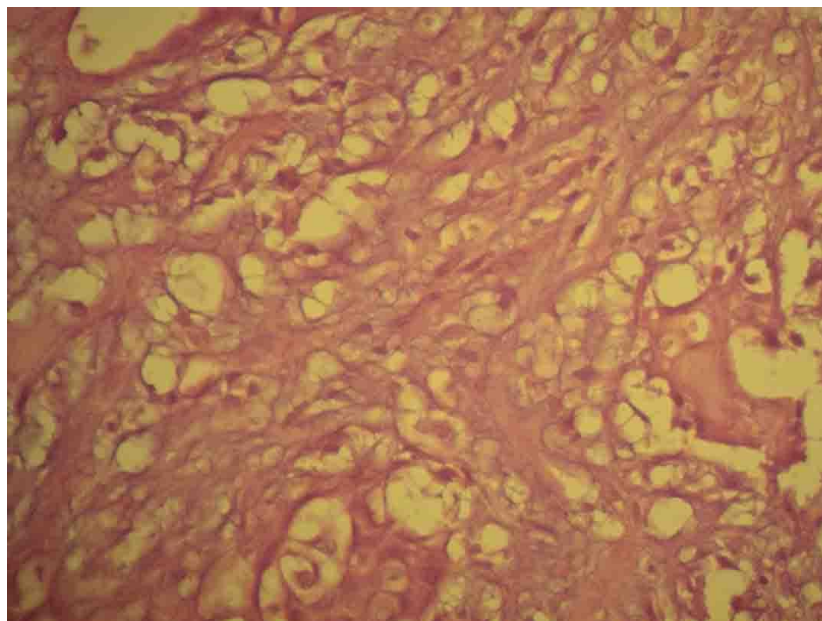


Рис. 3.37. В№ 11. Фрагмент ПМЦЖ с незрелой соединительной тканью, выраженным отеком. Размер микрокарциномы 8 мм. Опухоль дала метастазы в два лимфатических узла VI группы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

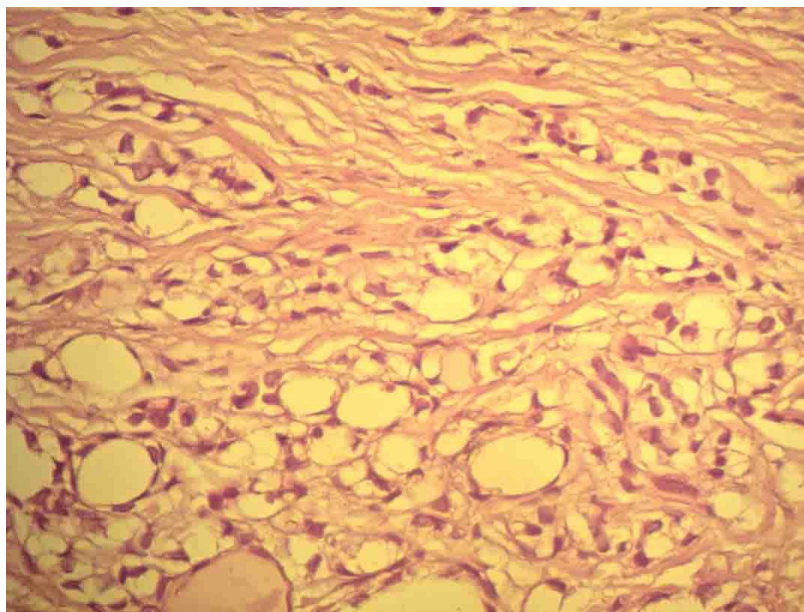


Рис.3.38 В№518. Микрокарцинома размером 7 мм. Опухоль дала метастазы в три лимфатических узла VI группы. Фрагмент ПМЦЖ с молодой рыхловолокнистой соединительной тканью. Внизу – беспорядочное расположение коллагеновых волокон, вверху - волокна более грубые, приобретают определенную пространственную ориентацию. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

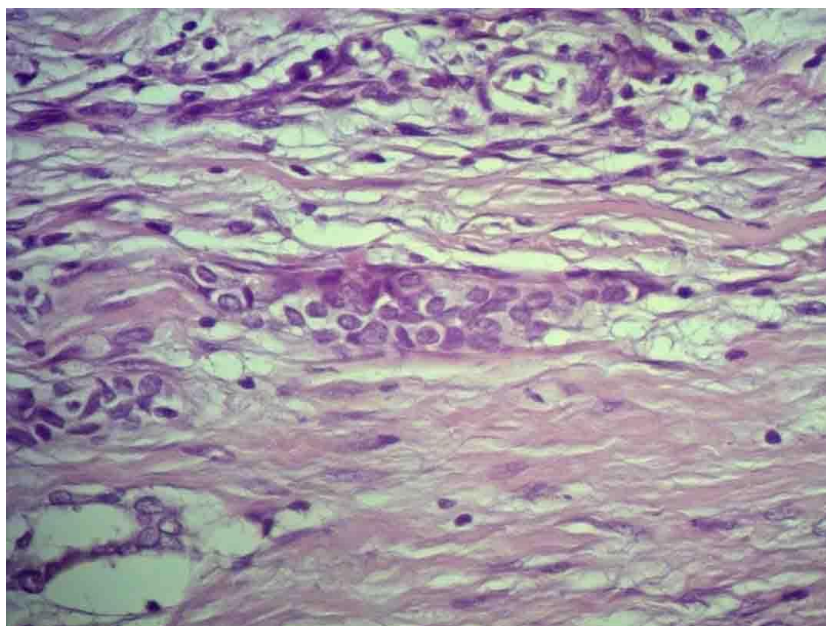


Рис.3.39. В№ 435. Фрагмент неметастазирующей ПМЦЖ. Вверху - рыхловолокнистая соединительная ткань, внизу - коллагеновые волокна более зрелые с большими активными фибробластами. Размер микрокарциномы 5мм. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

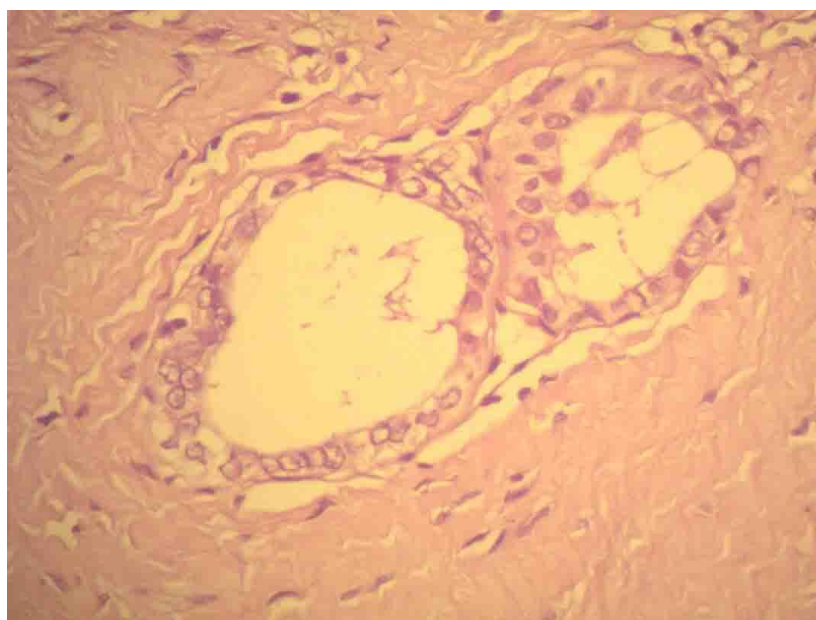


Рис. 3.40. В№ 777. Фрагмент неметастазирующей ПМЦЖ. Раковые железы лежат в зрелой грубоволокнистой соединительной ткани. Размер микрокарциномы 3 мм. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

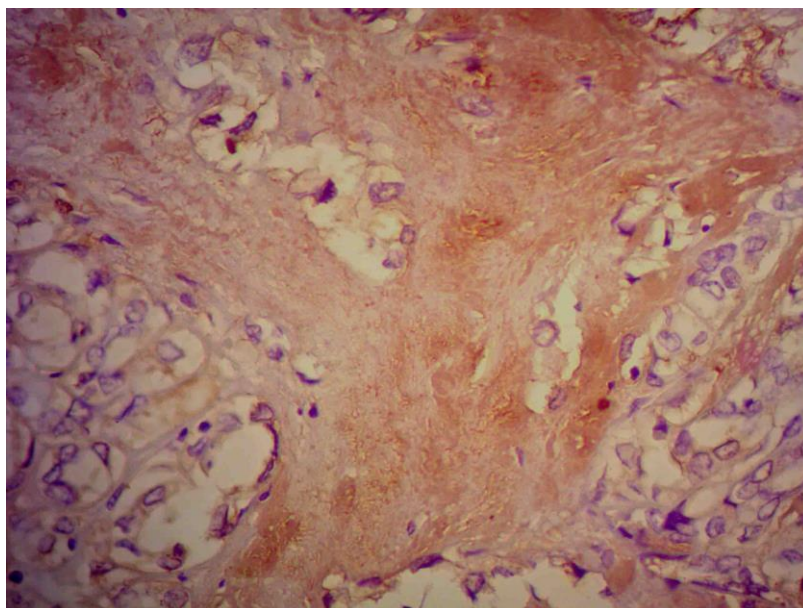


Рис. 3.41. В№ 975/08. Реакция МКАТ к Collagen I. Неметастазирующая микрокарцинома диаметром 5 мм. Экспрессия коллагена I типа в участке гиалиноза.  $\times 400$

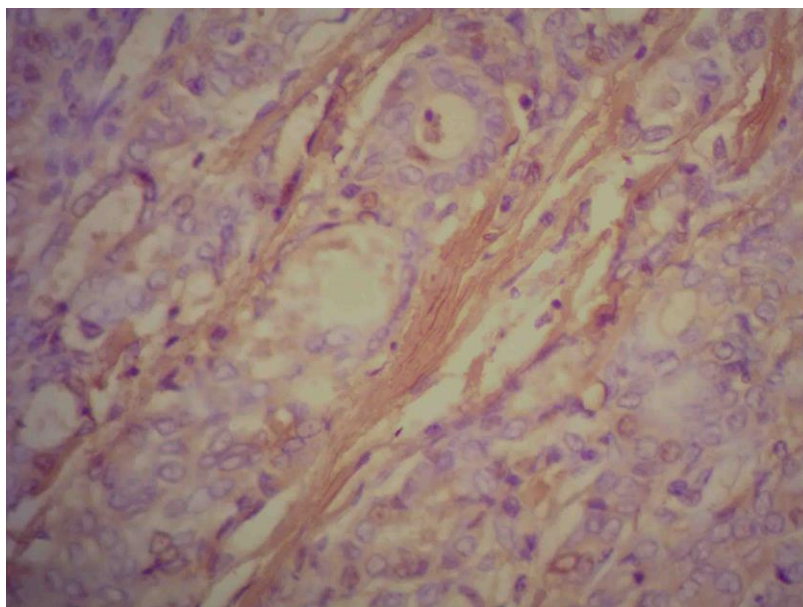


Рис. 3.42. В№147/08. Реакция МКАТ к Collagen I. Неметастазирующая ПМСЖ диаметром 8 мм.  $\times 400$

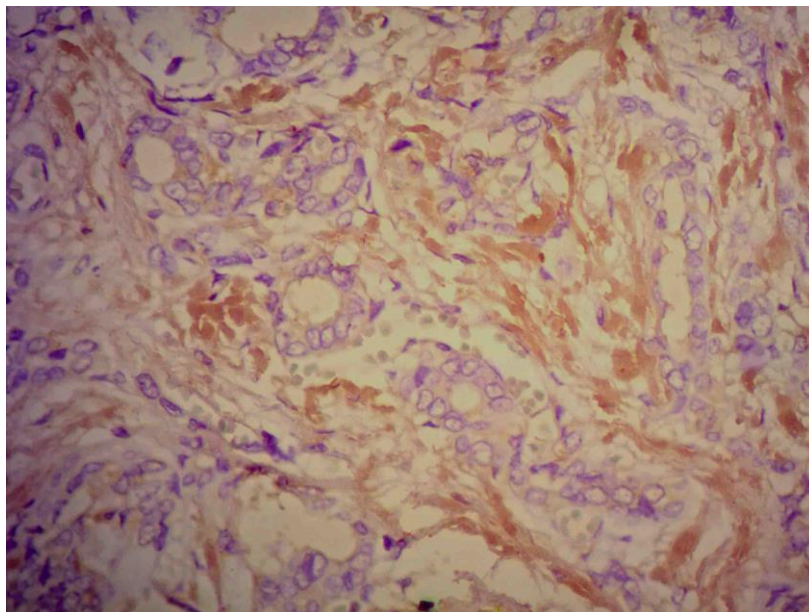


Рис. 3.43. тот же случай. Частичная потеря экспрессии коллагена I в участке смешанной стромы.  $\times 100$

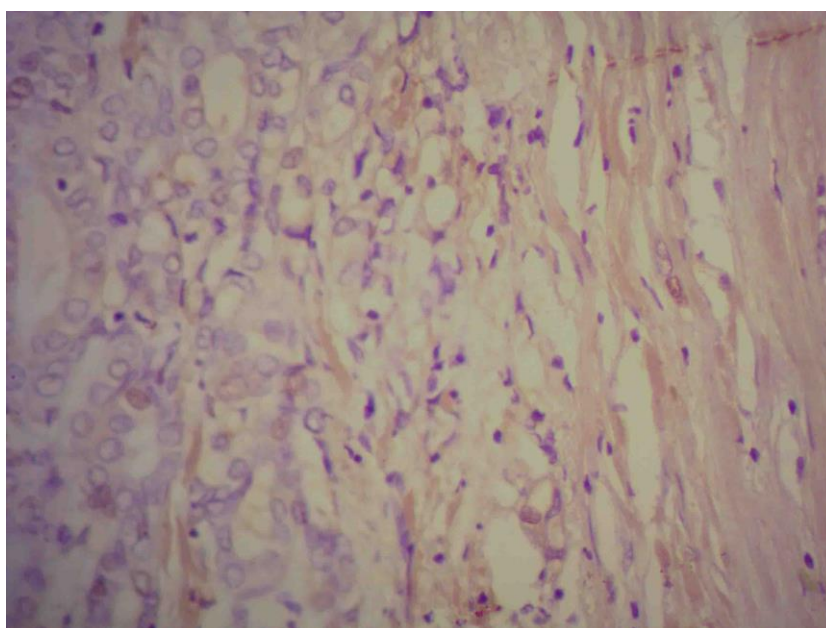


Рис.3.44. Реакция МКАТ к Collagen III. Слабая экспрессия коллагена III типа в зоне смешанной соединительной ткани.  $\times 100$

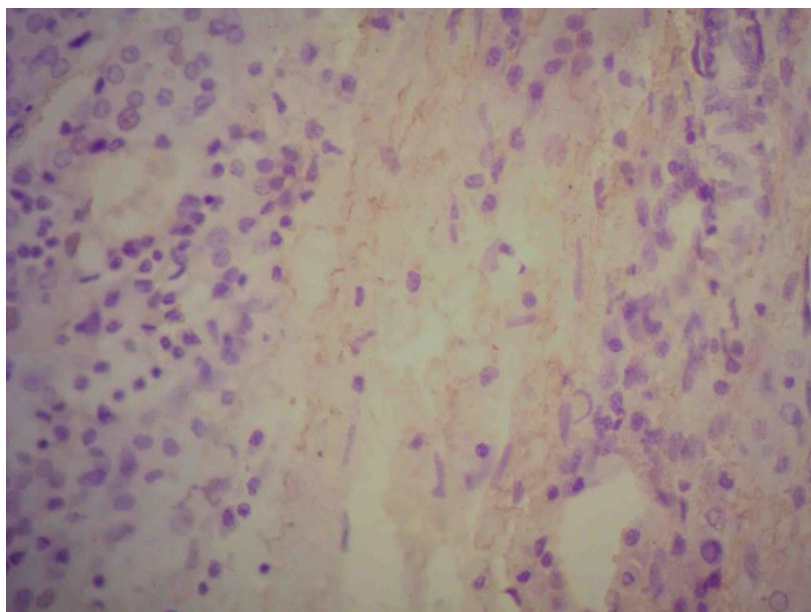


Рис. 3.45. В№759/07. Реакция МКАТ к Collagen III. Микрокарцинома 8 мм. Опухоль дала метастазы в 1 лимфатический узел VI группы.  $\times 100$

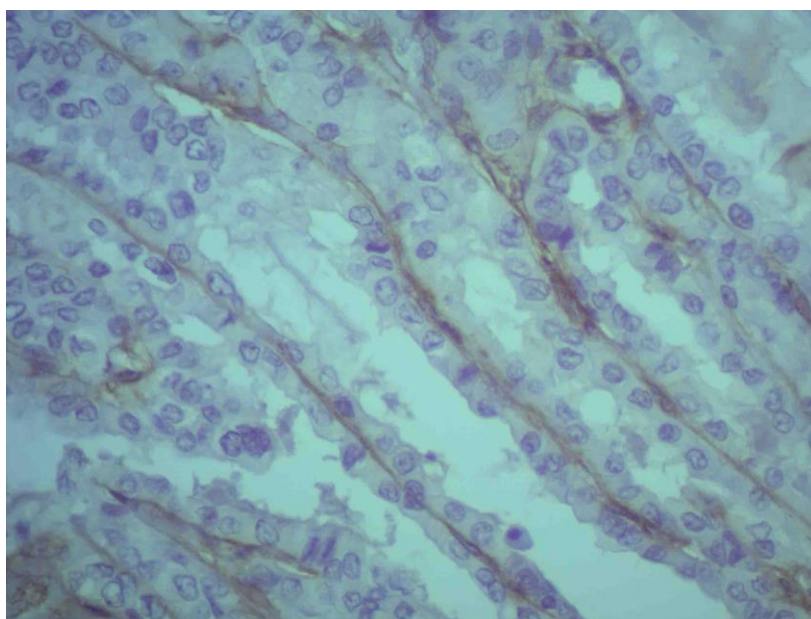


Рис. 3.46. В№ 11/08. Реакция МКАТ к Collagen IV. Микрокарцинома 5 мм, неметастазирующая. На препарате экспрессия коллагена IV типа базальных мембран раковых фолликулов.  $\times 400$

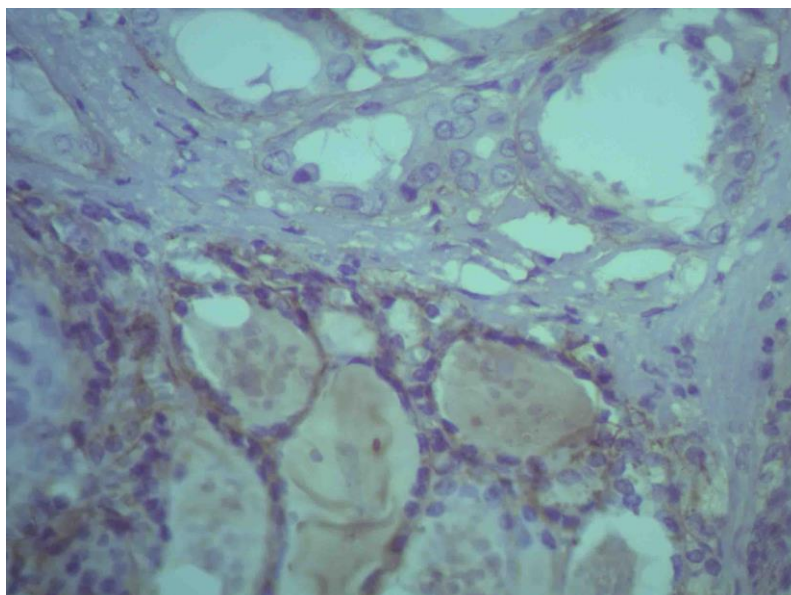


Рис. 3.47. В№744/07. Реакция МКАТ к Collagen IV. Микрокарцинома 9 мм. Опухоль дала метастазы в 4 из 7 лимфатических узлов VI группы. Внизу – выраженная экспрессия коллагена IV базальных мембран нормальных тиреоцитов, вверху – частична потеря экспрессии коллагена IV базальных мембран раковых фолликулов.  $\times 400$

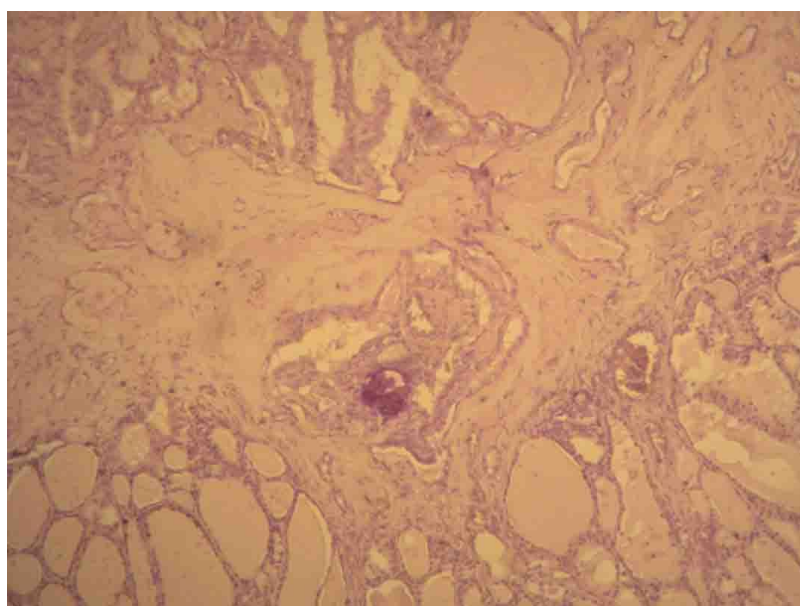


Рис.3.48. В№182/07. Щитовидная железа пациента II группы исследования. Фрагмент ПМЦЖ со зрелой стромой и вторичными ее изменениями в виде гиалиноза и пертификации. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

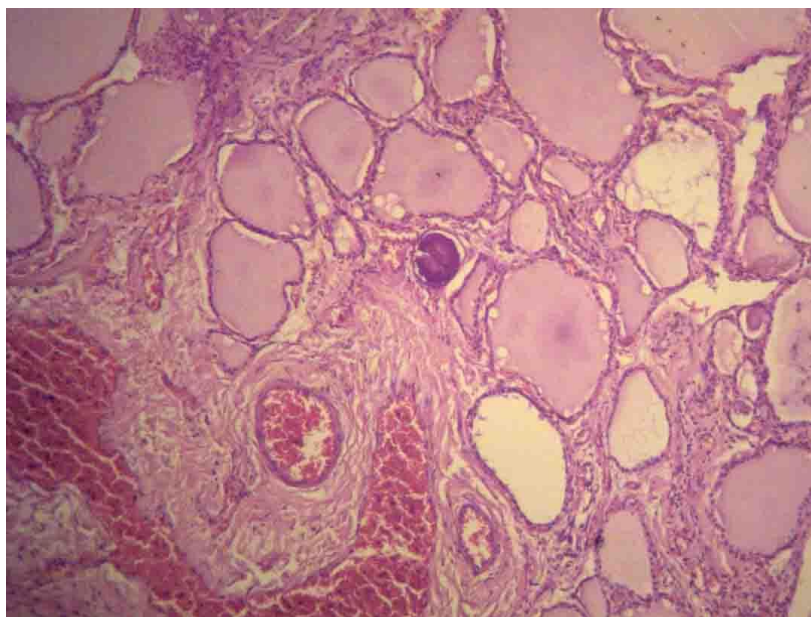


Рис. 3.49. В№ 312. Щитовидная железа пациента II группы исследования. Размер микрокарциномы 7 мм. Псаммомное тело вне опухоли среди нормальной ткани ЩЖ, расположенное в лимфатическом сосуде. Окраска гематоксилином и эозином. ×100

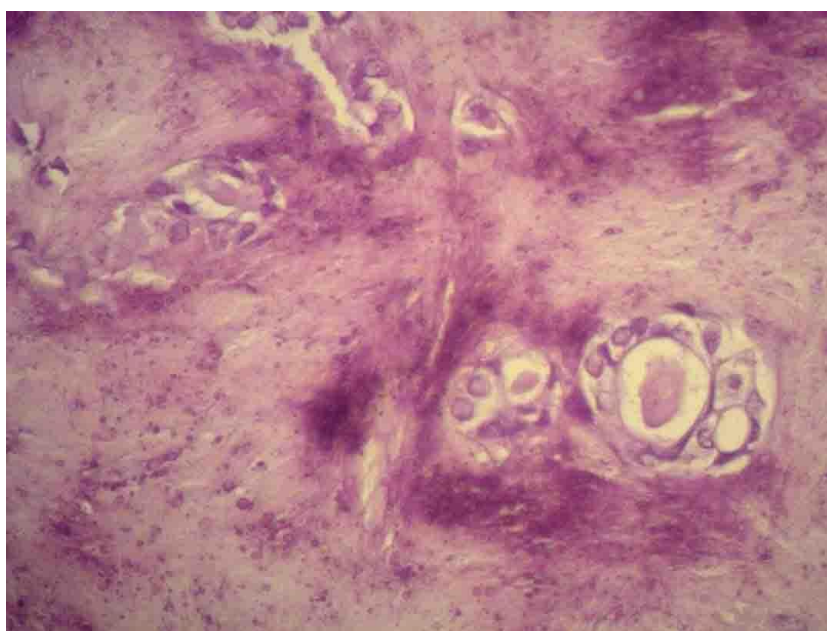


Рис.3.50. В№ 225. Щитовидная железа пациента II группы исследования. Размер микрокарциномы 5 мм. Обызвествление соединительнотканной стромы. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

В нашем материале зрелая строма была характерна для ПМЦЖ с выраженной десмоплазией ( $p < 0,001$ ). Исключительно зрелая строма наблюдалась в 64,3% (47/73) ПМЦЖ с выраженной десмоплазией, в 19,6% (11/56) ПМЦЖ с умеренной десмоплазией и 43,3% (13/30) ПМЦЖ со слабой десмоплазией (табл. 3.19). Смешанная строма с преобладанием незрелой соединительной ткани наблюдалась в 17,8% (13/73) ПМЦЖ с выраженной десмоплазией, 19,6% (11/56) ПМЦЖ с умеренной десмоплазией и 26,6% (8/30) ПМЦЖ со слабой десмоплазией. Исключительно незрелая строма наблюдалась в 5 случаях – двух ПМЦЖ с выраженной и трех ПМЦЖ с умеренной десмоплазией (табл. 3.18).

Полученные данные указывают на то, что степень выраженности десмоплазии ПМЦЖ зависит от зрелости соединительной ткани. Более зрелая строма характерна для микрокарцином с выраженной десмоплазией.

Таблица 3.18

**Зависимость между выраженностью десмоплазии и степенью зрелости стромы ПМЦЖ**

Степень десмоплазии \ Степень зрелости стромы	Выраженная десмоплазия, n = 73	Умеренная и слабая десмоплазия, n = 86	Достоверность, критерий $\chi^2$
Незрелая	2 (2,8%)	3 (3,4%)	$\chi^2=0,07$ , $p=0,78$
Смешанная незрелая	13 (17,8%)	19 (22,0%)	$\chi^2=0,45$ , $p=0,5$
Смешанная зрелая	11 (15,1%)*	41 (47,6%)*	$\chi^2=19$ , $p < 0,0001$
Зрелая	47 (64,3%)*	23 (26,7%)*	$\chi^2=22$ , $p < 0,0001$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между степенью десмоплазии и признаком зрелости стромы ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

При рассмотрении связи зрелости соединительной ткани и каждого прогностического клиничко-морфологического признака (пол, возраст, метастазирование, мультифокальный рост, размеры, инвазия, экстраорганный



инвазия, гистологический вариант строения, степень десмоплазии, стадии по классификации TNM) выявлены следующие закономерности.

Таблица 3.19

**Зависимость между степенью зрелости стромы ПМЦЖ и полом пациентов**

Степень зрелости стромы	Пол пациентов		Достоверность, критерий $\chi^2$
	Мужской, n = 18	Женский, n = 141	
Молодая	1 (5,5%)	4 (2,8%)	$\chi^2=0,4$ , p=0,5
Смешанная молодая	3 (16,6%)	29 (20%)	$\chi^2=0,15$ , p=0,69
Смешанная зрелая	4 (22,2%)	48 (34%)	$\chi^2=1$ , p=0,3
Зрелая	10 (55,5%)	60 (42,5%)	$\chi^2=1$ , p=0,3

Примечание: \* – наличие достоверной связи между полом степенью зрелости стромы (p<0,05) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Таблица 3.20

**Распределение пациентов разных возрастных групп по степени зрелости стромы**

Степень зрелости стромы	Возраст пациентов		Достоверность, критерий $\chi^2$
	До 45 лет, n = 52	45 и старше, n = 107	
Молодая	1 (1,9%)	4 (3,7%)	$\chi^2=0,3$ , p=0,5
Смешанная	30 (57,6%)	54 (50,4%)	$\chi^2=0,7$ , p=0,39
Зрелая	21 (40%)	49 (45,7%)	$\chi^2=0,4$ , p=0,5

Примечание: \* – наличие достоверной связи между возрастом и степенью зрелости стромы (p<0,05) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Степень зрелости соединительной ткани не ассоциируется с полом ( $p > 0,1$ ) и возрастом пациентов (при распределении пациентов по возрасту на группы до 45 лет и старше 45 лет) ( $p > 0,1$ ) (табл. 3.19 и 3.20).

Среди наименьших микрокарцином (1-3 мм) преобладали раки с исключительно зрелой стромой и отсутствовали с исключительно незрелой (табл. П 11).

При сравнении метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ, выявлено что строма 14,2% (5/35) метастазирующих ПМЦЖ состояла исключительно из незрелой рыхловолокнистой соединительной ткани. В группе неметастазирующих ПМЦЖ с десмоплазией не было ни одного случая, где строма микрокарцином была представлена лишь незрелой соединительной тканью. Соответственно строма 85,8% (30/35) метастазирующих микрокарцином и 100% (124 случаев) неметастазирующих с десмоплазией была представлена частично или исключительно из зрелой грубоволокнистой соединительной ткани. Среди метастазирующих ПМЦЖ по сравнению с неметастазирующими было меньше раков с исключительно зрелой стромой – 34,2% (12/35) и 46,7% (58/124) соответственно.

Таким образом, из данных, представленных в таблицах 3.21 и 3.22, видно, что все микрокарциномы с исключительно незрелой стромой относились к метастазирующим; примерно одинаковый процент метастазирующих и неметастазирующих микрокарцином имели смешанную строму. При изучении микрокарцином со смешанной стромой (с преобладанием молодой стромы, с преобладанием зрелой стромы) также отсутствовали достоверно значимые отличия между микрокарциномами I и II группы исследования, однако отмечалась тенденция к омоложению стромы в метастазирующих ПМЦЖ и преобладание зрелой стромы в неметастазирующих. Большой процент микрокарцином II группы, по сравнению I группой исследования, имели исключительно зрелую и дистрофически измененную строму.

Таблица 3.21

**Зависимость между степени зрелости стромы и метастазированием**

Группа исследования \ Степень зрелости стромы	I группа, n = 35	II группа, n = 124	Достоверность, критерий $\chi^2$
Молодая	5 (14,2%)*	0*	$\chi^2=18$ , $p<0,0001$
Смешанная молодая	8 (22,8%)	24 (19,3%)	$\chi^2=0,2$ , $p=0,64$
Смешанная зрелая	10 (28,5%)	42 (33,8%)	$\chi^2=0,3$ , $p=0,55$
Зрелая	12 (34,2%)	58 (46,7%)	$\chi^2=1,7$ , $p=0,18$

Примечание: \* – наличие достоверной связи степени зрелости стромы и метастазирования/неметастазирования ( $p<0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Таблица 3.22

**Частота метастазирования ПМЦЖ с учетом степени зрелости стромы**

Характеристика стромы	Частота метастазирования
Незрелая	100% (5/5)
Смешанная молодая	25% (8/32)
Смешанная зрелая	19,2% (10/52)
Зрелая	17,1% (12/70)

Выявлено, что все неинвазивные микрокарциномы (8 случаев) имели исключительно зрелую строму. Экстраорганный инвазия ассоциируется с исключительно незрелой стромой ( $p<0,001$ ) (табл.3.23).

При распределении ПМЦЖ с учетом гистологического строения видно, что исключительно зрелая строма присуща фолликулярным ПМЦЖ ( $p<0,001$ ), у которых самый высокий процент отсутствия инвазии и самый низкий процент метастазирования. Также для ПМЦЖ с фолликулярным вариантом строения не характерна смешанная строма. ПМЦЖ с наиболее агрессивным – микрофолликулярно-солидным гистотипом – характеризовались наименьшим процентом раков с исключительно зрелой стромой (28,5%) и преобладанием раков со смешанной стромой (рис. 3.51).

Таблица 3.23

### Зависимость между степенью зрелости стромы и ЭОИ ПМЦЖ

Строма	ПМЦЖ		Достоверность Критерий $\chi^2$ ( $\geq 3,842$ )
	С ЭОИ, n=50	Без ЭОИ, n=109	
Незрелая	5 (10,0%)*	0*	$\chi^2=11, p=0,0007$
Смешанная, с преобладанием молодой	6 (12,0%)	26 (23,8%)	$\chi^2=2,9, p=0,08$
Смешанная с преобладанием зрелой	17 (34,0%)	35 (32,1%)	$\chi^2=0,05, p=0,8$
Зрелая с гиалинозом и петрификацией	22 (44,0%)	48 (44,0%)	$\chi^2=2,8, p=0,1$

Примечание: \* – наличие достоверной связи степени зрелости стромы с ЭОИ/отсутствия ЭОИ ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

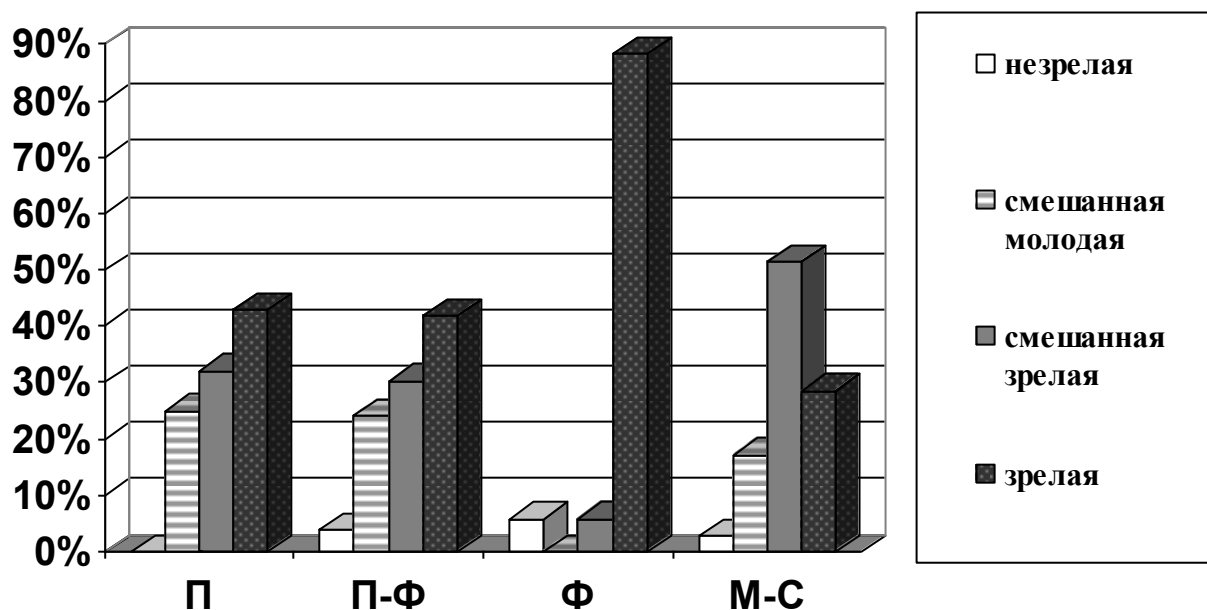


Рис. 3.51. Распределение ПМЦЖ различного гистологического вариантов строения по признаку зрелости соединительной ткани. Обозначения: П – папиллярный гистотип, П-Ф – папиллярно-фолликулярный гистотип, Ф – фолликулярный гиститип, М-С – ПМЦЖ с участками микрофолликулярно-солидного строения

При рассмотрении взаимосвязи между принадлежностью ПМЦЖ к стадиям заболевания и степенью зрелости стромы выявлено, что среди микрокарцином I стадии не было ни одного случая раков с исключительно молодой стромой. Выявлена обратная взаимосвязь между присутствием исключительно молодой стромы и I стадией заболевания. Для микрокарцином этой стадии характерна смешанная зрелая строма, что четко видно при расчете взаимосвязи этого типа стромы и I стадией заболевания в сравнении с показателями двух других стадий (III и IV). Все ПМЦЖ с исключительно молодой стромой были III стадии заболевания (выявлена достоверная взаимосвязь между присутствием молодой стромы и III стадией в сравнении с показателями I и IV стадий). Для ПМЦЖ IV стадии характерна молодая смешанная строма. (табл. П. 19).

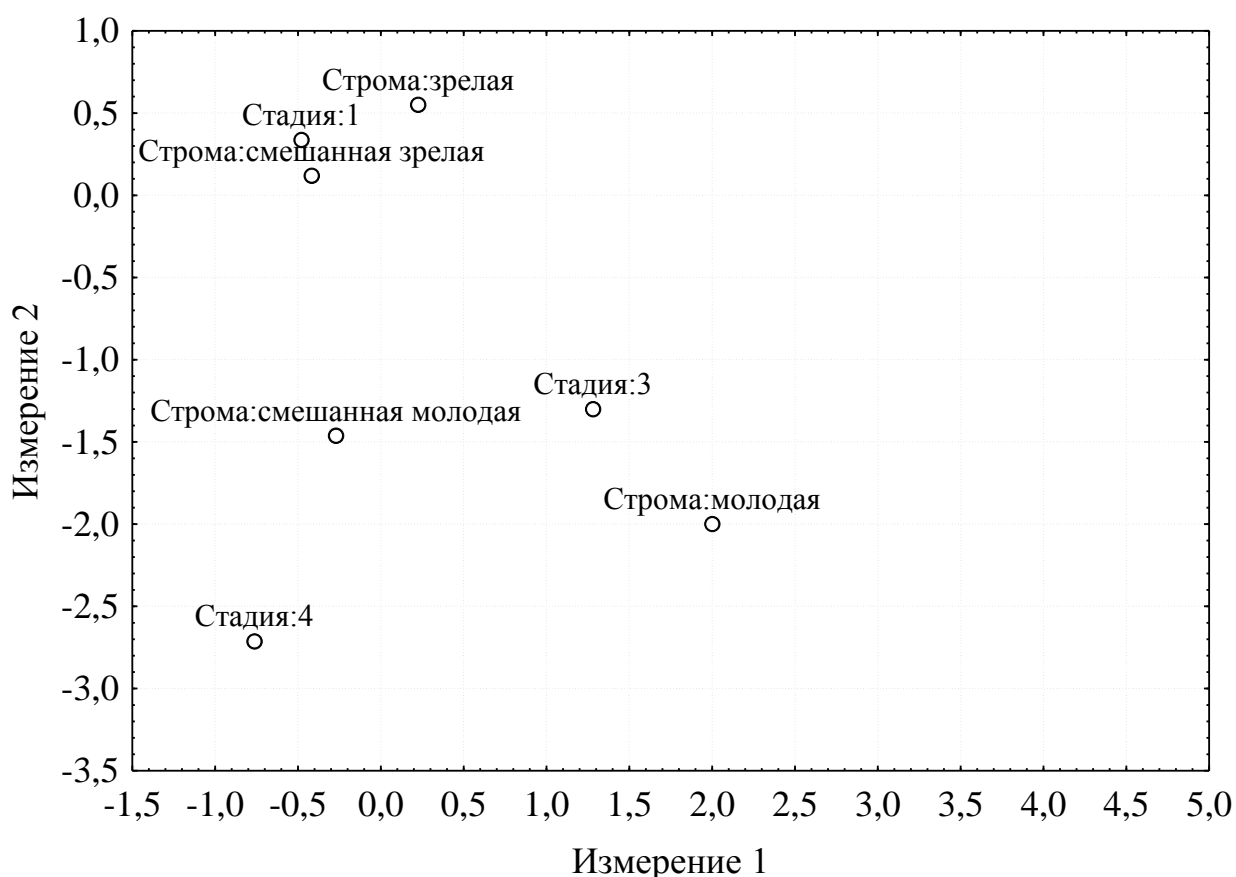


Рис. 3.52. Анализ соответствий. Взаимосвязь стадий заболевания и степени зрелости стромы ПМЦЖ

При проведении анализа соответствий между стадиями заболевания и зрелостью стромы, видно, что признаки зрелая строма и смешанная зрелая строма на рисунке расположены близко к I стадии заболевания, что отражает тесноту связей между этими показателями, и значительно отдалены от III и IV стадий, указывая на то, что для ПМЦЖ с исключительно зрелой и смешанной зрелой стромой не характерна III и IV стадии заболевания. Напротив, показатель молодой стромы и смешанной молодой стромы находятся на рисунке близко к III и IV стадиям и значительно отдалены от I стадии.

Прослежена зависимость увеличения процентного числа ПМЦЖ с участками петрификации со степенью созревания стромы: петрификация отсутствовала в микрокарциномах с молодой и смешанной молодой соединительной тканью, наблюдалась в 42,3% микрокарцином со смешанной зрелой стромой и в 60% микрокарцином с исключительно зрелой стромой (табл. П.12). Также прослежена зависимость увеличения процентного числа ПМЦЖ с участками петрификации со степенью выраженности десмоплазии: микрокарциномы со слабой десмоплазией были с обызвествлением в 13,3% случаев, с умеренной десмоплазией — в 32,1%, с выраженной — в 60,2%. Также видно, что петрификация более характерна для лиц старше 45 лет по сравнению с более молодыми (44,8% и 26,9% соответственно,  $p = 0,03$ ), для наименьших 1-3 мм и наиболее крупных 7-9 мм микрокарцином по сравнению с раками размерами 4-6 мм (70%, 48,9% и 25,5% соответственно). Не было зависимости между петрификацией ПМЦЖ и такими морфологическими их признаками как: метастазирование, мультифокальный рост и экстраорганный инвазия. В целом можно заключить, что петрификация лишь отражает состояние зрелости стромы и не является ценным диагностическим признаком.

### Резюме к подразделу 3.2.3.2

Структура опухолевой стромы характеризуется различной степенью созревания соединительной ткани. Прослежена взаимосвязь между выраженностью десмоплазии и зрелостью стромы – при созревании соединительной ткани увеличивается степень десмоплазии. Петрификация характерна для ПМЦЖ с выраженной десмоплазией ( $p < 0,0001$ ) и со зрелой соединительной тканью ( $p = 0,00001$ ), не характерна для ПМЦЖ со слабой десмоплазией ( $p = 0,00001$ ), смешанной молодой стромой ( $p < 0,0001$ ), отсутствует в ПМЦЖ с незрелой стромой.

Выявлена взаимосвязь биологического поведения ПМЦЖ и структуры опухолевой соединительной ткани. Десмопластическая реакция стромы в местах инвазии ПМЦЖ характеризуется изменением состава коллагенов (в виде снижения экспрессии коллагена I типа, появления молодого интерстициального коллагена III типа, патологического для нормальной стромы ПМЦЖ коллагена IV типа), появлением незрелых и молодых фибробластов, отека и базофилии стромы, омоложением соединительной ткани с преобладанием тонких, рыхлых, беспорядочно расположенных волокон. ПМЦЖ с экстраорганный инвазией ассоциируются с наличием исключительно незрелой стромы ( $p = 0,0007$ ).

С наиболее благоприятной I стадией заболевания ассоциируется исключительно зрелая ( $p = 0,03$ ) и смешанная зрелая строма ( $p < 0,0001$ ). С метастазированием ПМЦЖ и с III стадией заболевания ассоциируется исключительно незрелая строма ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,0003$  соответственно). Для IV стадии заболевания характерна смешанная строма с преобладанием молодой соединительной ткани ( $p = 0,03$ ). Прослежена тенденция роста частоты метастазирования при возрастании выраженности десмоплазии ПМЦЖ и омоложения стромы в метастазирующих ПМЦЖ, а также преобладание зрелой стромы в неметастазирующих опухолях.

### 3.2.3.3. Особенности образования капсулы ПМЦЖ.

При оценке границ ПРЦЖ с окружающими неопухолевыми тканями все раки были разделены на инкапсулированные, инфильтративные и неинвазивные неинкапсулированные. Среди инфильтративных ПМЦЖ были раки, частично образующие капсулу, которые не относились к инкапсулированным из-за наличия выходящих за пределы капсулы в нормальную ткань ЩЖ участков инвазии. Так в 44,7% (81/181) ПМЦЖ в той или иной степени отмечалось формирование опухолевой капсулы, однако инкапсулированных ПМЦЖ было 15,4% (28/181). Некоторые ПМЦЖ имели четкую капсулу в центральном участке опухоли и распространенный инвазивный рост с отсутствием капсулы на границе опухоли с нормальной тканью ЩЖ. Очевидно, такие ПМЦЖ начинали свое развитие как инкапсулированные формы, дальнейшая прогрессия сопровождалась приобретением инвазивных свойств и формированием инфильтративных и склерозирующих форм. Подтверждением тому является большой процент инкапсулированных ПМЦЖ малых размеров. 62,5% (10/16) унифокальных ПМЦЖ размерами 1-3 мм были инкапсулированными, в то время как среди всех унифокальных ПМЦЖ инкапсулированных было 20,8% (26/125). Таким образом, выявлена достоверно значимая связь между наименьшими размерами ПМЦЖ (1-3 мм) и инкапсулированными формами ( $p < 0,0001$ ). Выявлено также, что для инфильтративных ПМЦЖ не характерны наименьшие размеры ( $p < 0,0001$ ) (табл. П.13) (рис. 3.53, 3.54). Неинкапсулированные неинвазивные ПМЦЖ имели четкие границы с окружающей неопухолевыми тканью ЩЖ и были, как правило, без десмоплазии, фолликулярного варианта строения. Всего 21,5% (39/181) ПМЦЖ имели правильную форму с четкими границами, в их числе - 6,2% (11/181) неинкапсулированные неинвазивные и 15,4% (28/181) инкапсулированные.



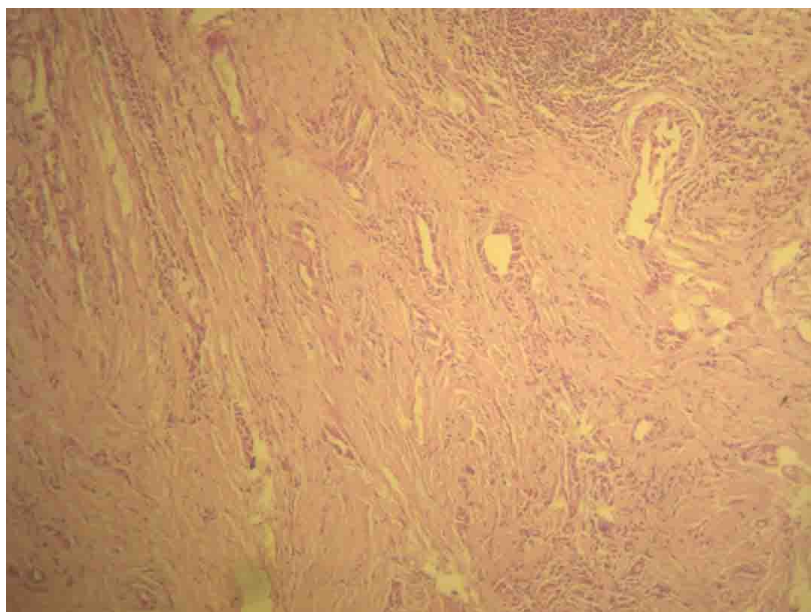


Рис. 3.53. В№1083. Фрагмент неинкапсулированной склерозирующей ПМЦЖ, периферическая зона инвазии. Справа вверху – иммунная реакция на инвазивный опухолевый рост. Микрокарцинома размером 6 мм, неметастазирующая. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$

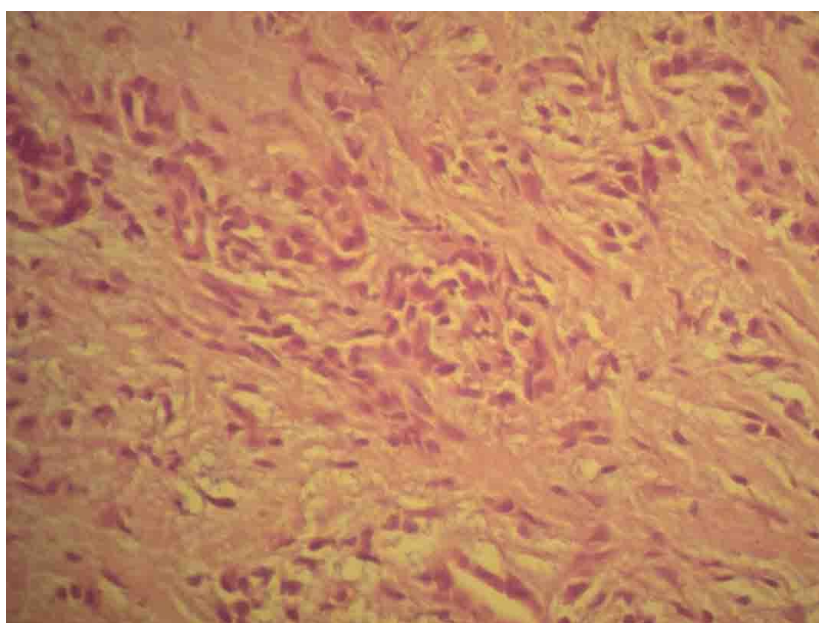


Рис. 3.54. Тот же случай. Паренхима рака теряют железистое строение, клетки лежат в незрелой отечной соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

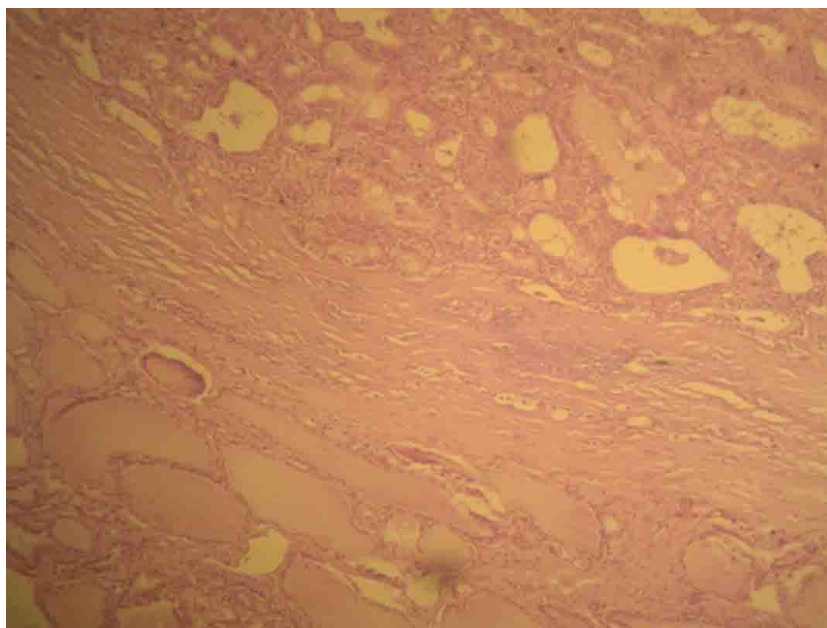


Рис. 3.55. В№300/09. Метастазирующая инкапсулированная ЛМЦЖ размером 9мм. В препарате определяется опухолевая инвазия в капсулу. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

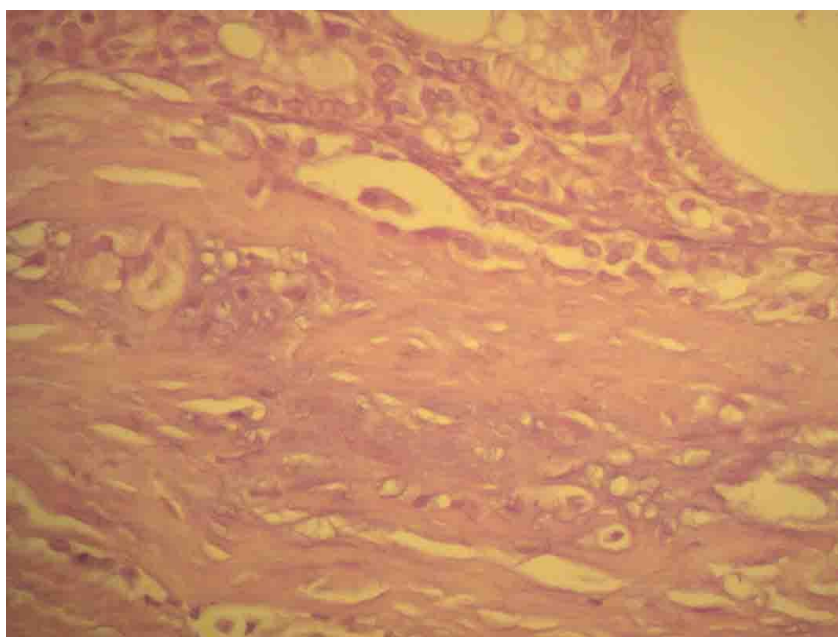


Рис. 3.56. Тот же случай. Участок инвазии в капсулу с деструкцией и отеком соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

При рассмотрении возможной связи между особенностями границы опухоли с окружающими тканями с каждым прогностическим клинико-морфологическим признаком (пол, возраст, метастазирование, мультифокальный рост, размеры, инвазия, экстраорганный инвазия,

гистологический вариант строения, стадии по классификации TNM) выявлены следующие закономерности. Не установлена взаимосвязь между принадлежностью ПМЦЖ к инкапсулированным формам и такими признаками как пол ( $p>0,1$ ), возраст пациентов (при распределении пациентов по возрасту на до 45 лет и старше 45 лет) ( $p>0,1$ ), метастазирование ( $p>0,1$ ) и мультифокальный рост ( $p>0,1$ ) (см. табл. и ). Однако, из данных, представленных в табл. 3.24, П. 13, видно, что инкапсулированные ПМЦЖ обладают менее агрессивным биологическим поведением. Среди неметастазирующих ПМЦЖ было 17,1% инкапсулированных микрокарцином, среди метастазирующих ПМЦЖ — 8,6%. Метастазирующая инкапсулированная ПМЦЖ была с множественными очагами инвазии в капсулу и участками ее прорастания с признаками разрушения и гидратации соединительнотканной капсулы, явлениями десмоплазии (рис. 3.55, 3.56).

Метастазирование характерно для инфильтративных ПМЦЖ ( $p<0,05$ ) и не встречается среди неинвазивных неинкапсулированных (табл.3.25, П.13).

Таблица 3.24

**Частота метастазирования ПМЦЖ с учетом наличия капсулы и инвазивного роста**

Признак	Частота метастазирования
Инкапсулированные	10,7% (3/28)
Инфильтративные	22,5% (32/142)
Неинвазивные неинфильтративные	0% (0/11)

Примечание: % (число метастазирующих ПМЦЖ с определенным признаком от общего числа ПМЦЖ, имеющих тот же признак)

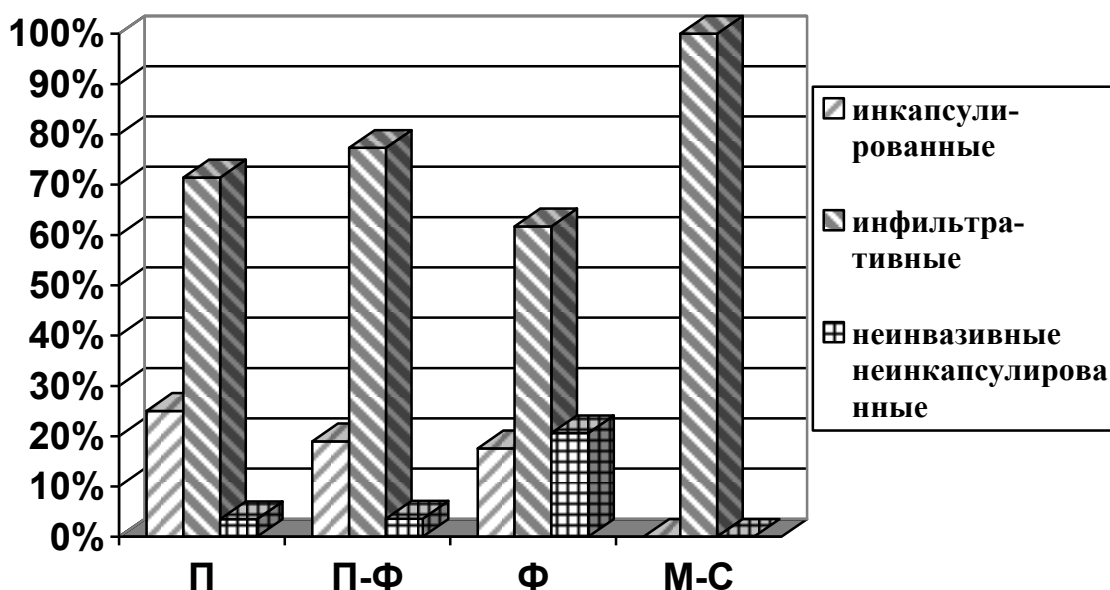


Рис. 3.57. Частота встречаемости инкапсулированных ПМЦЖ различных гистологических вариантов строения. Обозначения: П – папиллярный гистотип, П-Ф – папиллярно-фолликулярный гистотип, Ф – фолликулярный гистотип, М-С – ПМЦЖ с участками микрофолликулярно-солидного строения

Из данных, представленных в табл. П.13 и на рис. 3.57, видно, что все ПМЦЖ с участками микрофолликулярно-солидного строения были широкоинвазивные. Среди инкапсулированных ПМЦЖ не было ни одного случая микрокарцином микрофолликулярно-солидного строения, все они (35 случаев) относились к инфильтративным формам. Наибольшее количество инкапсулированных микрокарцином было среди папиллярных и фолликулярных форм, наибольшее количество неинвазивных неинкапсулированных – среди фолликулярных. Таким образом, неинкапсулированные неинвазивные ПМЦЖ ассоциируются с фолликулярным вариантом строения ( $p < 0,05$ ). Прослежена обратная зависимость между инфильтративными формами ПМЦЖ и фолликулярным гистотипом, а инфильтративные ПМЦЖ характерны для микрокарцином микрофолликулярно-солидного варианта строения ( $p < 0,0001$ ).

При рассмотрении особенностей границы опухоли с окружающими тканями и принадлежности к стадиям заболевания, выявлено, что неинвазивные неинкапсулированные ПМЦЖ ассоциируются с I стадией заболевания ( $p < 0,0001$ ), инфильтративные — с III и IV стадиями заболевания ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$  соответственно). Среди пациентов с IV стадией заболевания не было ни одного случая инкапсулированных и неинвазивных неинкапсулированных ПМЦЖ. Не выявлено принадлежности инкапсулированных ПМЦЖ к I либо III стадиям заболевания.

### **Резюме к подразделу 3.2.3.3**

Наличие в ПМЦЖ капсулы является относительно благоприятным диагностическим признаком, который характерен для наименьших раков (размерами 1-3 мм). Прослежена обратная зависимость между принадлежностью ПМЦЖ к инкапсулированным формам и IV стадией заболевания ( $p < 0,001$ ). Среди инкапсулированных ПМЦЖ не было ни одного случая наиболее инвазивных микрофолликулярно-солидных форм.

Наиболее благоприятными являются неинкапсулированные неинвазивные формы ПМЦЖ, – все они неметастазирующие, относятся к I стадии заболевания и характерны для фолликулярного варианта строения ( $p < 0,001$ ).

### 3.2.3.4. Характеристика иммунных клеточных реакций.

Иммунный ответ на опухолевый рост выражался лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией, которая располагалась в опухоли и на ее периферии. Наиболее интенсивные скопления лимфоцитов обнаруживались на границе рака с неопухоловой тканью ЩЖ в зонах инвазии и в большей степени в участках экстраорганный инвазии (рис. 3.58). Перитуморальная инфильтрация была различной степени выраженности: от слабой очаговой в зонах инвазии, с возможным формированием лимфоидных фолликулов, до диффузной распространенной. Инфильтрация самой опухоли могла располагаться в сосочках, субкапсулярно или в соединительнотканых прослойках.

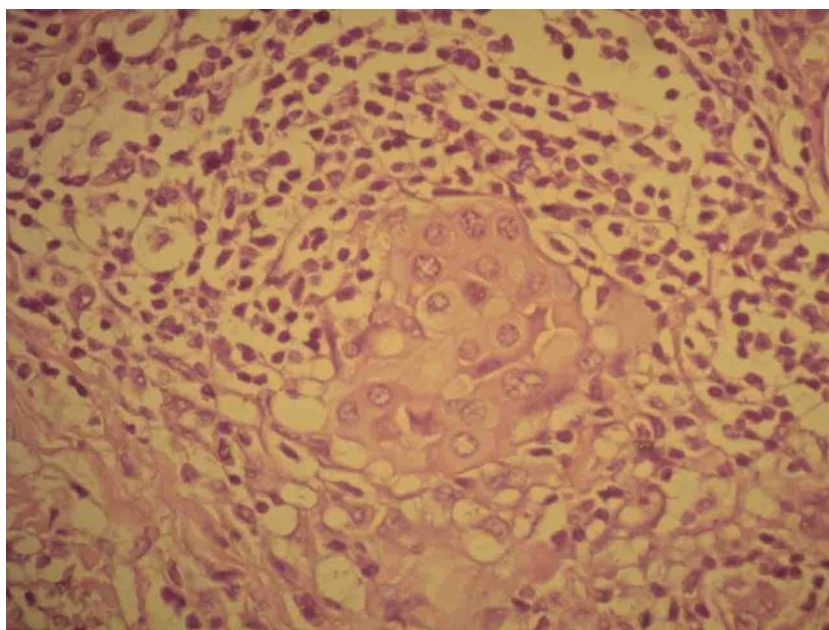


Рис.3.58. В№ 696. Щитовидная железа пациента I группы. Внизу препарата участок опухолевой стромы (незрелый ее тип), по центру и вверху – прорастание папиллярного рака с иммунной реакцией на опухолевый рост. Инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитарными клетками. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

ПМЩЖ с такими признаками как: лимфоцитарная инфильтрация стромы, отсутствие лимфоцитарной перитуморальной инфильтрации, наличие слабой, умеренной и выраженной перитуморальной инфильтрации

в нашем материале встречались: в 44,7% (81/181), 29,3% (53/181), 38,1% (69/181), 13,2% (24/181) и 19,3% (35/181) наблюдениях соответственно.

Рассмотрена связь между опухолевой и перитуморальной инфильтрацией и степенью выраженности с прогностическими клинико-морфологическими признаками (экстраорганный инвазия, метастазирование, стадия по классификации TNM).

Для ЭОИ характерно наличие перитуморальной инфильтрации ( $p < 0,001$ ) и слабая ее степень ( $p < 0,05$ ). Отсутствует зависимость между инфильтрацией опухоли и ЭОИ ( $p > 0,2$ ) (табл. П. 15).

Таблица 3.25

**Распределение метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ по признакам инфильтрации опухолей клетками иммунной системы**

Группа исследования		Группа I n (%)	Группа II n (%)	Достоверность, критерий $\chi^2$
Признак				
Всего, n		35	146	
Инфильтрация опухоли		11 (28,5%)	71 (48,6%)	$\chi^2=3,3$ , $p=0,06$
Перитуморальная инфильтрация	Отсутствие, n=54	5 (14,2%)*	49 (33,5%)*	$\chi^2=5$ , $p=0,02$
	Слабая, n=68	20 (57,1%)*	48 (32,8%)*	$\chi^2=7$ , $p=0,007$
	Умеренная, n=24	8 (20%)	16 (13,0%)	$\chi^2=3,4$ , $p=0,06$
	Выраженная, n=35	2 (5,7%)*	33 (22,6%)*	$\chi^2=5,1$ , $p=0,02$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между иммунноклеточной реакцией на опухолевый рост и метастазированием/неметастазированием ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

В табл. 3.25 показано сравнение инфильтрации клетками иммунной системы метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ. Для ПМЦЖ 1-й группы характерна наличие перитуморальной инфильтрации и слабая ее выраженность. Для неметастазирующих ПМЦЖ характерна выраженная перитуморальная инфильтрация и наличие инфильтрации самой опухоли.

Состав иммунокомпетентных клеток ПМЦЖ был представлен в различном количественном соотношении CD2+Т-лимфоцитами, CD8+Т-лимфоцитами, CD4+ Т-лимфоцитами, CD20+ В-лимфоцитами, CD68 макрофагами. Наличие иммунокомпетентных клеток определялось в перитуморальном инфильтрате, непосредственно связанном с опухолевой инвазией, и интраэпителиальной локализацией. В клеточном составе преобладали Т-лимфоциты над В-лимфоцитами. При выраженной перитуморальной инфильтрации CD2+ Т-лимфоциты присутствовали в 74,1% клеточного состава иммунокомпетентных клеток, из них CD8+ Т-лимфоциты присутствовали в 47,4% клеточного состава, в 32,2% при слабой и 37,0% умеренной перитуморальной инфильтрации. Также прослежена тенденция увеличения процентного отношения в выраженной перитуморальной инфильтрации CD68+ опухоль-ассоциированных макрофагов при сравнении со слабой и умеренной ее степенью. Напротив, в клеточном составе ПМЦЖ с умеренной и выраженной перитуморальной инфильтрацией отмечалось уменьшение процентного отношения CD4+ Т-лимфоцитов и CD20+ В-лимфоцитов (см. табл. П 14).

Таким образом, прослежена следующая тенденция: для выраженной перитуморальной инфильтрации ПМЦЖ характерно преобладание CD2+ Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD8+ Т-лимфоцитов, возрастание относительного числа CD68+ макрофагов по сравнению со слабой и умеренной перитуморальной инфильтрацией. Для слабой перитуморальной инфильтрации прослеживается тенденция возрастания относительного числа CD4+ Т-лимфоцитов и CD20+ В-лимфоцитов.

При определении особенностей инфильтрации клетками иммунной системы ПМЦЖ в зависимости от принадлежности к определенной стадии заболевания выявлено, что для I стадии характерно отсутствие перитуморальной инфильтрации ( $p=0,001$ ) и выраженная ее степень ( $p=0,005$ ), не характерная слабая ее степень ( $p=0,0002$ ). Для III и IV стадии заболевания характерна слабая перитуморальная инфильтрация ( $p=0,01$  и



$p=0,01$  соответственно) и не характерно ее отсутствие ( $p<0,01$  и  $p=0,02$  соответственно) (табл. П.20).

Не обнаружено достоверно значимой зависимости между наличием инфильтрации опухоли и принадлежности к какой-либо стадии заболевания.

#### **Резюме к подразделу 3.2.3.4**

Присутствие перитуморальной инфильтрации клетками иммунной системы и слабая степень ее выраженности ассоциируется с ПМЦЖ агрессивного клинического поведения: с метастазированием ( $p<0,05$  и  $p<0,01$  соответственно), экстраорганный инвазией ( $p<0,0001$  и  $p<0,05$ ), III ( $p<0,01$  и  $p<0,05$ ) и IV стадиями заболевания ( $p<0,05$  и  $p<0,05$ ). Выраженная перитуморальная инфильтрация ассоциируется с наиболее благоприятной I стадией заболевания ( $p<0,01$ ) и отсутствием метастазирования ( $p<0,05$ ).

В ПМЦЖ с выраженной перитуморальной инфильтрацией клетками иммунной системы прослежена тенденция увеличения процентного соотношения CD2+, CD8+, CD68+ иммунокомпетентных клеток. Напротив, для слабой перитуморальной инфильтрации прослежена тенденция увеличения относительного числа CD4+ Т-лимфоцитов и CD20+ В-лимфоцитов.

### 3.2.3.5. Васкуляризация и неоангиогенез ПМЦЖ.

В данном разделе в качестве возможного прогностического признака ПМЦЖ оценивался такой морфологический признак как степень васкуляризации, которую определяли путем подсчета плотности микрососудов при их окраске на CD 34. Оценивалась также экспрессия VEGF как показателя неоангиогенеза.

Средняя плотность микрососудов в ПМЦЖ составила  $120 \pm 33,6$ . В перитуморальной неизменной ткани ЩЖ средняя плотность микрососудов составила  $42,06 \pm 13,3$  (от 20 до 55) (рис. 3.59 и 3.60). Положительная экспрессия VEGF отмечалась в цитоплазме раковых клеток и отсутствовала в тиреоцитах нормальной ткани ЩЖ. Слабая экспрессия VEGF наблюдалась также эндотелии сосудов. Экспрессия VEGF опухолевых тиреоцитов наблюдалась в цитоплазме, была очаговой, различной степени выраженности.

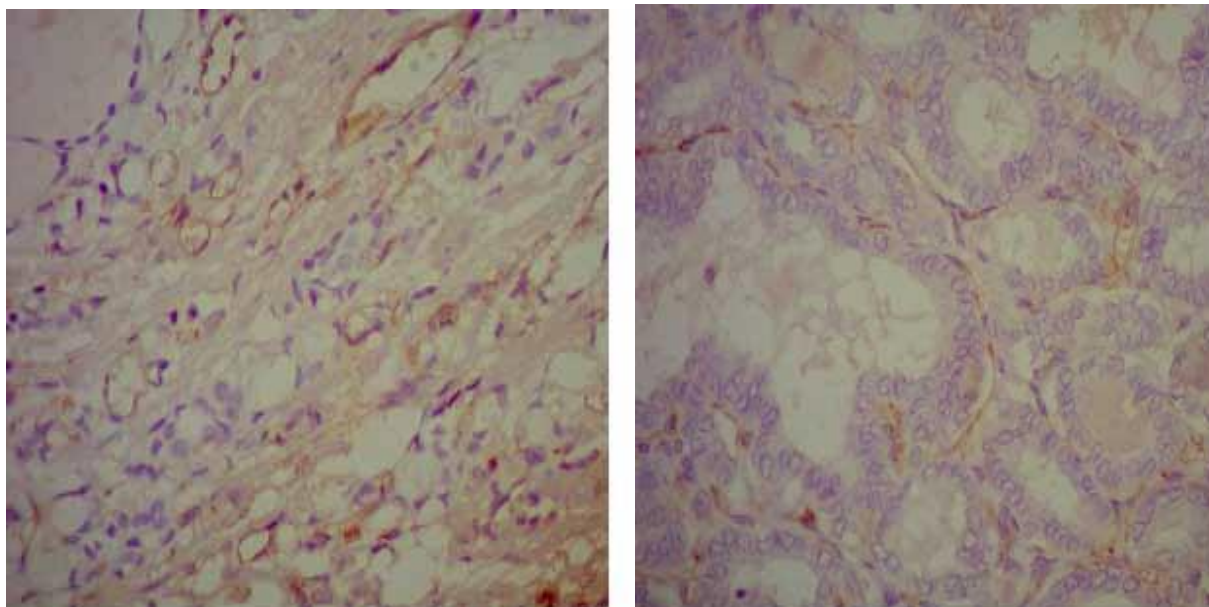


Рис.3.59, 3.60. Реакция МКАТ к CD 34. Рис.3.59. Периферическая зона ПМЦЖ: слева — неопухолевая ткань ЩЖ, по центру и справа - зона инвазии с десмоплазией стромы.  $\times 100$ . Рис.3.60. Центральная зона ПМЦЖ без десмоплазии, с низким уровнем васкуляризации.  $\times 400$

Таблица 3.26

**Плотность микрососудов и уровень экспрессии VEGF в ПМЦЖ с различными морфологическими и прогностическими признаками**

Признак, уровень экспрессии	Признак, уровень экспрессии	Плотность микрососудов	VEGF		
			+	++	+++
Метастазирующие неметастазирующие		126,1±35,3	6 (46,1)	5 (38,4)	2 (15,3)
		107,8±25,9	6 (66,6)	2 (22,2)	1 (11,1)
Экстраорганный инвазия без экстраорганный инвазии		131,0±26,5	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)
		112,5±43,2	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)
I стадия II III IV		119,4±33,6	8 (80,0)	2 (20,0)	0
		-	-	-	-
		138,2±27,3	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
		127,9±24,5	0	2 (66,6)	1 (33,4)
Центральная зона Зона инвазии		103±26,2	17 (77,2)	5 (22,7)	0
		146,3±27,5*	10 (45,5)	7 (31,8)	5 (23,7)*
Десмоплазия - без десмоплазии - слабая - умеренная - выраженная		91±17,6*	2 (100)	0	0*
		117±26,2	1 (50,0)	1 (50,0)	0
		128±34,9	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)
		120±36,4	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)
Зрелость стромы - молодая - смешанная - зрелая		141±42,2	0	0	2 (100)
		138±34,4	5 (45,4)	5 (45,4)	1 (9,1)
		86±22,1*	5 (71,4)	2 (28,5)	0*

Примечание: степень выраженности экспрессии VEGF: слабая +, умеренная ++, выраженная +++. Показатели приведены в виде числовых значений, в скобках – в виде процентов по отношению к общему числу ПМЦЖ данного признака. \* - достоверно значимое различие (p<0,05)

Отмечались структурные особенности микрососудов в ПМЦЖ различных вариантов строения. Микрососуды в фолликулярных вариантах ПМЦЖ были выстланы слоем эндотелия и лишь на небольших участках имелась тенденция к формированию фенестр. В папиллярных структурах имелись капилляры с фестончатым эндотелием. В микрофолликулярно-солидных ПМЦЖ микрососуды были с наименьшим диаметром, их наибольшая концентрация наблюдалась в участках десмоплазии со

смешанной (с участками молодой) стромой. В папиллярно-фолликулярных вариантах строения более выраженная васкуляризация отмечались в зонах инвазии, где также присутствовала десмопластическая реакция стромы с нарушением дозревания соединительной ткани.

В зонах инвазии отмечалось повышение уровня васкуляризации ( $p < 0,001$ ) и экспрессии VEGF ( $p < 0,05$ ). Не было выявлено статистически значимой связи между повышением средней плотности микрососудов и такими признаками как метастазирование ПМЦЖ, принадлежность к III или IV стадиям заболевания, наличие экстраорганной инвазии (табл.3.26).

При сравнении ПМЦЖ без десмоплазии с микрокарциномами, имеющими десмоплазию, а также между группой ПМЦЖ с исключительно зрелой стромой и микрокарциномами, имеющими смешанную и молодую строму, выявлены достоверно значимые различия по показателю средней плотности микрососудов и выраженности экспрессии VEGF ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). Высокий уровень васкуляризации и экспрессии VEGF ассоциируется с десмоплазией (фиброзированием) и молодой или смешанной стромой, то есть с признаками нарушения качества дозревания стромы.

### **Резюме к подразделу 3.2.3.5**

Повышение уровня васкуляризации и экспрессии VEGF ассоциируется с инвазией ПМЦЖ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно), десмоплазией ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ), со смешанной либо незрелой стромой ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ), и тем самым служат признаком роста и развития микрокарцином.

Высокая плотность микрососудов и повышение экспрессии VEGF не является значимым прогностическим фактором заболевания, не ассоциируется с частотой метастазирования, экстраорганной инвазии, а также поздней стадией по классификации TNM.

## ГЛАВА 4

### АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистическое исследование заболеваемости различной патологией ЩЖ в Харьковской области выявили те же закономерности, что отмечаются во всем мире. Из 11586 случаев заболеваний ЩЖ раки составили 8,25%. Частота встречаемости микрокарцином составила 24,3% от общего числа ПРЩЖ и 18,9% от всех злокачественных новообразований ЩЖ. В мире этот показатель варьирует от 20 до 50% [137].

Столь большой процент микрокарцином в структуре хирургической патологии ЩЖ связывают с применением ТАПБ с эхографией. Наше исследование подтвердило ценность данного метода исследования, который обеспечивает диагностику микрокарцином на дооперационном этапе и дает возможность выбора адекватной хирургической тактики. Так, из диагностированных морфологически ПМЩЖ 66% были выявлены в результате применения ТАПБ и экспресс-гистологического исследования. В случаях, когда не применялись эти методы, предварительный диагноз рака ЩЖ был поставлен в результате УЗИ-исследования лишь в 9,6% случаев. В остальных 90,4% случаев микрокарциномы выявлялись патоморфологами на материале удаленных ЩЖ по поводу неопухолевых заболеваний.

ПМЩЖ в 41% не имели сопутствующей тиреопатологии, что согласуется с данными литературы [12, 40]. Наличие и характер какого-либо фонового заболевания ЩЖ не влияет на прогноз течения заболевания. По данным отдельных авторов, раки ЩЖ с сопутствующей патологией реже дают метастазы в регионарные лимфатические узлы, среди них меньший процент экстратиреоидной инвазии, они имеют меньший риск метастазирования в отдаленном послеоперационном периоде [12]. Однако раки щитовидной железы, протекающие под маской неопухолевых заболеваний, могут длительное время оставаться нераспознанными.

Согласно данным некоторых исследователей на основании клинических и морфологических характеристик ПМЩЖ можно

прогнозировать течение заболевания [89, 171]. Так к факторам плохого прогноза относят: возраст старше 45 лет, мужской пол, метастазы в лимфатические узлы шеи, экстраорганный инвазию, отдаленные метастазы, размер опухоли более 5 мм, десмоплазию стромы, повышение ангио- и лимфангиогенеза, BRAF-мутации, повышение индекса пролиферации, изменение экспрессии целого ряда протоонкогенов.

В нашем исследовании рассмотрены основные клинико-морфологические признаки ПМЦЖ, подробно изучены особенности паренхиматозного и стромального компонента для выявления прогностических критериев заболевания.

Пол пациентов. По данным литературы, мужской пол является неблагоприятным прогностическим фактором [130, 136, 167], однако результаты многих исследований показали, что прогноз у больных женского и мужского пола не отличается [43, 169]. В результате нашего исследования выявлено отсутствие достоверно значимой зависимости между полом и наличием признака метастазирования микрокарцином, а также отсутствие ассоциации между полом и какой-либо стадией заболевания по классификации TNM.

Возраст. Согласно международной гистологической классификации TNM, молодой возраст — до 45 лет — считается благоприятным прогностическим признаком, и все пациенты с папиллярным раком, независимо от наличия метастазов и уровня инвазии, относятся к I стадии заболевания. В нашем исследовании была выявлена тенденция к более частому метастазированию ПМЦЖ у лиц моложе 45 лет, однако достоверно значимой зависимости не обнаружено.

Мультифокальный рост. По данным ряда авторов, мультифокальный рост ассоциируется с высокой частотой метастазирования и рецидивов [51, 64, 85, 135, 157]. Neiemeier LA и соавт. [120] определяют, что ПМЦЖ могут иметь плохой прогноз при сочетании 4 признаков, среди которых: BRAF-мутации, фибрирование, поверхностная локализацию в ЦЖ и

мультифокальный рост. По нашим данным, мультифокальный рост не ассоциируется с метастазированием, что согласуются с результатами отдельных авторов [97]. Мультифокальный рост, по нашим данным, характерен для III стадии заболевания, унифокальный — для I стадии.

Размер микрокарцином. Согласно полученным нами данным, не выявлена зависимость между размерами микрокарцином и метастазированием. Среди метастазирующих ПМЦЖ 4 были наименьшего размера (1-3мм), 3 из них относились к I стадии заболевания, т. к. возраст этих пациентов был до 45 лет, 1 случай — к III стадии. Все микрокарциномы IV стадии (3 случая) имели размер 4-6 мм. Таким образом, не было выявлено достоверно значимой зависимости между размерами микрокарцином и принадлежностью их к какой-либо стадии заболевания. Все микрокарциномы IV стадии (3 случая) имели размер в пределах 4-6 мм.

Строение паренхиматозного компонента, эпителиально-мезенхимальная трансформация. В международной гистологической классификации опухолей, 2004 г. [109] раки ЩЖ разделяются на высокодифференцированные — папиллярные и фолликулярные; умереннодифференцированные и с низкой степенью дифференцировки. К последней группе относятся опухоли солидного, трабекулярного, инсулярного строения. ПМЦЖ следует относить к высокодифференцированным формам рака ЩЖ. Паренхиматозный компонент папиллярных микрокарцином имеет разнообразное строение: исключительно папиллярное, фолликулярное, смешанное папиллярно-фолликулярное и смешанное с участками микрофолликулярного, солидного и трабекулярного строения. Согласно полученным нами данным, наиболее агрессивным вариантом строения папиллярных микрокарцином является микрофолликулярно-солидный вариант, который ассоциируется с метастазированием, ЭОИ, IV стадий заболевания и не характерен для I стадии. В противоположность этому для фолликулярного варианта строения папиллярных микрокарцином не характерны метастазирование и III стадия

заболевания, а характерна наиболее благоприятная I стадия. Папиллярно-фолликулярный вариант строения ассоциируется с III стадией заболевания.

Из всех клинико-морфологических признаков ПМЦЖ: пол, возраст, размер опухоли, многофокусный, контрлатеральный, ипсилатеральный или унифокальный рост, гистотип, наличие той или иной сочетанной патологии ЦЖ, локализация опухоли наиболее значимыми диагностическим признаком явилось гистологическое строение паренхиматозного компонента. ПМЦЖ с участками микрофолликулярно-солидного строения обладают более агрессивным биологическим поведением – метастатической и инвазивной активностью, принадлежностью к IV стадии заболевания.

Согласно полученным нами результатам, ПМЦЖ микрофолликулярно-солидного строения продемонстрировали морфологические признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации, определяемой как процесс частичной утраты клетками эпителиального фенотипа и повышение экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип [9]. Опухоли с такого рода трансдифференцировкой клеток характеризуются агрессивным клиническим течением с возрастанием инвазивных свойств и метастатической активностью [86].

В нашем материале 25% (7/28) ПМЦЖ микрофолликулярно-солидной гистоструктуры в периферических зонах инвазии имели признаки обособления клеток, и потери клеточной полярности, все они показали выраженную экспрессию виментина и ассоциировались с повышением уровня экспрессии MMP-9, VEGF, снижением уровня экспрессии NIS (см. выше).

Имеются работы, показывающие повышение экспрессии виментина в периферических зонах и метастазах, а также ассоциацию между повышенной экспрессии виментина и такими прогностическими признаками как экстраорганный инвазия, метастазирование в лимфатические узлы и многофокусный рост [41].

Согласно полученных нами данным, ПМЦЖ микрофолликулярно-



соллидного варианта строения с выраженной экспрессией виментина ассоциировались с метастазированием, однако отсутствовала зависимость с такими прогностическими признаками как экстраорганный инвазия и поздние стадии заболевания, что может быть объяснено спецификой ПМЦЖ и недостаточным количеством материала. По-видимому, появление экстраорганный инвазии в микрокарциномах зависит не только от инвазивных свойств и размеров опухолей, но и от их локализации. Так, в нашем материале все пять ПМЦЖ с экстраорганный инвазией, локализуясь на периферии органа, не демонстрировали широкую инвазию и имели средний размер (4-6 мм). В отношении стадий заболевания – три из шести пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы были отнесены к I стадии заболевания, а не к III или IV т. к. были в возрасте до 45 лет.

Утрата экспрессии тканеспецифических маркеров, повышение экспрессии MMP-9 и VEGF являются одними из признаков ЭМТ, которые характерны, согласно нашему исследованию, для ПМЦЖ микрофолликулярно-соллидного строения с выраженной экспрессией виментина. NIS является белком базальнолатеральных мембран, транспортирующим йод из межтканевой жидкости внутрь клетки для синтеза тиреоидных гормонов [148]. Имеются работы, в которых тиреоглобулин, NIS и TTF-1 определяются как маркеры, позволяющие уточнить гистологическую степень дифференцировки опухолей ЩЖ и связь с метастатической и инвазивной активностью ПРЦЖ [по 14, 8]. Согласно полученным нами данным, была установлена связь снижения экспрессии NIS и TTF-1 в ПМЦЖ микрофолликулярно-соллидного строения с выраженной экспрессией виментина.

Одним из ключевых моментов в ЭМТ раков различной локализации и гистологического строения является повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММР) и возрастание ангиогенеза. Обладая протеолитическими свойствами, ММР вызывают деградацию базальных мембран и внеклеточного матрикса, участвуют в

ремодулировании соединительной ткани, десмоплазии, формировании метастатической ниши [73, 111, 152]. Матриксные металлопротеиназы пара- и аутокринным путем стимулируют ангиогенез и образование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [168]. Имеются работы, показывающие корреляцию между повышением экспрессии MMP в ПРЦЖ и их агрессивным биологическим поведением – большими размерами опухоли, наличием метастазов в лимфатические узлы, выраженной интратиреоидной инвазией, инвазией в сосуды, поздними стадиями заболевания [54, 111, 119, 168].

Таким образом, нами рассмотрены некоторые морфологические особенности ЭМТ ПМЦЖ, позволяющие оценить их биологическое поведение для прогноза заболевания.

Несомненными признаками агрессивного биологического поведения микрокарцином являются их инвазивные свойства. В нашем материале все метастазирующие микрокарциномы были инвазивными (35/35), неметастазирующие — в 84% (123/146). Таким образом, отсутствие инвазии ПМЦЖ ассоциируется с отсутствием метастазирования. Все неинвазивные ПМЦЖ были I стадии заболевания. Также метастазирование ассоциируется с экстраорганный инвазией, которая наблюдалась в 51% (18/35) метастазирующих и 21,2% (31/146) неметастазирующих ПМЦЖ. Согласно классификации TNM, папиллярные раки с экстраорганный инвазией относятся к III стадии заболевания (за исключением случаев, когда возраст пациентов был менее 45 лет, и при наличии метастазов в боковые шейные лимфатические узлы или отдаленных метастазов).

В зависимости от особенностей границы опухоли с окружающими тканями, все ПМЦЖ были подразделены на инкапсулированные, инфильтративные и неинвазивные неинкапсулированные. По данным различных научных источников [136], важным прогностическим морфологическим признаком ПМЦЖ является наличие капсулы. В нашем материале среди инкапсулированных ПМЦЖ не было ни одного случая IV

стадии заболевания, что, возможно, указывает на более благоприятный прогноз этих микрокарцином, однако не выявлено зависимости принадлежности инкапсулированных ПМЦЖ к I либо III стадиям заболевания, не выявлена также связь с отсутствием метастазирования. Инкапсулированные ПМЦЖ были характерны для опухолей наименьшего размера (1-3 мм), что, по-видимому, объясняется принадлежностью инкапсулированных ПМЦЖ в наиболее ранним формам раков. Среди инкапсулированных ПМЦЖ не было ни одного случая наиболее инвазивных (см. описание выше) трабекулярно-солидных форм.

Среди неинкапсулированных неинвазивных ПМЦЖ не было метастазирующих форм. Все неинкапсулированные неинвазивные ПМЦЖ были I стадии заболевания, для них характерен фолликулярный вариант строения.

Метастазирование и IV стадия заболевания характерны для инфильтративных ПМЦЖ. Все ПМЦЖ микрофолликулярно-солидного строения были инфильтративными. Также для инфильтративных ПМЦЖ не характерны наименьшие размеры, наименее инвазивный фолликулярный вариант строения. Полученные данные еще раз показывают взаимосвязь между микрофолликулярно-солидным вариантом строения, инвазивными свойствами и метастазированием, а также взаимосвязь между фолликулярным вариантом строения, отсутствием инвазии, отсутствием метастазирования.

Десмоплазия ПМЦЖ. Определено значение десмоплазии в оценке инвазии и метастазирования ПМЦЖ. Согласно данным литературы, десмопластическая реакция стромы может служить индикатором инвазивного характера и метастатической активности раков ЦЖ [97, 66]. Так, наличие BRAF-мутаций коррелирует с десмоплазией ПМЦЖ, BRAF-мутации, в свою очередь, характерны для микрокарцином агрессивного биологического поведения — с инвазией и метастазированием [134, 155]. Neumeier L.A. и соавт. [120] определяют, что папиллярные

микрокарциномы, имеющие 4 фактора риска – BRAF-мутации, фиброзирование, поверхностную локализацию и многофокусный рост, – следует относить к группе микрокарцином с высоким агрессивным потенциалом. Пациенты этой группы, составляющие 5% от общего числа больных ПМЦЖ, нуждаются в более тщательной лечебной тактике для предотвращения осложнений. Таким образом, в ПМЦЖ наличие десмоплазии является фактором неблагоприятного прогноза. ПМЦЖ без десмоплазии, как показателя отсутствия инвазии, О. Корек и соавт. [97] относит к «интраэпителиальной неоплазии ЦЖ».

Результаты нашего исследования показали, что в ПМЦЖ стромальная реакция сопровождает раковую инвазию. Выявлено, что десмоплазия ассоциируется с наличием инвазии. Во всех исследованных случаях в зонах опухолевой инвазии наблюдалась десмоплазия. Также выявлено, что экстраорганный инвазия ПМЦЖ ассоциируется с выраженной десмоплазией. Отсутствие десмоплазии ассоциируется с экстраорганный инвазией. При рассмотрении неинвазивных ПМЦЖ выявлено, что в большинстве случаев они были без десмоплазии – 57,8% (11/19), либо со слабой ее степенью – 31,5% (6/19). Неинвазивные микрокарциномы были либо хорошо инкапсулированными (16 из 19), в них капсула отграничивала опухоль, либо с выраженной десмоплазией – две микрокарциномы диаметром 3 и 4 мм, располагающиеся в рубце, с обызвествлением, наличием четкой капсулы. То есть такого рода изменения можно назвать процессом замещения опухоли рубцовой тканью, встречающиеся в опухолях различного гистогенеза и могут служить диагностическими критериями благоприятного прогноза [45].

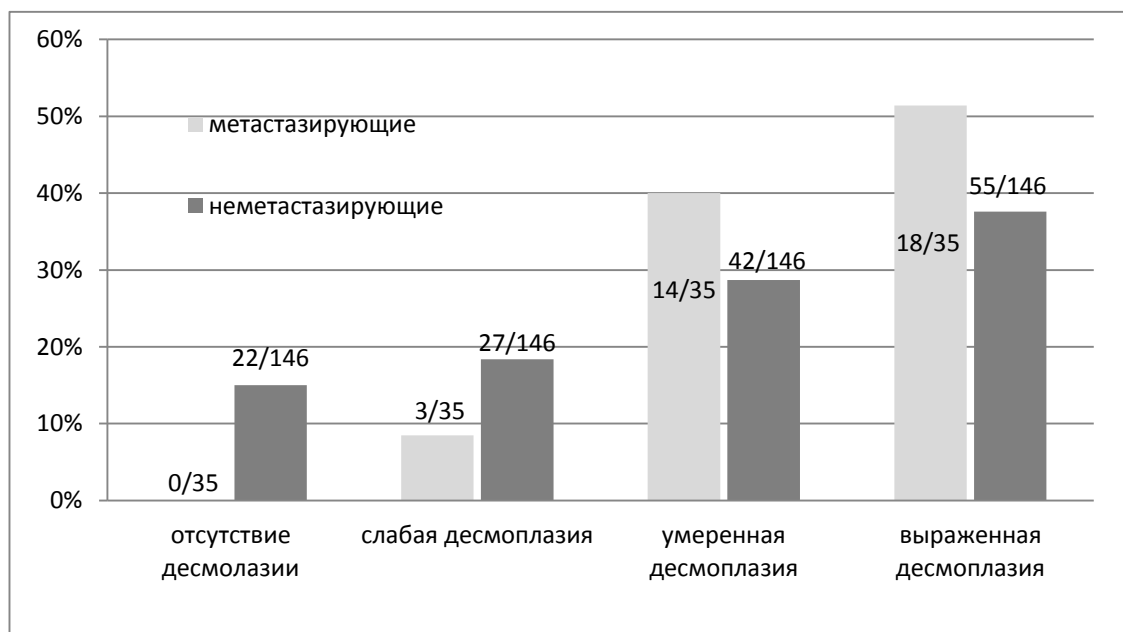


Рис.4.1. Распределение метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ по степени десмоплазии

Согласно полученным нами результатам, во всех метастазирующих ПМЦЖ присутствовала десмопластическая реакция стромы. Известно, что предпосылкой к метастазированию опухолей является формирование так называемой «метастатической ниши» [25], в составе которой важными составляющими являются активированные миофибробласты, вновь образованные сосуды и соединительнотканная основа. При распределении ПМЦЖ по степени десмоплазии на слабую, умеренную и выраженную достоверно значимых различий между метастазирующими и неметастазирующими ПМЦЖ не выявлено, однако ПМЦЖ без десмоплазии были неметастазирующими, со слабой десмоплазией метастазировали в 10% случаев, а с умеренной и выраженной — в 25,0% и 24,6% соответственно, что указывает на тенденцию роста частоты метастазирования при возрастании степени десмоплазии.

По данным литературы, неблагоприятными прогностическим клинικο-морфологическими признаками ПМЦЖ являются: мужской пол и возраст более 45 лет [63, 109, 161]. Согласно полученным нами результатам, не было

выявлено достоверно значимой зависимости наличия каждого из этих признаков и развитием десмоплазии. Для мультифокальных ПМЦЖ характерна выраженная десмоплазия и не характерна слабая ее степень. При рассмотрении унифокальных ПМЦЖ размерами 1-3 мм, 4-6 мм, 7-9 мм, установлено, что отсутствие десмоплазии ассоциируется с наименьшими размерами микрокарцином. Десмоплазия в ПМЦЖ размерами 1-3мм присутствовала лишь в 62,5% (10/16). Известно, что трофика наименьших опухолей (до 1-2 мм) происходит через межклеточную жидкость, и такие опухоли не нуждаются в собственном соединительнотканном каркасе и автономной васкуляризации [19]. В микрокарциномах большего размера (4-6 мм) десмоплазия присутствовала в 92,7% (51/55) и в 47,2% микрокарцином этого размера десмоплазия была выраженной.

При рассмотрении гистологических вариантов ПМЦЖ выявлено, что для исключительно папиллярного гистотипа характерна умеренная десмоплазия и не характерна выраженная. Это объясняется тем, что микрокарциномы этого варианта строения часто были представлены кистозными формами, строма хорошо развита была лишь в сосочках, отсутствовали солидные, микрофолликулярные участки и диффузное фиброзирование, сопровождающее инвазию. Для папиллярного варианта строения не характерно также отсутствие десмоплазии, что объясняется наличием стромы в истинных сосочках. Фолликулярный вариант строения ПМЦЖ характеризуется отсутствием десмоплазии, для него не характерна выраженная ее степень. Так, папиллярные микрокарциномы, имеющие фолликулярное строение, не образовывали участки инвазии с диффузным фиброзированием. То есть было показано, что фолликулярный гистотип, характеризующийся наименьшей агрессивностью (ассоциируется с отсутствием инвазии и метастазирования), обладает менее выраженной десмоплазией. Эти результаты согласуются с литературными данными, указывающими на то, что десмоплазия определяет агрессивный потенциал микрокарцином [97]. Для папиллярно-фолликулярного гистотипа не

характерно отсутствие десмоплазии, что объясняется полиморфизмом гистоархитектоники микрокарцином в участках десмоплазии и инвазии. В этих участках папиллярный рак может иметь сочетание папиллярных, фолликулярных, микрофолликулярных и диффузных паренхиматозных структур. Для микрофолликулярно-солидного гистотипа характерна выраженная и умеренная десмоплазия, отсутствие микрокарцином со слабой десмоплазией и микрокарцином без десмоплазии. Это объясняется тем, что в участках солидного строения карциномы обладали выраженными инвазивными свойствами и сопровождающим их диффузным фиброзом. Такие структуры представляли из себя заключенные в строму диффузные тяжи и солидные поля раковых клеток.

Для наименее агрессивных ПМЦЖ I стадии заболевания характерно отсутствие десмоплазии, а для III стадии — выраженная десмоплазия. Не было ни одной ПМЦЖ IV стадии со слабой десмоплазией или без нее. ПМЦЖ III и IV стадий характеризуются выраженными инвазивными свойствами — наличием экстраорганной инвазии (T3) и метастазированием (в VI группу л/узлов для III ст. и боковые группы л/узлов для IV стадии), что может сопровождаться десмопластической реакцией стромы.

Зрелость опухолевой стромы. Имеются работы, устанавливающие значение зрелости опухолевой стромы для прогноза заболевания. Реактивные изменения стромы в виде фиброза, отека, накопления гликозаминогликанов, появления миофибробластов, оцениваются как факторы, способствующие росту опухоли. Литические ферменты, которые продуцируются клетками стромы, играют роль в перестройке ткани и канцерогенезе, создают условия, способствующие инвазии [25]. Tuxhorn J. и соавторы [151], изучая опухоли предстательной железы, отмечают, что степень зрелости стромы может являться дополнительным прогностическим и диагностическим маркером. В опухолях ЩЖ также показано, что при малигнизации наблюдается ухудшение качества созревания соединительной ткани [39].

Результаты нашего исследования показали наличие взаимосвязи между присутствием в ПМЦЖ исключительно незрелой стромы и наличием таких неблагоприятных прогностических признаков как метастазирование, экстраорганный инвазия, III стадия заболевания. С IV стадией заболевания ассоциируется присутствие смешанной с преобладанием молодой стромы.

Все неинвазивные ПМЦЖ имели исключительно зрелую строму. Соответственно с присутствием инвазии ассоциируется смешанная или молодая строма микрокарцином, с отсутствием инвазии — исключительно зрелая строма. В более старых центральных участках микрокарцином или в стенках хорошо сформированных опухолевых капсул присутствовала зрелая и дистрофически измененная строма — с гиалинозом и петрификацией. Экстраорганный инвазия ассоциируется с исключительно незрелой стромой. Таким образом, показано, что инвазия сопровождается реактивными изменениями стромы в виде фиброзирования, отека, базофилии соединительной ткани, появления рыхло-волокнистой соединительной ткани с беспорядочно расположенными волокнами, изменением состава коллагенов в виде снижения экспрессией коллагена I типа, появления молодого интерстициального коллагена III типа, патологического для нормальной стромы ЦЖ коллагена IV типа; нарушения качества созревания фибробластов в виде появления незрелых и молодых фибробластов.

Не выявлено достоверно значимой зависимости между присутствием исключительно зрелой либо смешанной стромы и метастазированием, однако прослежена тенденция омоложения стромы в метастазирующих ПМЦЖ и преобладание зрелой стромы в неметастазирующих (рис. 4.2). Показана также взаимосвязь между I стадией заболевания и присутствием исключительно зрелой либо смешанной зрелой стромы.



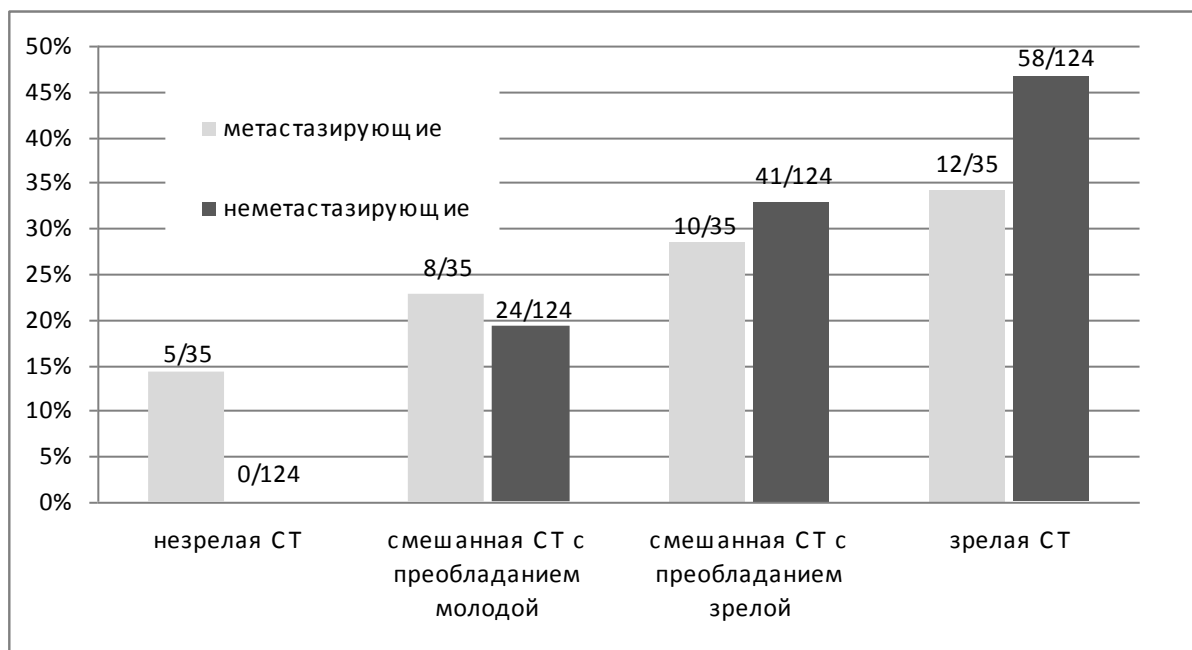


Рис. 4.2. Распределение метастазирующих и неметастазирующих ПМЦЖ с учетом зрелости стромы

Рассматривая гистологические варианты строения ПМЦЖ, выявлено что их наиболее агрессивный микрофолликулярно-солидный вариант строения ассоциируется с присутствием смешанной зрелой стромы, и для них не характерна исключительно зрелая строма. Таким образом, эти высокоинвазивные раки (см. описание выше) сопровождают реактивные изменения стромы. С другой стороны, наименее агрессивные ПМЦЖ — с фолликулярным вариантом строения — ассоциируются с присутствием исключительно зрелой стромы, для них не характерна смешанная строма, как смешанная зрелая, так и смешанная молодая. Отсутствует взаимосвязь между папиллярно-фолликулярным строением ПМЦЖ и стромой какой-либо зрелости. Среди ПМЦЖ с папиллярным вариантом строения отсутствовали раки с исключительно молодой стромой. По-видимому, это объясняется необходимостью формирования в дифференцированных сосочках каркаса из зрелой стромы с сосудистым стержнем.

Прослежена ассоциация между стадиями заболевания и зрелостью стромы ПМЦЖ. Среди ПМЦЖ I стадии не было ни одного случая раков с

исключительно молодой стромой, для микрокарцином этой стадии характерно смешанная зрелая и зрелая строма. Все ПМЦЖ с исключительно молодой стромой были III стадии заболевания. Для ПМЦЖ IV стадии характерна молодая строма и не характерна исключительно зрелая строма.

По некоторым литературным данным, неблагоприятными прогностическим клинико-морфологическими признаками ПМЦЖ являются мужской пол, возраст более 45 лет [109, 161]. В наших исследованиях не было выявлено достоверно значимой зависимости наличия каждого из этих признаков и степени зрелости соединительнотканного компонента ПМЦЖ.

Таким образом, омоложение стромы является неблагоприятным прогностическим критерием. Показана достоверная зависимость между присутствием исключительно молодой стромы и экстраорганный инвазией, метастазированием, III стадией заболевания. Наиболее агрессивный микрофоликулярно-солидный вариант строения ПМЦЖ характеризуется наличием реактивных изменений стромы — смешанной зрелой стромы. Прослежена тенденция омоложения стромы в метастазирующих ПМЦЖ. Наличие исключительно зрелой стромы также является ценным прогностическим признаком: она ассоциируется с I стадией заболевания, фолликулярным вариантом строения, отсутствием инвазии.

В нашем материале микрокарцинома с наиболее агрессивным биологическим поведением — широкоинвазивная, давшая метастазы в 19 лимфатических узлов — имела все стадии созревания соединительной ткани в виде наличия неоформленной отечной, рыхловолокнистой, зрелой грубоволокнистой ткани, гиалиноза, очагово-диффузной петрификации, множественных псаммомных тел, а также иммунной инфильтрации как на периферии, так и в самой опухоли (см. рис. 3.27).

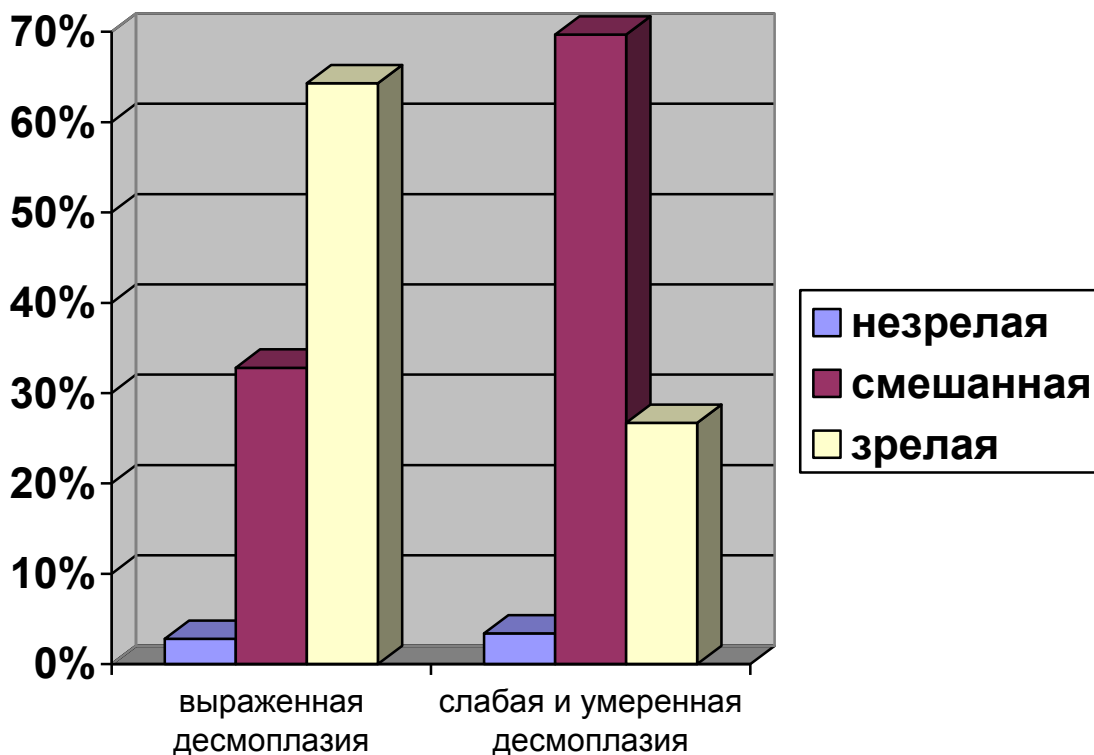


Рис. 4.3. Распределение ПМЦЖ с учетом выраженности десмоплазии и степени зрелости стромы

Прослежена взаимосвязь степени выраженности десмоплазии и зрелости опухолевой стромы. Для ПМЦЖ со смешанной стромой (зрелой с участками молодой) характерна умеренная и слабая десмоплазия. Для ПМЦЖ с исключительно зрелой стромой характерна выраженная степень десмоплазии. Так, в процессе созревания стромы коллагеновые волокна приобретают определенную направленность, десмоплазия становится более выраженной. В дальнейшем формируется грубоволокнистая соединительная ткань, зрелые крупные фибробласты сменяются фиброцитами. В зонах инвазии активированная строма приобретала смешанное строение. Отек и базофилия соединительной ткани, по-видимому, вследствие накопления гликозаминогликанов, могут наблюдаться и среди зрелой грубоволокнистой соединительной ткани — в периферических зонах инвазии и местах прорастания капсулы. В более старых центральных участках микрокарцином

или в стенках хорошо сформированных опухолевых капсул присутствовала зрелая и дистрофически измененная строма — с гиалинозом и петрификацией.

В научной литературе существуют противоречивые сведения о прогностическом значении наличия обызвествления стромы раков ЩЖ и микрокарцином в частности [49, 97, 104]. Ряд авторов выявили ассоциацию наличия петрификации папиллярных микрокарцином с метастазированием в регионарные лимфатические узлы [97, 107]. В нашем исследовании определено, что обызвествление не является показателем агрессивного биологического поведения. Так, не выявлена зависимость присутствия обызвествления опухолей и наличия таких признаков как метастазирование, инвазия в ткань ЩЖ, прорастание капсулы органа, мультифокальный рост, размер микрокарцином. Выявлена слабая зависимость возраста пациентов старше 45 лет и наличия петрификации микрокарцином. Обызвествление присутствует в микрокарциномах с исключительно зрелой стромой и с выраженной степенью десмоплазией; отсутствует в микрокарциномах с незрелой и смешанной с преобладанием молодой стромы и в микрокарциномах со слабой десмоплазией. Таким образом, наличие обызвествления позволяет говорить о том, что оно является показателем зрелости опухолевой стромы и выраженности десмоплазии.

Характеристика иммунных клеточных реакций. До сих пор нет единого мнения о роли иммунной системы в течении ПРЩЖ и микрокарцином в частности. Согласно полученных нами данным, отсутствует зависимость между инфильтрацией опухолевой стромы и такими прогностическими признаками как: наличие инвазии, экстраорганной инвазии, принадлежность к какой-либо стадии заболевания. Таким образом, можно заключить, что иммунная инфильтрация стромы опухоли не является ценным прогностическим признаком.

В научной литературе имеются противоречивые сведения о прогностическом значении перитуморальной инфильтрации ПМЩЖ [29, 82,

97, 114, 121, 136]. Выявлена взаимосвязь между слабой перитуморальной инфильтрацией и метастазированием, III и IV стадией заболевания. Отсутствие перитуморальной инфильтрации ассоциировалось с I стадией заболевания, отсутствием метастазирования, все ПМЩЖ IV стадии имели перитуморальную инфильтрацию. Выраженная перитуморальная инфильтрация также является благоприятным признаком, демонстрируя достоверно значимую зависимость с отсутствием метастазирования, и принадлежность к I стадии заболевания. Таким образом, полученные данные позволяют говорить о связи опухолевого роста и иммунной реакции. Перитуморальная инфильтрация на ранних этапах формирования ассоциируется с неблагоприятными прогностическими признаками. Состав иммунокомпетентных клеток при слабой перитуморальной инфильтрации представлен преимущественно Т-лимфоцитами в примерно равном соотношении CD8<sup>+</sup> (Т-киллерами) и CD4<sup>+</sup> (Т-хелперами) (в нашем материале 32,2% и 29,5% соответственно). Клеточный состав при выраженной опухоль-зависимой перитуморальной инфильтрации характеризуется тенденцией к увеличению относительного числа Т-лимфоцитов за счет Т-киллеров (в нашем материале с 32,2% при слабой инфильтрации до 47,4% при выраженной) и тенденцией к снижению относительного числа CD4<sup>+</sup> Т-хелперов (с 29,5% при слабой инфильтрации до 26,7% при выраженной). Известны исследования устанавливающие, что увеличение количества в инфильтрате иммунокомпетентными клетками Т-киллеров является фактором благоприятного прогноза в опухолях различной локализации, а в раках яичников благоприятным фактором прогноза является высокое соотношение (более чем в 2 раза) CD8<sup>+</sup> к CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [141].

Васкуляризация. В научной литературе представлены противоречивые сведения о роли оценки васкуляризации в определении агрессивности раков ЩЖ. Имеются многочисленные источники, определяющие ангиогенез как неблагоприятный фактор прогноза. Однако ряд авторов не выявили связи между высоким показателем плотности микроваскуляризации и признаками

плохого прогноза: метастазирования и рецидивирования рака ЩЖ [167]. Akslen и соавт. [46] приходят к заключению, что ангиогенез важен для развития папиллярных раков ЩЖ, но не является прогностическим фактором.

В нашем исследовании средняя плотность микрососудов составила  $120 \pm 33,6$  и достоверно отличалась от средней площади сосудов окружающей опухоль нормальной ткани ЩЖ, которая составила  $42,06 \pm 13,3$ .

По данным отдельных авторов плотность микрососудов в папиллярных раках ЩЖ ассоциируется с более агрессивным инвазивным ростом [35, 106], более частым метастазированием в лимфатические узлы шеи, повышенным риском рецидивирования и меньшим сроком выживания пациентов [62, 106]. В результате нашего исследования не выявлена зависимость между высоким уровнем васкуляризации ПМЩЖ и такими неблагоприятными факторами как поздняя стадия заболевания, метастазирование и экстраорганная инвазия.

При сравнении ПМЩЖ без десмоплазии с микрокарциномами, имеющими десмоплазию, а также между группой ПМЩЖ с исключительно зрелой стромой и микрокарциномами, имеющими смешанную и молодую строму — выявлены достоверно значимые различия по показателю средней плотности микрососудов и выраженности экспрессии VEGF. Высокий уровень васкуляризации и экспрессии VEGF ассоциируется с десмоплазией (фиброзированием) и молодой или смешанной стромой (то есть нарушением качества дозревания стромы с беспорядочным расположением коллагеновых волокон, базофилией, отеком, наличием активных фибробластов).

Некоторые исследователи приходят к выводу, что ангиогенез играет важную роль лишь в развитии РЩЖ, не являясь при этом значимым прогностическим фактором [46, 72]. Так выраженность соединительнотканного каркаса опухоли в значительной степени связана с уровнем кровоснабжения и характером сосудов микроциркуляторного русла. Наше исследование определяет, что высокий уровень васкуляризации ассоциируется с фиброзированием и нарушением качества дозревания

стромы, которые сопровождают инвазию и малигнизацию опухолей ЩЖ [39]. Выявлено также повышение васкуляризации и экспрессии VEGF в зонах инвазии, что подтверждает факт участия ангиогенеза в росте и развитии ПМЩЖ.

Таким образом, в нашем исследовании были проанализированы различные клиничко-морфологические признаки ПМЩЖ и их сочетания с целью формирования критериев прогноза заболевания. К основным критериям вероятного агрессивного клинического течения следует относить: микрофолликулярно-солидный вариант строения, потерю полярности и обособление опухолевых клеток как морфологический критерий ЭМТ, десмоплазию и возрастание ее степени, нарушение качества дозревания стромы. К критериям благоприятного прогноза – исключительно фолликулярный вариант строения, отсутствие десмоплазии, исключительно зрелую строму.

## ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено обобщение и новое решение научно-практической задачи усовершенствования гистологической диагностики микрокарцином, разработки критериев прогнозирования опухолевой прогрессии для формирования групп риска и выбора лечебной тактики больных ПМЦЖ. В работе исследована структура хирургической патологии щитовидной железы в харьковском регионе, определен характер клинического поведения микрокарцином, установлена взаимосвязь между морфологическими признакам ПМЦЖ и клиническим течением заболевания.

В структуре хирургической патологии ЩЖ Харьковского региона за 2005 — 2013 гг. 71,5% составили неопухолевые и 28,5% – опухолевые заболевания, среди которых рак ЩЖ составил 8,26% (957 из 11586) случаев. Микрокарциномы составили 18,9% от злокачественных новообразований ЩЖ и 23,5% от ПРЩЖ.

Установлено, что наиболее ценными прогностическими критериями ПМЦЖ являются гистологический тип строения, экстраорганный инвазия и метастазирование. Микрофолликулярно-солидный тип строения наблюдался в 19,3% случаев и ассоциировался с метастазированием ( $p < 0,0001$ ), экстраорганный инвазией ( $p = 0,02$ ), IV стадией заболевания ( $p = 0,002$ ), и не был характерен для I стадии ( $p = 0,01$ ). В противоположность, для фолликулярного типа строения ПМЦЖ, который наблюдался в 18,7% случаев, характерна I стадия заболевания ( $p = 0,0004$ ) и не характерно метастазирование ( $p = 0,02$ ), III стадия заболевания ( $p = 0,004$ ). Экстраорганный инвазия, определялась в 27,5% микрокарцином и ассоциировалась с метастазированием ( $p = 0,0003$ ). К клинко-морфологическим признакам, присущим исключительно метастазирующим микрокарциномам, относятся сочетания микрофолликулярно-солидного типа с мужским полом или молодым возрастом ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ). Сочетания



признака экстраорганный инвазии с микрофолликулярно-солидным строением или с многофокусным ростом или с молодым возрастом также характерны в подавляющем большинстве случаев для метастазирующих форм заболевания ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,02$  соответственно).

Подтверждена взаимосвязь эпителиально-мезенхимальной трансформации с признаками инвазии и метастазирования в ПМЦЖ. В зонах инвазии и в метастазах выявлено повышение уровня экспрессии виментина ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно), в случаях микрофолликулярно-солидного типа строения — появление участков потери полярности и обособления клеток, снижение экспрессии тканеспецифических маркеров TTF-1 ( $p < 0,001$ ) и NIS ( $p < 0,05$ ), повышение экспрессии MMP-9 ( $p < 0,05$ ) и VEGF ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что десмоплазия и зрелость опухолевой стромы являются значимыми критериями прогноза ПМЦЖ. Отсутствие десмоплазии выявлено в 12,1% случаев, и является благоприятным прогностическим фактором, который ассоциировался с I стадией заболевания ( $p = 0,0008$ ), отсутствием метастазирования ( $p = 0,01$ ) и экстраорганный инвазии ( $p = 0,002$ ). Прослежена тенденция роста частоты метастазирования при возрастании степени десмоплазии (с 0% при отсутствии десмоплазии, 10% при ее слабой степени до 24% и 25% при умеренной и выраженной степенях). Выявлена взаимосвязь между выраженной десмоплазией и наличием признаков экстраорганный инвазии ( $p = 0,0008$ ) и III стадии заболевания ( $p = 0,01$ ). Присутствие незрелой стромы ПМЦЖ является неблагоприятным прогностическим признаком, так как доказано, что наличие этого признака ассоциируется с метастазированием ( $p < 0,0001$ ), экстраорганный инвазией ( $p = 0,0007$ ), III стадией заболевания ( $p = 0,0003$ ). Прослежена тенденция роста частоты метастазирования при снижении степени зрелости стромы ПМЦЖ (с 17,1% при зрелой строме, 19,2% и 25% при смешанной зрелой и смешанной молодой строме соответственно, до 100% при незрелой строме). Присутствие смешанной молодой стромы ассоциировалось с IV стадией заболевания ( $p = 0,03$ ), наличием смешанной зрелой и исключительно зрелой

стромы — с наиболее благоприятной I стадией ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,03$  соответственно).

Определено, что присутствие петрификации, капсулы опухоли, инфильтрации стромы иммунокомпетентными клетками и степень васкуляризации микрокарцином не являются значимыми прогностическими факторами заболевания. Наличие признаков петрификации ПМЦЖ ассоциировались со степенью зрелости стромы и выраженности десмоплазии; инкапсулированные формы характерны для микрокарцином размерами 1-3 мм ( $p < 0,0001$ ); повышение уровня васкуляризации и экспрессии VEGF ассоциировались с инвазией ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно), десмоплазией ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ), нарушением созревания соединительной ткани. В 70,1% случаев ПМЦЖ выявлена перитуморальная инфильтрация иммунокомпетентными клетками (Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами и макрофагами). Определено, что выраженная степень инфильтрации, с преобладанием CD2+ Т-лимфоцитов, CD8+ Т-киллеров, CD68+ макрофагов, выявлен в 15,6% случаев, ассоциировался с благоприятной I стадией заболевания ( $p = 0,005$ ) и отсутствием метастазирования ( $p = 0,02$ ). Тогда как, слабая степень перитуморальной инфильтрации с преобладанием относительного числа CD4+ Т-хелперов и CD20+ В-лимфоцитов, выявлен в 37,5% случаев, ассоциировался с метастазированием ( $p = 0,007$ ), III ( $p = 0,01$ ) и IV стадиями заболевания ( $p = 0,01$ ).

Определено, что морфологическими критериями благоприятного прогноза ПМЦЖ являются фолликулярный тип строения ПМЦЖ, солитарный рост, отсутствие десмоплазии, наличие смешанной зрелой и исключительно зрелой стромы, отсутствие и выраженная перитуморальная инфильтрация иммунокомпетентными клетками. Показано, что к признакам вероятного агрессивного клинического поведения ПМЦЖ можно отнести микрофолликулярно-солидный тип строения, наличие обособления и потери полярности опухолевых клеток, и также иммуногистохимические признаки ЭМТ (снижение экспрессии NIS, TTF-1 и повышение экспрессии виментина,

ММР-9, VEGF), экстраорганный инвазию, многофокусный рост, выраженную десмоплазию, присутствие исключительно незрелой или смешанной молодой стромы, слабую перитуморальную инфильтрацию опухоли иммунокомпетентными клетками. Не выявлена взаимосвязь между полом, возрастом, размерами микрокарцином, характером сочетанной тиреопатологии, локализацией опухоли, папиллярным и смешанным папиллярно-фолликулярным строением и такими признаками агрессивного клинического течения как метастазирование, экстраорганный инвазия, I или IV стадия заболевания.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учет установленных морфологических признаков вероятного агрессивного клинического поведения ПМЦЖ и благоприятного прогноза заболевания позволят дифференцировано подходить к лечению пациентов. К неблагоприятным прогностическим критериям следует относить микрофолликулярно-солидный тип строения и наличие участков обособления и потери полярности опухолевых клеток — признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации, которые выявляются при рутинном морфологическом исследовании и подтверждаются иммуногистохимическими методами (снижение экспрессии NIS, TTF-1 и повышение экспрессии виментина, ММР-9, VEGF).

Врачам-патоморфологам следует учитывать особенности строения не только паренхиматозного, но и стромального компонента ПМЦЖ. Во время исследования стромы микрокарцином следует обращать внимание на наличие и выраженность десмоплазии, на степень зрелости стромы, перитуморальной инфильтрации. Неблагоприятными морфологическими признаками являются выраженная десмоплазия и незрелая строма ПМЦЖ с признаками ее отека, базофилии, присутствия рыхлых беспорядочно-расположенных соединительнотканых волокон.

Размер опухоли, сочетанная тиреопатология, наличие капсулы, обызвествление, иммунная инфильтрация опухолевой стромы, плотность микрососудов не являются значимыми прогностическими признаками, а могут служить показателями роста и развития микрокарцином.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветіс'ян І.Л. Папілярна мікрокарцинома щитовидної залози після аварії на Чорнобильській АЕС: патоморфологічна характеристика: автореф. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.01 "Патологічна анатомія" / І.Л. Аветіс'ян.– Київ. – 1997. – 17 с.
2. Александрова А.Ю. Реорганизация актинового цитоскелета, лежащая в основе движения клеток: автореф. на соискание науч. степени док. биолог. наук: спец. 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» / А.Ю. Александрова. – Москва. – 2011г. – 60 с.
3. Афанасьєва Н. Морфологічні показання до проведення радіойодтерапії тироїдної мікрокарциноми / Н. Афанасьєва, О. В. Мужичук, О. А. Радченко // Український радіологічний журнал. – 2011. – Vol. 19. – Р. 48–53.
4. Бич Т.А. Сравнительная характеристика экспрессии некоторых адгезивных молекул при дифференцированных и недифференцированных раках щитовидной железы: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.15, 14.00.14. «Патологическая анатомия», «Онкология» / Т.А. Бич. – Минск. – 2009. – 24 с.
5. Богданова Т.І. Рак щитовидної залози в Україні після Чорнобильської катастрофи / Т.І. Богданова, Д. Зурнаджи, Ш. Ямасіта // «Світ медицини та біології». – 2008. – № 2. – С.17-19.
6. Божок Ю.М. Клетки, экспрессирующие детерминанты цитокератина 17, в злокачественных и доброкачественных новообразованиях щитовидной железы человека / Ю.М. Божок, А.В. Зелинская, В.В. Васько // Экспериментальная онкология. – 1994. – Т. 16, №2. – С. 154-158.
7. Бондаренко О.О. Особливості експресії галектину-3 у фолікулярних пухлинах щитовидної залози / О. О. Бондаренко // Світ медицини та біології. – 2008. – №2. – С.14-17.

8. Бондаренко О.О. Діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин щитовидної залози: імуноморфологічні аспекти: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.н.: спец. 14.03.02 — «Патологічна анатомія» / О.О.Бондаренко. - Харків. – 2011. – 20 с.
9. Василенко И.В. Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения / И. В. Василенко, Р. Б. Кондратюк, А. Г. Кудряшов [и др.] // Клиническая онкология. – 2012. – №5. – С. 163-167.
10. Волошин Н.А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза (обзор литературы и собственных исследований). / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева // “Журн. АМН України”. - 2005, т. 11, № 2. – С. 223-237.
11. Гулак Л.О. Захворюваність населення України на злоякісні новоутворення - результати 21-річного моніторингу (1976-1996). / Л.О.Гулак, З.П. Федоренко, Є.Л. Горох [та ін.] // Український національний канцер-реєстр. – Київ, 2004. – 37 с.
12. Гульчій М.В. Рак щитоподібної залози у поєднанні з іншою тиреоїдною патологією: особливості клініки, діагностики та лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.14, 14.01.03 “Ендокринологія”, “Хирургія” / М. В. Гульчій. Київ. – 2008. – 36 с.
13. Житняк, И. Ю. Межклеточные взаимодействия и локомоторная активность трансформированных эпителиоцитов: автореф. на соискание уч. степени канд. биолог. наук: спец. 14.01.12 «Онкология» / И.Ю. Житняк. – Москва. – 2011г. – 20с.
14. Зелінська Г.В. Йодпероксидаза та цитокератин № 17 в доопераційній діагностиці папілярного раку щитовидної залози та визначенні резистентності його метастазів до радіойоду: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 14.01.14 - «Онкологія» / Г.В. Зелінська. – Київ. – 2007. – 18 с.

15. Иванцов А. О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А. О. Иванцов, Д. Е. Мацко // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, N 4. – С. 33–56.
16. Иммуногистохимические методы: Руководство / Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck.: ДАКО. / Пер. с англ. под ред. Г.А. Франка и П.Г.Малькова. – М., 2011. – 224 с.
17. Клипса Адриан. Клинико-морфологические аспекты «скрытого» и раннего рака щитовидной железы: автореф. на соискание науч. степени док. мед. наук: спец. 14.00.14. «Онкология и радиотерапия» / А. Клипса. – Кишнев. – 2008 г. – 38с.
18. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных сотрудников. – 2-е изд. испр. - М. ФИЗМАТЛИТ, 2012. – 816 с.
19. Коган Е.А. Морфологическая характеристика, морфогенез и гистогенез опухолей. Патологическая анатомия: Курс лекций / Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 1998, – С. 247-262.
20. Кондратьева Т.Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т.Т. Кондратьева, А.И. Павловская, Е.А. Врублевская // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, №1. – С. 23-25.
21. Кротевич М.С. Морфологічні різновиди папілярного раку щитоподібної залози та прогноз хвороби: автореф. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.02.03. “Патологічна анатомія” / М.С. Кротевич. - Київ. - 2013. - 20с.
22. Ланцов Д.С. Морфология и пролиферативная активность микрокарциномы щитовидной железы: автореф. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.15 “Патологическая анатомия» / Д.С. Ланцов. – Москва. – 2007. – 19 с.
23. Ларін О.С. Використання класифікації лімфатичних вузлів ший Американського об'єднаного комітету з раку (American Joint Committee on Cancer) для топічного опису метастазів злоякісних пухлин локалізованих на ший / О.С.Ларін, С.М. Черенько, В.О. Паламарчук, В.Г.

- Хоперія // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. - Київ, 2012. – 4 с.
24. Матящук С. И. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы / С. И. Матящук, Е. В. Эпштейн // Нов. Мед. и Фармац. – 2007. – Т. 224, № 17. – С. 24-26.
25. Осинский С.П. Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия. Факторы стромального микроокружения / С. П. Осинский // Здоров'я України. – 2013. – Т.3, № 28. – С. 36-39.
26. Павлова Т.В. Клинико-морфологические аспекты рака щитовидной железы / Т.В. Павлова, И.А. Павлов // Научные ведомости Белгородского Государственного университета. – 2011. – № 13, Т. 4. – С. 33-40.
27. Петров С. Б. Строма раковой опухоли (морфогенез и функциональная морфология): автореф. на соискание науч. степени док. мед. наук: спец. 14.00.15. «Патологическая анатомия» / С.Б. Петров. - Москва. - 1989г., 20с.
28. Петров С.В. Семнадцатилетний опыт повседневной молекулярной диагностики рака. Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии. / С.В. Петров, Д.Э. Цыплаков, Р.Н. Кулагин и др. // Бюллетень СО РАМН. – Т. 31, № 2. – 2011. – С. 75–80.
29. Поліщук Л.З. Молекули адгезії та їх значення при розвитку злоякісних пухлин / Л.З. Поліщук, О.Д. Рябцева, Н.Ю. Лук'янова, В.Ф. Чехун // Онкологія. – 2011. – Т.13. – №1. – С. 44-51.
30. Портянко А.С. Морфологические особенности иммунных реакций в щитовидной железе при папиллярном раке у детей и подростков: автореф. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия», 14.00.14 «Онкология» / А.С. Портянко. – Минск. – 2003. – 20 с.
31. Румянцева У.В. Клинико-генетические аспекты спорадического немедулярного рака щитовидной железы / У. В. Румянцева, П. О.



- Румянцев, А. А. Ильин // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2006. – №1. – Т. 2. – С. 44-57.
32. Семенов Д. Ю. Использование галектина-3 в диагностике рака ЩЖ / Д. Ю. Семенов, К. М. Пожариский, М. Е. Борискова и соавт. // Вопросы Онкологии. – 2008. – Т. 54, №3. – С. 321-323.
33. Семкина Г.В. Терминологические и классификационные аспекты бетестовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы / Г. В. Семкина, Ф. М. Абдулхабирова, В. А. Смирнова, В. Э. Ванушко // Клиническая и экспериментальная тиреология. - 2012. – № 4. – Т. 8. – С. 20-25.
34. Серов В.В., А. Б. Шехтер. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). - Москва: Медицина. – 1981. – 312с.
35. Спринджук М.В. Ангиогенез злокачественных опухолей щитовидной железы и яичников. Возможности цифровой обработки микроскопических изображений / М.В. Спринджук, Ю.Е. Демидчик, В.А. Ковалев [и др.] // ARS Medica. – Т. 1, № 21. – 2010. – С. 9 – 24.
36. Спринджук М.В. Опыт пилотного исследования патоморфологии лимфатических капилляров папиллярного рака щитовидной железы по данным обработки изображений, окрашенных маркером D2-40 / М.В. Спринджук, А.П. Кончиц // Клиническая медицина. – №3. – 2011. – С. 48-53.
37. Трошина Е.А. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е.А. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А. [та ін.] // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – № 2. – Т. 2. – 2006. – С. 33-45.
38. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2004–2013 [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/>

39. Хазієв В.В. Особливості експресії колагенів у вузлових новоутвореннях щитоподібної залози / В.В. Хазієв // Проблеми ендокринної патології. – №2. – 2013. – С. 39-45
40. Хмельницький О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. – СПб: СОТИС, 2002. – 288с.
41. Хоперія В. Г. Роль епітеліально-мезенхімальної трансформації у процесі інвазії папілярного раку щитоподібної залози / В. Г. Хоперія. // Журн. НАМН України. – 2011. – т. 17, № 4. – С. 402–405.
42. Чернухина Д.Ю. Роль галектина-3, НВМЕ-1 и цитокератина-19 в иммуногистохимической диагностике папиллярного рака щитовидной железы. / Д.Ю. Чернухина, А.С. Прилуцкий // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 5, 45. - 2012. - С. 42-56.
43. 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.
44. Эпштейн Е. В., Матящук С. И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство. Изд 2-е. – К.: “КВІЦ”, 2004. – 382 с.
45. Яковцова І.І. (1995). Серозні пухлини яєчників (клініко-морфологічне дослідження): автореф. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.00.01 «Патологічна анатомія» / І.І. Яковцова. - Харків. - 1995. - 38с.
46. Akslen LA. Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance / L.A.Akslen, V.A. Livolsi // Hum. Pathol. – 2000. – Vol. 31. – P. 439-42.
47. 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.

48. Ashok R. TNM Classification of Thyroid Carcinoma / R. Ashok // *World J. Surg.* – 2007. – Vol. 31. – P. 879 – 887.
49. Bai Y. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma / Y. Bai, G. Zhou, M. Nakamura [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2009. – 22, № 7. – P. 887-894.
50. 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.
51. Beasley N.J. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer / N.J. Beasley, J. Lee, S. Eski [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2002. – Vol. 128, № 7. – P. 825-8.
52. Bernet V. Approach to the Patient with Incidental Papillary Microcarcinoma / V. Bernet // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 8. – P. 3586–3592.
53. 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.
54. Bialek J. Relaxin Enhances the Collagenolytic Activity and In Vitro Invasiveness by Upregulating Matrix Metalloproteinases in Human Thyroid Carcinoma Cells / J. Bialek, U. Kunanuvat, S. Hombach-Klonisch [et al.] // *Mol. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 9, № 6. – P. 673–87.
55. Brabant G. E-cadherin: a differentiation marker in thyroid malignancies / G. Brabant, C. Hoang-Vu, Y. Cetin [et al.] // *Cancer. Res.* — 1993. — 53. — P. 4987-4993.
56. Buley I. D. Expression of intermediate filament proteins in normal and diseased thyroid glands. / K.C. Gatter, A. Heryet, D.Y. Mason // *J. Clin. Pathol.* – 1987. – Vol. 40. – P. 136-142.
57. Bunone G. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features / G. Bunone,

- P. Vigneri, L. Mariani [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 1999. - Vol. 155, № 6. – P. 1967-76.
58. Cancer mortality in Japan, 1958 – 2012; file contents [http://ganjoho.jp/pro/statistics/en/table\\_download.html](http://ganjoho.jp/pro/statistics/en/table_download.html)
59. Cancer statistic in Japan – 2013. [http://ganjoho.jp/pro/statistics/en/backnumber/2013\\_en.html](http://ganjoho.jp/pro/statistics/en/backnumber/2013_en.html)
60. Cappelli C. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience / C. Cappelli, M. Castellano, M. Braga // *J. Surg. Oncol.* – 2007. – № 95. – P. 555–60.
61. Castro M.R. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake / M. R. Castro, E. R. Bergert, J. R. Goellner [et. al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 5627–5632.
62. Cheong H. Microvessel and Lymphatic Vessel Density and VEGFR-3 Expression of Papillary Thyroid Carcinoma with Comparative Analysis of Clinicopathological Characteristics / Harin Cheong, Hanna Kang, Hyung Kyung Kim [et al.] // *The Korean Journal of Pathology.* – 2010. – Vol. 44. – P. 243-51.
63. 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.
64. Chow S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma — clinical features and outcome / S. M. Chow, J. K. Chan, S. C. Law [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2003. – 29, № 5. – P. 446–449.
65. 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.

66. 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.
67. Colonna M. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000) / M. Colonna, A.V. Guizard, C. Schwartz [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2007. – 43 № 5. – P. 891-900.
68. Cooper D. S. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen [ et al.] // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 1167-1214.
69. Cordioli MI. 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.
70. Davies L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 / L. Davies, H. Welch // *Jama*. – 2006. – Vol. 295, № 18. – P. 2164-2167.
71. 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.
72. De la Torre N.G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in thyroid proliferative lesions: relationship to type and tumour behaviour / N.G. De la Torre, I. Buley, H.E. Turner // *Endocr. Relat. Cancer*. - 2006. - Vol. 13, № 3. – P. 931–944.
73. De Wever O. Role of tissue stroma in cancer cell invasion / O. De Wever, M. Mareel // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 200, № 4 . – P. 429-447.
74. Debdas Bose. Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma / Bose Debdas, Ram Narayan Das, Uttara Chatterjee, Uma Banerjee // *Indian. J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2012. – Vol. 33. – P. 107-11.

75. Dvorak H.F. Tumors: wound that do not heal. Similarities between tumor stroma degeneration and wound healing / H.F. Dvorak // *N. Eng. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P.1650-1659.
76. Fassina A. Thyroid cancer in children and adolescents / A. Fassina, M. Rupolo, M. Pelizzo, D. Casara // *Tumori.* – 1994. – Vol. 80. – P. 257- 262.
77. Feng G. Expression and significance of MMP(2) and type IV collagen in gastric Cancer / G. Feng, Y. Tang // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2000. – Vol. 38, №10. – P. 775-777.
78. Fink A. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms / A. Fink, G. Tomlinson, J. Freeman [et al.] // *Mod. Pathol.* – 1996. – Vol. 9. – P. 816-20.
79. 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. Dutenhefner, L.G. Brandão [et al.] // *Head Neck.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 696-701.
80. Gaggioli C. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells / C. Gaggioli, S. Hooper, C. Hidalgo-Carcedo // *Nature cell biology.* – 2007. – V. 9, № 12. – P. 44-53.
81. Gemenjager E. Differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of 264 patients from one institution for up to 25 years / E. Gemenjager, P. U. Heitz, B. Seifert [et al.] // *Swiss Med. Wkly.* – 2001. – 131, № 11. – P. 157–163.
82. Gómez Saez JM. Prevalence and significance of lymphocyte infiltration in papillary carcinoma of the thyroid gland / J.M. Gómez Saez, N. Gómez Arnaiz, M. Sahun de la Vega, R. Soler // *J. An. Med. Interna.* – 1997. – Vol. 14, № 8. – P. 403-5.
83. Hall F.T. Intratumoral lymphatics and lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma / F.T. Hall, J.L. Freeman, S.L. Asa [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129. – P. 716–719.

84. 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.
85. 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.
86. Huber M. A.. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression / M. A. Huber, N.Kraut, H. Beug // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 548-558.
87. Ishiwata T. Tumor angiogenesis as an independent prognostic indicator in human papillary thyroid carcinoma / T. Ishiwata, Y. Iino, H. Takei [et al.] // *Oncol. Rep.*– 1998. – Vol. 5, № 6. – P. 1343-8.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Jortay A. Value of echography and fine needle biopsy for diagnosis of thyroid nodules / A. Jortay, M. Fonteyn, D. Ardichvili // *Acta Chir. Belg.* – 1988. – 88, № 5. – P. 336-345.
92. Kasai N. New subgrouping of small thyroid carcinomas / N. Kasai, A. Sakamoto // *Cancer*. – 1987. – Vol. 60. – P. 1767–1770.
93. Kawachi K. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. K. Kawachi, Y. Matsushita, S. Yonezawa // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31. – P. 428–433.

94. 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.
95. Kitajiri S. The presence of large lymph node metastasis as a prognostic factor of papillary thyroid carcinoma / S. Kitajiri, H. Hiraumi, T. Hirose [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2003. – Vol. 30, №2. – P. 169–174.
96. Koperek O. Molecular characterization of the desmoplastic tumor stroma in medullary thyroid carcinoma / O. Koperek, C. Scheuba, C. Puri [et al.] // J. Oncol. – 2007. – Vol. 31, № 1. – 59-67.
97. 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.
98. 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.
99. Krzeslak A. Galectin-3 as a multifunctional protein / A. Krzeslak, A. Lipinska // Cell. Mol. Biol. Lett. – 2004. – Vol. 9. – P. 305–328.
100. Lam KY. Cytokeratin expression profiles in thyroid carcinomas / K.Y. Lam, M.C. Lui, C.Y. Lo // Eur. J. Surg. Oncol. – 2001. – Vol. 27, № 7. – P. 631-5.
101. Lee J. Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in Korean patients. / J. Lee, Y. Rhee, S. Lee [et al] // Endocr. J. - 2006. – Vol. 53. – P. 627-32.
102. 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.
103. Lee X. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma / X. Lee, M. Gao, Y. Ji [et al.] // Ann. Surg. Oncol. - 2009. - Vol. 16, № 2. - P 240-5.
104. Leenhardt L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French



- thyroid cancer committee / L. Leenhardt, P. Grosclaude, C. Challine // *Thyroid*. - 2004. - Vol. 14, № 12. - P. 1056-1060.
105. Leonidas H. Duntas. The "rings of fire" and thyroid cancer / H. Duntas Leonidas, C. Doumas // *Hormones*. - 2009. - Vol. 8, № 4. - P. 249-253.
106. Liang Q.C.,. Expression of VEGF-C and angiogenesis, and lymphangiogenesis in papillary thyroid carcinoma / Q.C. Liang, Q.Y. Wei, S.Q. Fan // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. - 2006. - Vol. 31. - P. 414-416.
107. 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.
108. Liotta LA. The microenvironment of the tumour-host interface / L.A. Liotta, E.C. Kohn // *Nature*. - 2001. - Vol. 411. - P. 375-9.
109. Lloyd R, De Lellis R, Heitz P, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. - Lyon, France: IARC Press International Agency for Research on Cancer, 2004. - 320 p.
110. Machens A. Enhancement of lymph node metastasis and distant metastasis of thyroid carcinoma / A. Machens, H. J. Holzhausen, C. Lautenschlager [et al.] // *Cancer*. - 2003. - 98, № 4. - P. 712-719.
111. Maeta H. Protein expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in papillary thyroid carcinomas / H. Maeta, S. Ohgi, T. Terada // *Virchows Arch*. - 2001. - Vol. 438, № 2. - P. 121-8.
112. Mai K.T. Infiltrating papillary thyroid carcinoma: review of 134 cases of papillary carcinoma / K.T. Mai, D.G. Perkins, H.M. Yazdi [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med*. - 1998. - Vol. 122, № 2. - P. 166-171.
113. Man Ki Chung. Correlation of lymphatic vessel density and Vascular endothelial growth factor with nodal Metastasis in papillary thyroid

- microcarcinoma / Man Ki Chung, Joon Ho Kim, Young-Hyeh Ko [et al.] // *Head Neck*. – 2012. – Vol. 34, № 6. – P. 846-51.
114. Matsubayashi S. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland / S. Matsubayashi, K. Kawai, Y. Matsumoto [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80, № 12. – P. 3421-4.
115. Mazzaferri E. L. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer / E. L. Mazzaferri, S. M. Jhiang // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 97. – P. 418–428.
116. Mazzaferri E.L. Management of low-risk differentiated thyroid cancer / E. L. Mazzaferri // *Endocr. Pract.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 498-512.
117. 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.
118. Miettinen M. Keratin subsets in papillary and follicular thyroid lesions: A paraffin section analysis with diagnostic implications / M. Miettinen, A.J. Kovatich, P. Karkkainen // *Virchows Arch.* – 1997. – Vol. 431. – P. 407-13.
119. Nakamura H. Enhanced production and activation of progelatinase A mediated by membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human papillary thyroid carcinomas / H. Nakamura, H. Ueno, K. Yamashita [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 467–73.
120. Niemeier L.A. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma / L.A. Niemeier, A. Kuffner, C.Song // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118 (8). – 2069-77.
121. Noguchi S. Papillary microcarcinoma / S. Noguchi, H. Yamashita, S. Uchino [et al.] // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32, №5. – P. 747-53.
122. Ozata M. The Relationship Between Lymphocytic Infiltration in the Thyroid Gland and Tumor Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma / M. Ozata, A.

- Aksu, Y. Narin [et al] / Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. – 1999. – Vol. 3. – P. 113-117.
123. 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.
124. Pakdaman M. Incidence and histopathological behavior of papillary microcarcinomas: Study of 429 cases. / M. Pakdaman, L. Rochon, O. Gologan [et al] // Otolaryngology Head and Neck Surgery. – 2008. – Vol. 139, № 5. – P. 718-722.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Pisello F. Total thyroidectomy of choice in papillary microcarcinoma / F. Pisello, G. Geraci, C. Sciumè [et al.] // Giornale di Chirurgia. – 2007. – Vol. 28. – P. 13–19.
129. Prasad M.L. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for differential diagnosis of thyroid tumors / M.L. Prasad, N.S. Pellegata, Y. Huang [et al.] // Mod. Pathol. – 2005. – Vol. 18. – P. 48-57.
130. Rahbari R. Thyroid cancer gender disparity / R. Rahbari, L. Zhang, E. Kebebew // Future Oncol. – 2010. – Vol. 6, № 11. – P. 1771–1779.
131. Randolph G. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. – Philadelphia: Elsvier Sunders, 2013 – 702.

132. Recardo V. Papillary Thyroid Microcarcinoma: How Deal With This Epidemic? / V. Recardo // *Endocrinology & Metabolism International Journal*. – 2015. – Vol. 1. – P. 1-2.
133. 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.
134. Renu K. Virk. BRAF<sup>V600E</sup> mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype–phenotype correlation. / K. Renu Virk, L. Alison, Van Dyke [et al.] // *Modern Pathology*. – 2013. – Vol. 26. - P. 62–70.
135. 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.
136. Roti E. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients / E. Roti, R. Rossi, G. Trastorini [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – 91, № 6. – P. 2171-2178.
137. 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.
138. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis / J.E. Rundhaug // *J. Cell. Mol. Med.* - 2005. - Vol. 9. - P. 267-285.
139. Sainio A. Extracellular Matrix Macromolecules in Tumour Microenvironment with Special Reference to Desmoplastic Reaction and the Role of Matrix Proteoglycans and Hyaluronan / A. Sainio., H. Järveläinen // *J. Carcinogene Mutagene.* – 2013. – Vol. 2. – P. 30-37.
140. Sam M. Wiseman. Anaplastic Thyroid Cancer Evolved From Papillary Carcinoma. Demonstration of Anaplastic Transformation by Means of the Inter–Simple Sequence Repeat Polymerase Chain Reaction / S.M. Wiseman; T.

- R. Loree; L. Wesley [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2003. – Vol. 129, № 1. – P. 96-100.
141. Sato E. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cells ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer / E.Sato, S.H. Olson, J. Ahn [et.al] // PNAS. – 2005. – Vol. 102 (51). – P. 18538-43.
142. Scheumman G. F. Clinical significance of E-cadherin as a prognostic marker in thyroid carcinomas / G. F. Scheumman, C. Hoang-Vu, Y. Cetin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – Vol. 80. – P. 2168-2172.
143. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. // Natl. Cancer Inst., 2013. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/results\\_merged/sect\\_26\\_thyroid.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/sect_26_thyroid.pdf)
144. 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.
145. Shook D. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development / D. Shook, R. Keller // Mech. Dev. – 2003. – 120. – P. 1351-1383.
146. Son 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.
147. Spires J.R. Anaplastic thyroid carcinoma: association with differentiated thyroid cancer / J. R. Spires, M.R. Schwartz, R.H. Miller // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1988. – Vol. 114. - P. 40-44.
148. Sugino K. Papillary microcarcinoma of the thyroid / K. Sugino, K. Ito, O. Ozaki [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 1998. – 21, № 7. – P. 445–448.
149. 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.

150. Tronko M.D. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics / M. D. Tronko, T. I. Bogdanova, I. V. Komissarenko // *Cancer*. - 1999. - Vol. 86. - P. 149–156.
151. Tuxhorn J. A. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling / J.A. Tuxhorn, E. A. Gustavo, J.S. Megan [et al] // *Clinical Cancer Research*. - 2002. - Vol. 8, № 9. - P 2912-23.
152. Van Lint P. «Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation» / L. P. Van, C. Libert // *J. Leukoc. Biol.* - 2014. - Vol. 82, № 6. - P. 1375–81.
153. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D. [et al.] *Essentials of Glycobiology*. 2nd edition // New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. – 420 p.
154. 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.
155. Vasko V. Gene expression and functional evidence of epithelial-tj-mesenchymal transition in papillary thyroid carcinoma invasion. / V. Vasko, A. V. Espinosa, W.Scouten [et al.] // *PNAS*. - 2007. - Vol. 104, № 8. - P. 2803-2808.
156. Volante M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach / M. Volante, P. Collini, Y. Nikiforov [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol.31. - 1256–1264
157. 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.

158. Wang Shasha. Differential expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter protein in thyroid cancer and adjacent normal and nodular goiter tissues / S. Wang, J. Liang, Y. Lin, R. Yao // *Oncol. Lett.* – 2013.– Vol. 5, № 1. - P. 368–372.
159. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure? Review / L. Wartofsky // *Hormones.* – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 103-108.
160. Williams E. D. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness / E. D. Williams, A. Abrosimov, T. Bogdanova [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90, № 11. – P. 2219–2224.
161. Witt R. L. Prognostic factors in mortality and morbidity in patients with differentiated thyroid cancer / R. L. Witt, A. M. McNamara // *Ear Nose Throat J.* – 2002. – Vol. 81, № 12. – P. 856–863.
162. 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.
163. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications / M. Xing // *Endocr. Rev.* – 2007. – Vol. 28, № 7. – P. 742-62.
164. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma: the promise of better risk management / M. Xing // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 801–803.
165. Yagi Y. The localization of cytoskeletal proteins and thyroglobulin in thyroid microcarcinoma in comparison with clinically manifested thyroid carcinoma / Y. Yagi, S. Yagi, T. Saku // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56, № 8. – P. 1967-71.
166. 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.
167. Yao R. Gender differences in thyroid cancer. / R. Yao, C. Chiu, S. Strugnell [et al] // *Expert Review of Endocrinology and Metabolism.* – 2011. – Vol. 6, N 2. – P. 215 – 243.

168. Yeh M.W. Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2/gelatinase / M.W. Yeh, J. P. Rougier, J. W. Park [et al.] // *A. Endocr. Relat. Cancer.* - 2006. - Vol. 13. - P. 1173–83.
169. Yoo F. Characteristics of Incidentally Discovered Thyroid Cancer / F. Yoo, I. Chaikhoutdinov, M. Ron [et al.] // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 139, № 11. – P. 1181-1186.
170. Young J. P. Diagnostic Value of Galectin-3, HBME-1, Cytokeratin 19, High Molecular Weight Cytokeratin, Cyclin D1 and p27kip1 in the Differential Diagnosis of Thyroid Nodules. / Joo Park Young, Soo Heon Kwak, Dong Chul Kim [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 621–628.
171. 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.
172. 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.
173. 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/>
174. Zhang P. J. TTF-1 expression in ovarian and uterine epithelial neoplasia and its potential significance, an immunohistochemical assessment with multiple monoclonal antibodies and different secondary detection systems / P.J. Zhang, H.G.Gao, T.L. Pasha [et al.] // *International Journal of Gynecological Pathology.* - 2009. - Vol. 28, № 1. - P. 10-8.
175. Zhiyana L. Loss of cellular polarity/cohesiveness in the invasive front of papillary throid carcinoma, a novel predictor for lymph node metastasis; possible morphologic indicator of epithelial mesenchymal transition / L. Zhiyana, K. Kennichi, B. Yanhua [et al.] // *J. Clin. Pathol.* - 2011. - Vol. 64. - P. 325-329.



176. Zhu X. Diagnostic significance of CK19, Ret, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma / X.Zhu, T. Sun, H. Lu [et al.] // J. Clin. Pathol. — 2010. — Vol. 63, № 9. — P. 786-789.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П. 1

### Локализация ПМЦЖ I группы исследования

Метастазирующие унифокальные – 21 (60%)	Правая доля – 14 (40%)		ВП – 4 (11,5%)	
			С <sup>1/3</sup> – 6 (17%)	
			НП – 4 (11,5%)	
	Левая доля – 5 (14,3%)		ВП – 2 (5,7%)	
			С <sup>1/3</sup> – 2 (5,7%)	
			НП – 1 (2,8%)	
Перешеек – 2 (5,7%)				
Пирамидальная доля – 0 (0%)				
Метастазирующие мультифокальные – 14 (40%)	Ипсилатерально – 6 (17%)	Левая доля – 2 (5,7%)	ВП, НП - 2 (5,7%)	
		Правая доля – 4 (11,3%)	ВП, ВП – 1 (2,8%)	
			ВП, С <sup>1/3</sup> – 1 (2,8%) НП, С <sup>1/3</sup> – 1 (2,8%)	
			ВП, С <sup>1/3</sup> , С <sup>1/3</sup> - 1 (2,8%)	
	Контралатерально – 8 (23%)	Левая доля (2мм) + перешеек (6мм) – 1 (2,8%)		С <sup>1/3</sup> – 1 (2,8%)
		Обе доли (правая + левая доли) – 6 (17%)		С <sup>1/3</sup> + ВП – 1 (2,8%) НП + НП - 1 (2,8%)
				ВП, НП + НП - 1 (2,8%) НП + ВП, НП – 1 (2,8%) С <sup>1/3</sup> + ВП, С <sup>1/3</sup> - 1 (2,8%)
				ВП, С <sup>1/3</sup> , НП + С <sup>1/3</sup> - 1 (2,8%)
Обе доли + перешеек – 1 (2,8%)		10 очагов: в правой доле + перешееке + С <sup>1/3</sup> левой доли		

Примечание: % - процент от ПМЦЖ соответствующей группы исследования (т.е. % от 35 метастазирующих ПМЦЖ и % от 146 неметастазирующих ПМЦЖ). ВП – верхний полюс доли ЩЖ, НП – нижний полюс доли ЩЖ, С<sup>1/3</sup> - средняя треть доли ЩЖ

Таблица П. 2

## Локализация ПМЦЖ II группы исследования

Неметастазирующие унифокальные – 104 (71%)	Правая доля – 53 (36%)		ВП – 14 (9,5%) С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> – 31 (21%) НП – 8 (5,5%)
	Левая доля – 48 (33%)		ВП – 12 (8%) С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> – 27 (18,5%) НП – 9 (6,5%)
	Перешеек – 2 (1,3%)		-
	Пирамидальная доля (5мм) – 1 (0,7%)		-
Неметастазирующие мультифокальные – 42 (29%)	Ипсилатерально – 18 (12,3%)	Правая доля – 10 (7%)	ВП, ВП – 3 (2%) ВП, НП – 4 (3%) НП, НП – 1 (0,7%) С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> , С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> - 2 (1,3%)
		Левая доля – 6 (4%)	ВП, НП – 2 (1,3%) С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> , С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> - 2 (1,3%) С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> , НП - 2 (1,3%)
		Перешеек – 2 (1,3%)	-
	Контрлатерально – 24 (16,7%)	Левая доля (9мм) + перешеек (5мм) – 1 (0,7%)	ВП – 1 (0,7%)
		Правая доля(3мм, 7мм) + перешеек (6мм) – 1 (0,7%)	НП – 1 (0,7%)
		Обе доли (правая + левая доли) – 21 (14,6%)	ВП + ВП – 1 (0,7%) С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> + ВП - 1 (0,7%) С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> + НП - 4 (3%) С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> + С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> - 6 (4%) НП + С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> - 1 (0,7%)
			ВП, НП + НП – 1 (0,7%) ВП, С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> , + ВП – 1 (0,7%) ВП + С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> , С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> - 2 (1,3%) НП + ВП, НП – 2 (1,3%)
			ВП, С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> , НП + С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> - 1 (0,7%) ВП, ВП, НП + С <sup>1</sup> / <sub>3</sub> - 1 (0,7%)

		Обе доли + перешеек – 1 (0,7%)	НП + ВП, НП – 1 (0,7%)
--	--	-----------------------------------	------------------------

Таблица П. 3

### Особенности метастазирования унифокальных ПМЦЖ

Доля	Полюс	Удаленные группы л/узлов	Метастазы в лимфатические узлы
Правая	ВП	VI(6)+ II,III,IV(16)+ IIIл(3)	в 6 из 6 л/у VI группы; в 13 из 16 л/у правого яремного коллектора
		VI(1)+IIIл(6)+IIIп(5)	в 1 из 1 л/у VI группы
		VI(3)+III,IVп	в 3 из 3 л/у VI группы
		VI(8) + III,IVп(5) + III,IVл(8)	в 1 из 8 л/у VI группы (предгортанный), 1 из 5 л/у C <sup>1/3</sup> и H <sup>1/3</sup> правого яремного коллектора
	C <sup>1/3</sup>	претир+III,IVп+VI	в 1 из 1 л/у, претиреоидный
		III,IVп+VI(4)	в 1 из 7 л/у C <sup>1/3</sup> и H <sup>1/3</sup> правого яремного коллектора, 1 из 4 л/у VI группы
		VI(4)+ III,IVп(7)	в 1 из 4 л/у VI группы
		VI(2)+ III,IVп(6)	в 1 из 2 л/у VI группы
		VI(4)+ III,IVп(5)	в 1 из 4 л/у VI группы
		VI(6)+ III,IVп(7)	в 3 из 6 л/у VI группы
	НП	VI(7)+ III,IVп(25)	в 4 из 7 л/у VI группы (паратрахеальных)
		VI(3)+ III,IVл(10)	в 1 из 3 л/у VI группы
		VI(4)+ III,IVп(7)	в 2 из 4 л/у VI группы
		VI(3)+ III,IVп(6)	в 1 из 3 л/у VI группы
Перешеек	VI(3)+III,IVп(9)+ III,IVл	в 2 из 3 л/у VI группы; в 3 из 9 л/у C <sup>1/3</sup> правого яремного коллектора	
	VI(4)	в 3 из 4 л/у VI группы	
Левая	ВП	VI(8)+II,III,IVл(18)	в 8 из 8 л/у VI группы, в 5 из 18 л/у левого яремного коллектора
		VI(3)+ III,IV	в 1 из 3 л/у VI группы
	C <sup>1/3</sup>	VI(5)+ III,IVл(19)	в 2 из 5 л/у VI группы
		III,IVл(3)+VI(5)	в 1 из 3 л/у левого яремного коллектора
	НП	VI(2)+ III,IVл(16)	в 2 из 2 л/у VI группы, в 1 из 16 л/у C <sup>1/3</sup> и H <sup>1/3</sup> левого яремного коллектора

Примечание: VI – центральная группа лимфатических узлов шеи, согласно классификации AJCC; II,III,IV – группы лимфатических узлов яремного коллектора (число удаленных лимфатических узлов), л/у – лимфатические узлы. ВП – верхний полюс доли ЩЖ, НП – нижний полюс доли ЩЖ, C<sup>1/3</sup> - средняя треть доли ЩЖ

Таблица П. 4

**Особенности метастазирования мультифокальных ПМЦЖ**

Доля ЩЖ	Локализация ПМЦЖ в доле	Удаленные группы л/узлов	Лимфатические узлы с метастазами
Правая	ВП(7мм)+ВП(2мм)	VI(5)+II,III,IVп(18)	в 2 из 5 л/у VI группы, в 3 из 18 л/у правого яремного коллектора
	ВП(8мм), С <sup>1/3</sup> (5мм), С <sup>1/3</sup> (1мм)	III, IVл (1) + VI + IIа, III,IVп	в л/у С <sup>1/3</sup> и Н <sup>1/3</sup> правого яремного коллектора
	ВП(9мм)+С <sup>1/3</sup> (3мм)	II, III,IVп(12)+VI(2)	в 1 из 12 л/у правого яремного коллектора
	С <sup>1/3</sup> (3мм)+НП(6мм)	претир(1)+III,IVп(12)	в 1 из 1 перитериоидный л/у
Левая	ВП(7мм)+НП(5мм)	II,III,IVл(5)	в 4 из 5 л/у левого яремного коллектора
	ВП(9мм)+НП(3мм)	II,IIIл(6)+IVл(4)+II, III,IVп(4)	в 1 из 6 л/у в <sup>1/3</sup> и с <sup>1/3</sup> левого яремного коллектора
Перешеек (6мм) + левая доля в С <sup>1/3</sup> (2мм)		VI (4) + III, IVп (12) + III, IVл (18)	в 1 из 4 л/у VI группы
Обе доли (правая + левая)	НП(4мм) + НП(8мм)	IIп (5) + III, IVп (23) + IIл (4) + III,IVл (10) + III,IVл (2) + III,IVп (5)	в 2 из 23 л/у С <sup>1/3</sup> и Н <sup>1/3</sup> правого яремного коллектора; в 5 из 5 л/у VI группы справа
	ВП(6мм), НП(8мм) + НП(8мм)	VI(18) + III,IVл (25) + III, IVп (12)	в 5 из 18 л/у VI группы
	ВП(7мм), НП(6мм) + НП(6мм)	III, IVп (3) + III, IVл (14) + VI (8)	в 3 из 8 л/у VI группы
	С <sup>1/3</sup> (9мм)+ВП(3мм)	III,IVп (22)	в 1 из 22 л/у С <sup>1/3</sup> и Н <sup>1/3</sup> правого яремного коллектора
	ВП(9мм), С <sup>1/3</sup> (2мм), НП(4мм) + С <sup>1/3</sup> (7мм)	VI (1) + III, IV п (10) + III,IVл (15)	в 1 из 1 л/у VI группы
	С <sup>1/3</sup> (7мм) + ВП(1мм), С <sup>1/3</sup> (2мм)	VI (6) + III,IVп (15)	в 8 из 15 л/у С <sup>1/3</sup> и Н <sup>1/3</sup> правого яремного коллектора
В правой доле от 1 до 3мм, в перешееке – 8мм, в С <sup>1/3</sup> левой доле 5мм (10 очагов)		VI(7)+IIл(6)+III,IVл (10)+III,IVп(6)	в 7 из 7 л/у VI группы, в 1 из 6 л/у С <sup>1/3</sup> левого яремного коллектора

Примечание: ВП – верхний полюс доли ЩЖ, НП – нижний полюс доли ЩЖ, С<sup>1/3</sup> - средняя треть доли ЩЖ, (число удаленных лимфатических узлов), (...мм) - размер ПМЦЖ, л/у - лимфатические узлы

Таблица П.5

**Сравнительная характеристика ПМЦЖ 1-й и 2-й группы исследования  
по некоторым клинико-морфологическим признакам**

Группы исследова- вания	Всего n (%)	Группа I n (%)	Группа II n (%)	Достоверность, Критерий $\chi^2$
Признаки				
Всего	181	35	146	
Возраст < 45 лет	58 (32%)	16 (45,7%)	42 (28,7%)	$\chi^2=3,72, p=0,053$
≥ 45 лет	123 (68%)	19 (54,2%)	104 (72,2%)	$\chi^2=3,72, p=0,053$
Пол мужчины	22 (12,1%)	7 (20,0%)	15 (10,2 %)	$\chi^2=1,2 p=0,27$
женщины	159 (87,8%)	28 (80,0 %)	131 (89,7%)	$\chi^2=1,2 p=0,27$
Размер 1-3 мм	16 (12,8%)	4 (19,0 %)	12 (11,5%)	$\chi^2=0,88, p=0,34$
4-6 мм	55 (44,0%)	7 (33,0%)	48 (46,0%)	$\chi^2=0,007, p=0,93$
7-9 мм	54 (43,2%)	10 (48,0%)	44 (42,0%)	$\chi^2=0,09, p=0,76$
Многофокусный рост:	56 (31,0%)	14 (40,0%)	42 (28,7%)	$\chi^2=3,65, p=0,055$
контралатеральный	32 (18,0%)	8 (22,8%)	24 (16,4%)	$\chi^2=0,03, p=0,84$
ипсилатеральный	24 (13,0%)	6 (17,1%)	18 (12,3%)	$\chi^2=0,03, p=0,84$
Гистотип:				
-папиллярный	28 (15,4%)	3 (8,5%)	25 (17,1%)	$\chi^2=1,57, p=0,20$
- папиллярно- фолликулярный	84 (46,4%)	15 (42,8%)	69 (47,2%)	$\chi^2=0,54, p=0,46$
- фолликулярный	34 (18,7%)	2 (5,7%)*	32 (21,9%)*	$\chi^2=4,85, p=0,027$
- микрофоллику- лярно-солидный	35 (19,3%)	15 (42,8%)*	20 (13,6%)*	$\chi^2=15,4, p<0,0001$
Наличие инвазии	158 (87,0%)	35 (100%)*	23 (84,2%)*	$\chi^2=4,9, p=0,02$
Экстраорганный инвазия	50 (27,7%)	18 (51,4%)*	31 (21,2%)*	$\chi^2=13,1, p=0,0003$
Сочетанная тиреопатология	107 (59%)	18 (51,4%)	89 (60,9%)	$\chi^2=1,06, p=0,30$
- АИТ	30 (16,5%)	4 (11,%%)	26 (17,8%)	$\chi^2=0,83 p=0,36$
- МУЗ	34 (19%)	6 (17,1%)	28 (19,1%)	$\chi^2=0,07, p=0,78$
- ДТЗ	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,6%)	$\chi^2=0,61, p=0,43$
- аденома	22 (12%)	5 (14,2%)	17 (11,6%)	$\chi^2=0,18, p=0,66$
- аденома + АИТ	2 (1%)	0 (0%)	2 (1,4%)	$\chi^2=0,04, p=0,83$
- АИТ + МУЗ	18 (10%)	3 (8,5%)	15 (10,2%)	$\chi^2=0,09, p=0,76$
Без сочетанной патологии	74 (41%)	17 (48,5%)	57 (39,0%)	$\chi^2=1,06, p=0,30$

Примечание: \* – наличие достоверной связи признака и метастазирования/неметастазирования ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Таблица П. 6

**Частота метастазирования ПМЦЖ с учетом отдельных  
диагностических признаков**

Признак	Частота метастазирования
Пол - ПМЦЖ у мужчин	31,8% (7/22)
- ПМЦЖ у женщин	17,6% (28 /159)
Возраст < 45 лет	27,5% (16/58)
≥ 45 лет	15,5% (19/123)
ПМЦЖ размером	25% (4/16)
1-3 мм (для унифокальных)	
4-6 мм (для унифокальных)	13% (7/55)
7-9 мм (для унифокальных)	18% (10/54)
Мультифокальные ПМЦЖ	25% (14/56)
Унифокальные ПМЦЖ	16,8% (21/125)
ПМЦЖ с экстраорганный инвазией	36,0% (18/50)
Гистотип папиллярного рака	
Папиллярный	10,7% (3/28)
Папиллярно-фолликулярный	17,8% (15/84)
Фолликулярный	5,8% (2/34)
Микрофолликулярно-солидный	42,8% (15/35)
ПМЦЖ с сочетанной тиреопатологией	17% (18/107)
- с АИТ	13% (4/30)
- с МУЗ	17,5% (6/34)
- с АИТ+МУЗ	16,5% (3/18)
- с аденомами	22,7% (5/22)
ПМЦЖ без сочетанной тиреопатологии	23% (17/74)
Локализацией - в правой доле	22% (18/81)
- в левой доле	11,5% (7/61)
- в обеих долях	33,3% (7/29)

Примечание: % (число метастазирующих ПМЦЖ определенного признака от общего числа ПМЦЖ, имеющих тот же признак)

Таблица П.7

**Сравнительная характеристика ПМЩЖ 1-й и 2-й групп исследования  
с учетом сочетания двух диагностических признаков**

Признак \ Группа исследования	Группа I n (%)	Группа II n (%)	Достоверность, критерий $\chi^2$
Всего	35	146	
Микрофолликулярно-солидный гистотип + мужской пол	8 (22,8%)*	0*	$\chi^2=34, p<0,0001$
Микрофолликулярно-солидный гистотип + <45 лет	5 (14,2%)*	0*	$\chi^2=16,4 p<0,0001$
Микрофолликулярно-солидный гистотип + ЭОИ	9 (25,7%)*	4 (2,7%)*	$\chi^2=22,3 p<0,0001$
ЭОИ + <45 лет	5 (14,4%)*	6 (4,1%)*	$\chi^2=5,12, p<0,02$
ЭОИ + многофокусный рост	8 (22,8%)*	12 (8,2%)*	$\chi^2=6,1 p<0,01$
Микрофолликулярно-солидный гистотип + мультифокальный рост	5 (14,2%)	8 (5,4%)	$\chi^2=3,2 p<0,06$
<45 лет + мужской пол	3 (8,5%)	9 (6,1%)	$\chi^2=0,26 p<0,60$

Примечание: \* – наличие достоверной связи сочетания признака и метастазирования/неметастазирования ( $p<0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )



Таблица П.8

**Частота метастазирования ПМЦЖ с учетом сочетания  
двух диагностических признаков**

Признак	Частота метастазирования
Микрофолликулярно-солидный гистотип + мужской пол	100% (8/8)
Микрофолликулярно-солидный гистотип + возраст менее 45 лет	100% (5/5)
Микрофолликулярно-солидный гистотип + экстраорганный инвазия	69,2% (9/13)
Микрофолликулярно-солидный гистотип + мультифокальный рост	38,4% (5/13)
Экстраорганный инвазия + возраст менее 45 лет	45,4% (5 из 11)
Экстраорганный инвазия + многофокусный рост	40,0% (8/20)
Возраст менее 45 лет + мужской пол	25,0% (3/12)

Примечание: % (число метастазирующих ПМЦЖ с сочетанием признаков от общего числа ПМЦЖ с этими признаками)

**Сравнительная характеристика ПМЦЖ с десмоплазией и без десмоплазии с учетом основных клинико-морфологических характеристик**

Признак	Всего, n=181	Десмоплазия		Достоверность, критерий $\chi^2$
		Наличие, n = 159	Отсутствие, n = 22	
Возраст < 45 лет	58	52 (32,7%)	6 (27,2%)	$\chi^2=0,26, p=0,61$
≥ 45 лет	123	107 (67,3%)	16 (72,7%)	$\chi^2=0,26, p=0,61$
Пол М	22	18 (11,3%)	4 (18,1%)	$\chi^2=0,85, p=0,35$
Ж	159	141 (88,6%)	18 (81,8%)	$\chi^2=0,85, p=0,35$
Метастазирующие	35	35 (22,0%)*	0 *	$\chi^2=5,3, p=0,02$
Унифокальные ПМЦЖ	125	108 (67,9%)	17 (77,2%)	$\chi^2=0,76, p=0,38$
Размер ПМЦЖ (для 125-ти унифокальных)				
1-3 мм	16	10 (9,2%)*	6 (35,2%)*	$\chi^2=8,9, p=0,03$
4-6 мм	55	51 (47,2%)	4 (23,5%)	$\chi^2=3,3, p=0,067$
7-9 мм	54	47 (43,5%)	7 (41,1%)	$\chi^2=0,03, p=0,85$
ЭОИ	50	50 (31,4%)*	0*	$\chi^2=9,5, p=0,002$
Отсутствие инвазии	19	8 (5,0%)*	11 (50%)*	$\chi^2=41, p<0.0001$
Гистотип				
– папиллярный	28	28 (17,6%)*	0*	$\chi^2=4,5, p=0,03$
– папиллярно-фолликулярный	84	79 (49,7%)*	5 (22,7%)*	$\chi^2=5,6, p=0,02$
– фолликулярный	34	17 (10,6%)*	17 (77,2%)*	$\chi^2=56, p<0.0001$
– микрофолликулярно-солидный	35	35 (22,0%)*	0*	$\chi^2=6,0, p=0,014$
Стадии				
I	125	103 (64,7%)*	22 (100%)*	$\chi^2=11, p=0,0008$
III	45	45 (28,3%)	0	$\chi^2=8,2, p=0,004$
IV	11	11 (6,9%)	0	$\chi^2=1,6, p=0,2$

Примечание: \* – наличие достоверной связи сочетания признака и десмоплазии/отсутствия десмоплазии ( $p<0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

**Распределение ПМЦЖ по степени десмоплазии с учетом различных  
клинико-морфологических характеристик**

Признак	Всего, n (%)	Десмоплазия			
		Выражен- ная n (%)	Умерен- ная n (%)	Слабая n (%)	Отсут- ствие n (%)
Всего, n (%)	181 (100%)	73 (40,3%)	56 (30,9%)	30 (16,5%)	22 (12,1%)
Возраст < 45 лет	58 (32%)	28 (48,2%)	14 (24,1%)	10 (17,1%)	6 (10,3%)
≥ 45 лет	123 (68%)	45 (36,5%)	42 (34,1%)	20 (16,2%)	16 (13,0%)
Пол М	22 (12,1%)	8 (36,6%)	6 (27,2%)	4 (18,1%)	4 (18,1%)
Ж	159 (87,8%)	65 (40,8%)	50 (31,4%)	26 (16,3%)	18 (11,3%)
Метастазирующие	35 (19,3%)	18 (51,4%)	14 (40,0%)	3 (8,5 %)	0*
Мультифокальные	56	29 (51,7%)*	18 (32,1%)	4 (7,1%)*	5 (8,9%)
Размер ПМЦЖ (для унифокальных)	125 (69,0%)	44 (35,2%)	38 (30,4%)	26 (20,8%)	17 (13,6%)
1-3 мм	16 (12,8%)	4 (25%)	2 (12,5%)	4 (25%)	6 (37,5%)*
4-6 мм	55 (44,0%)	26 (47,2%)*	16 (29,1%)	9 (16,3%)*	4 (7,2%)
7-9 мм	54 (43,2%)	14 (25,9%)	20 (37,0%)*	13 (24,0%)*	7 (12,9%)
ЭОИ	50 (27,7%)	30 (60%)*	15 (30%)	5 (10%)	0*
Неинвазивные	19 (10,4%)	2 (10,5%)*	1 (5,2%)*	6 (31,5%)*	11 (57,8%)*

Продолжение табл. П.10

Признак	Всего, n (%)	Десмоплазия			
		Выражен- ная n (%)	Умерен- ная n (%)	Слабая n (%)	Отсут- ствие n (%)
Гистотип					
– папиллярный	28 (15,4%)	0 (0%)*	20 (71,4%)*	8 (28,6%)	0 (0%)*
– папиллярно- фолликулярный	84 (46,4%)	40 (47,6%)*	26 (31,0%)	13 (15,4%)	5 (6,0%)*
– фолликулярный	34 (18,7%)	3 (8,8%)*	5 (14,7%)	9 (26,4%)	17 (50,0%)*
– микрофоллику- лярно-солидный	35 (19,3%)	30 (85,7%)*	5 (14,3%)*	0 (0%)*	0 (0%)*
Стадии					
I	125 (69,0%)	42 (33,6%)*	36 (28,0%)	25 (20,0%)	22 (17,6%)*
III	45 (24,8%)	25 (55,5%)*	15 (33,3%)	5 (11,1%)	0 (0%)*
IV	11 (6,0%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: \* – наличие достоверной связи (прямой или обратной) между признаком и степенью десмоплазии ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Таблица П.11

**Распределение ПМЦЖ по степени зрелости стромы с учетом различных  
клинико-морфологических характеристик**

Признак	Опухолевая строма			
	Незрелая n (%)	Смешанная молодая n (%)	Смешанная зрелая n (%)	Зрелая n (%)
Всего	5	32	52	70
Возраст < 45 лет, n=52	1 (1,9%)	6 (11,5%)	24 (46,1%)	21 (40,0%)
≥ 45 лет, n=107	4 (3,7%)	26 (24,2%)	28 (26,1%)	49 (45,7%)
Пол М, n=18	1 (5,5%)	3 (16,6%)	4 (22,2%)	10 (55,5%)
Ж, n = 141	4 (2,8%)	29 (20%)	48 (34%)	60 (42,5%)
Метастазирующие, n=35	5 (14,2%)*	8 (22,8%)	10 (28,5%)	12 (34,2%)
Размер ПМЦЖ (для 108-ти унифокальных)				
1-3 мм, n=10	-	1 (10%)	3 (30%)	6 (60%)
4-6 мм, n=51	3 (5,9%)	12 (23,5%)	15 (29,4%)	21 (41,1%)
7-9 мм, n=47	1 (2,1%)	8 (17,0%)	17 (36,1%)	21 (44,6%)
ЭОИ, n=50	5 (10%)*	6 (12 %)	17 (34%)	22 (44%)
Отсутствие инвазии, n=8	-	-	-	8 (100%)
Гистотип				
– папиллярный, n=28	-	7 (25,0%)	9 (32,1%)	12 (42,8%)
–папиллярно- фолликулярный, n=79	3 (3,8 %)	19 (24,0%)	24 (30,3%)	33 (41,7%)
– фолликулярным, n=17	1 (5,8 %)	-	1 (5,8 %)	15 (88,2%)
– микрофолликулярно- солидный, n=35	1 (2,8%)	6 (17,1%)	18 (51,4%)	10 (28,5%)
Стадии I, n=103	0	19 (18,4%)	35 (33,9%)	49 (47,5%)
III, n= 45	5 (11,1%)	8 (17,7%)	13 (28,8%)	19(42,2%)
IV, n=11	0	5 (45,4%)	4 (36,3%)	2 (18,1%)

Примечание: \* – наличие достоверной связи (прямой или обратной) между признаком и степенью десмоплазии ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ ),

% - процент от ПМЦЖ с соответствующим признаком

Таблица П.12

**Распределение ПМЩЖ по наличию обызвествления стромы с  
учетом различных клинико-морфологических характеристик.**

Признак	Всего о	Петрификации		Достоверность, критерий $\chi^2$	
		Наличие n (%)	Отсутствие n (%)		
Всего	159	62	97		
Возраст $\geq 45$ лет	107	48 (77,4%)*	59 (60,8%)*	$\chi^2=4,7$ , p=0,03	
< 45 лет	52	14 (22,5%)*	38 (39,1%)*	$\chi^2=4,7$ , p=0,03	
Метастазирующие	35	17 (27,4%)	18 (18,5%)	$\chi^2=1,7$ , p=0,1	
Унифокальные	108	43 (69,3%)	65 (67,0%)	$\chi^2=0,09$ , p=0,7	
Размер ПМЩЖ (для унифокальных)					
1-3 мм	10	7 (16,2%)*	3 (4,6%)*	$\chi^2=4,1$ , p=0,04	
4-6 мм	51	13 (30,2%)*	38 (58,4%)*	$\chi^2=8$ , p=0,004	
7-9 мм	47	23 (53,4%)	24 (36,9%)	$\chi^2=2,8$ , p=0,09	
ЭОИ	50	19 (30,6%)	31 (31,9%)	$\chi^2=0,03$ , p=0,8	
Наличие инвазии	151	60 (96,7%)	91 (93,8%)	$\chi^2=0,7$ , p=0,4	
Наличие псаммомных тел	38	21 (33,8%)*	17 (17,1%)*	$\chi^2=5,5$ , p=0,02	
Десмо- плазия	Слабая	30	4 (6,4%)*	26 (26,8%)*	$\chi^2=12$ , p=0,005
	Умеренная	56	18 (29,0%)	38 (39,2%)	$\chi^2=3,1$ , p=0,07
	Выраженная	73	44 (70,9%)*	29 (29,9%)*	$\chi^2=19$ , p<0,0001
Молодая и незрелая СТ	5	0	5 (5,1%)	$\chi^2=3,5$ p=0,06	
Зрелая и молодая СТ	Преобладание молодой СТ	32	0*	32 (32,9%)*	$\chi^2=28$ , p<0,0001
	Преобладание зрелой СТ	52	22 (35,4%)	30 (30,9%)	$\chi^2=0,05$ p=0,8
Зрелая СТ	70	42 (67,7%)*	28 (28,8%)*	$\chi^2=18$ p=0,00001	

СТ – соединительная ткань; ЭОИ – экстраорганный инвазия.

**Распределение инкапсулированных, инфильтративных и  
неинкапсулированных неинвазивных ПМЦЖ с учетом основных  
клинико-морфологических характеристик.**

Группы исследования Признак	Инкапсу- лированные n (%)	Инфильтра- тивные n (%)	Неинкапсу- лированные неинвазивные n (%)
Всего, n= 181	28	142	11
Возраст $\geq$ 45 лет, n=123	17 (13,8%)	101 (82,1%)	5 (4,0%)
< 45 лет, n=58	11 (19%)	41 (70,6%)	6 (10,3%)
I группа, n=35	3 (8,6%)	32 (91,4%)*	0
II группа, n= 146	25 (17,1%)	110 (75,3%)	11 (7,5%)*
Унифокальные, n=125	26 (20,8%)	90 (72,0%)	9 (7,2%)
Размер ПМЦЖ (для 125-ти унифокальных)			
1-3 мм , n=16	10 (62,5%)*	4 (25%)*	2 (13%)
4-6 мм , n=55	9 (17%)	43 (78,1%)	3 (5,4%)
7-9 мм , n=54	7 (13%)	43 (79,6%)	4 (7,4%)
Гистотип			
– папиллярный, n=28	7 (25,0%)	20 (71,4%)	1 (3,5%)
–папиллярно- фолликулярный, n=84	16 (19,0%)	65 (77,3%)	3 (3,6%)
– фолликулярный, n=34	6 (17,6%)	21 (61,7%)*	7 (20,6%)*
– микрофолликулярно- солидный , n=35	0	35 (100%)*	-
Стадии I, n=125	20 (16%)	94 (75,2%)	11 (8,8%)*
III, n=45	8 (17,7%)	37 (82,2%)*	0
IV, n=11	0	11 (100%)*	0*

Примечание: \* – наличие достоверной связи (прямой или обратной) между признаком и принадлежности к соответствующей группе (инкапсулированные, инфильтративные, неинкапсулированные неинвазивные) ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )

Таблица П.14

**Процент иммунокомпетентных клеток в перитуморальной инфильтрации слабой, умеренной и выраженной степени**

Степень перитуморальной инфильтрации	Количество клеток (на 100 клеток), M ± m				
	CD2+	CD8+	CD4+	CD20+	CD68+
Выраженная	74,1± 3,7	47,4 ± 4,6	26,7 ± 5,9	9,1± 1,5	14,0± 4,0
умеренная	65,5± 2,7	37,0 ± 4,4	28,5 ± 4,1	11,1± 1,2	9,0± 1,5
слабая	61,7± 4,6	32,2 ± 5,9	29,5 ± 3,6	17,2± 3,3	8,3± 2,1

Примечание: достоверность различия ( $p < 0,05$ ) между показателями групп:

<sup>1</sup> выраженной и умеренной инфильтрации;

<sup>2</sup> выраженной и слабой инфильтрации;

<sup>3</sup> слабой и умеренной инфильтрации.

Таблица П.15

**Взаимосвязь инфильтрации микрокарцином клетками иммунной системы с экстраорганный инвазией**

Признак	ЭОИ		Достоверность Критерий $\chi^2$ ( $\geq 3,842$ )	
	наличие, n = 50	отсутствие, n = 131		
Инфильтрация опухоли	19 (38%)	63 (48%)	$\chi^2=1,48$ , $p=0,2$	
Перитуморальная инфильтрация	Отсутствие, n=54	6 (12%)*	48 (36,6%)*	$\chi^2=10$ , $p=0,001$
	Слабая, n=68	25 (50%)*	43 (32,8%)*	$\chi^2=4,5$ , $p=0,03$
	Умеренная, n=24	7 (14,9%)	17 (12,9%)	$\chi^2=2,06$ , $p=0,15$
	Выраженная, n=35	12 (24%)	23 (17,5%)	$\chi^2=0,96$ , $p=0,32$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между иммуноклеточной реакцией на опухолевый рост и ЭОИ ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$  ( $\chi^2 \geq 3,842$ )



Таблица П. 16

**Зависимость между размерами ПМЩЖ и стадиями заболевания**

Стадия заболевания	Размеры ПМЩЖ		
	1-3мм	4-6мм	7-9 мм
I, n = 90	14 (15,7%)	40 (44,9%)	36 (40,4%)
III, n = 32	2 (6,2%)	12 (37,5%)	18 (56,2%)
Достоверность	$\chi^2=1,79, p=0,18$	$\chi^2=0,46, p=0,5$	$\chi^2=2,5, p=0,1$
I, n = 90	14 (15,7%)	40 (44,9%)	36 (40,4%)
IV, n = 3	0	3 (100%)	0
Достоверность	$\chi^2=0,006, p=0,93$	$\chi^2=3,6, p=0,057$	$\chi^2=1,95, p=0,16$
III, n = 32	2 (6,2%)	12 (37,5%)	18 (56,2%)
IV, n = 3	0	3 (100%)	0
Достоверность	$\chi^2=0,73, p=0,4$	$\chi^2=3,37, p=0,05$	$\chi^2=3,47, p=0,06$
I, n = 90	14 (15,7%)	40 (44,9%)	36 (40,4%)
III, IV, n = 35	2 (5,7%)	15 (42,8%)	18 (51,4%)
Достоверность	$\chi^2=2,1, p=0,14$	$\chi^2=0,02, p=0,87$	$\chi^2=1,34, p=0,24$
III, n = 32	2 (6,2%)	12 (37,5%)	18 (56,2%)
I, IV, n = 93	14 (15,0)	43 (46,7%)	36 (39,1%)
Достоверность	$\chi^2=1,64, p=0,19$	$\chi^2=0,7, p=0,39$	$\chi^2=2,9, p=0,08$
IV, n = 3	0	3 (100%)	0
I, III, n = 122	16 (13,1%)	52 (42,6%)	54 (44,2%)
Достоверность	$\chi^2=0,04, p=0,83$	$\chi^2=3,5, p=0,05$	$\chi^2=2,3, p=0,12$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между размерами ПМЩЖ и стадиями заболевания ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$

Таблица П. 17

**Зависимость между вариантами строения паренхиматозного компонента ПМЦЖ и стадиями заболевания**

Стадия заболевания	Вариант строения ПМЦЖ			
	Папиллярный	Папиллярно-фолликулярный	Фолликулярный	Микрофолликулярно-солидный
I, n = 125 III, n = 45 Достоверность	23 (18,4%) 3 (6,6%) $\chi^2=3,5$ , p=0,06	52 (41,6%)* 29 (64,4%)* $\chi^2=6,9$ , p=0,008	32 (25,6%)* 2 (4,4%)* $\chi^2=9,25$ , p=0,002	18 (14,4%) 11 (24,4%) $\chi^2=2,35$ , p=0,12
I, n = 125 IV, n = 11 Достоверность	23 (18,4%) 2 (18,1%) $\chi^2=0,15$ , p=0,69	52 (41,6%) 3 (27,2%) $\chi^2=0,86$ , p=0,35	32 (25,6%) 0 $\chi^2=2,4$ , p=0,12	18 (14,4%)* 6 (54,5%)* $\chi^2=11$ , p=0,008
III, n = 45 IV, n = 11 Достоверность	3 (6,6%) 2 (18,1%) $\chi^2=0,37$ , p=0,54	29 (64,4%)* 3 (27,2%)* $\chi^2=4,98$ , p=0,02 16 8	2 (4,4%) 0 $\chi^2=0,03$ , p=0,84	11 (24,4%) 6 (54,5%) $\chi^2=3,7$ , p=0,05
I, n=125 III,IV, n=56 Достоверность	23 (18,4%) 5 (8,9%) $\chi^2=2,6$ , p=0,1	52 (41,6%) 32 (57,1%) $\chi^2=3,7$ , p=0,05	32 (25,6%)* 2 (3,5%)* $\chi^2=10$ , p=0,001	18 (14,4%)* 17 (30,3%)* $\chi^2=6,3$ , p=0,01
III, n=45 I, IV, n=136 Достоверность	3 (6,6%) 25 (69,4%) $\chi^2=3,5$ , p=0,05	29 (64,4%)* 55 (40,4%)* $\chi^2=7,8$ , p=0,005	2 (4,4%)* 32 (23,5%)* $\chi^2=8$ , p=0,008	11 (24,4%) 24 (17,6%) $\chi^2=1,0$ , p=0,31
IV, n=11 I, III, n=170 Достоверность	2 (18,1%) 26 (15,2%) $\chi^2=0,1$ , p=0,8	3 (27,2%) 81 (47,6%) $\chi^2=1,7$ , p=0,18	0 34 (20%) $\chi^2=1,55$ , p=0,21	6 (54,5%)* 29 (17%)* $\chi^2=9,3$ , p=0,002

Примечание: \* – наличие достоверной связи между вариантами строения ПМЦЖ и стадиями заболевания ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$

**Зависимость между выраженностью десмоплазии ПМЩЖ  
и стадиями заболевания**

Стадия заболевания	Десмоплазия			
	Выраженная	Умеренная	Слабая	Отсутствие
I, n = 125	42 (33,6%)*	35 (28%)	25 (20%)	22 (17,6%)*
III, n = 45	25 (55,3%)*	15 (33,3%)	5 (8,9%)	0 (0%)*
Достоверность	$\chi^2=6,6, p=0,01$	$\chi^2=0,45, p=0,5$	$\chi^2=1,8, p=0,17$	$\chi^2=7, p=0,005$
I, n = 125	42 (33,6%)	35 (28%)*	25 (20%)	22 (17,6%)
IV, n = 11	6 (54%)	5 (45,5%)*	0	0
	$\chi^2=1,94, p=0,16$	$\chi^2=5,86, p=0,015$	$\chi^2=1,5, p=0,2$	$\chi^2=1,2, p=0,27$
III, n = 45	25 (55,5%)	15 (33,3%)	5 (11,1%)	0
IV, n = 11	6 (54%)	5 (45,5%)	0	0
	$\chi^2=2,7, p=0,09$	$\chi^2=0,16, p=0,68$	$\chi^2=0,33, p=0,56$	
I, n=125	42 (33,6%)*	35 (28%)	25 (20%)	22 (17,6%)*
III,IV, n=56	31 (55,3%)*	20 (35,7%)	5 (8,9%)	0*
Достоверность	$\chi^2=7,6, p=0,005$	$\chi^2=1,08, p=0,29$	$\chi^2=3,4, p=0,06$	$\chi^2=9,6, p=0,002$
III, n=45	25 (55,5%)*	15 (33,3%)	5 (11,1%)	0*
I, IV, n=136	48 (35,2%)*	41 (30,1%)	25 (18,3%)	22 (16,1%)*
Достоверность	$\chi^2=5,7, p=0,016$	$\chi^2=0,16, p=0,68$	$\chi^2=1,3, p=0,25$	$\chi^2=6,8, p=0,009$
IV, n=11	6 (54%)	5 (45,5%)	0	0
I, III, n=170	67 (39,4%)	51 (30%)	30 (17,7%)	22 (12,9%)
Достоверность	$\chi^2=0,98, p=0,32$	$\chi^2=1,16, p=0,28$	$\chi^2=1,22, p=0,26$	$\chi^2=0,63, p=0,42$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между степенью десмоплазии ПМЩЖ и стадиями заболевания ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$

**Зависимость между строением стромы ПМЦЖ  
и стадиями заболевания**

Стадия заболевания	Строма			
	Молодая	Смешанная молодая	Смешанная зрелая	Зрелая
I, n = 103 III, n = 45 Достовер- ность	0* 5 (11,1%)* $\chi^2=8,68,$ $p=0,003$	19 (18,4%) 8 (17,7%) $\chi^2=0,009,$ $p=0,92$	45 (33,6%) 13 (28,8%) $\chi^2=2,8,$ $p=0,09$	39 (47,5%) 19 (42,2%) $\chi^2=0,24,$ $p=0,61$
I, n = 103 IV, n = 11 Достовер- ность	0 0	19 (18,4%)* 5 (45,4%)* $\chi^2=4,36,$ $p=0,03$	45 (33,6%) 4 (36,3%) $\chi^2=0,21,$ $p=0,64$	39 (47,5%) 2 (18,1%) $\chi^2=0,92,$ $p=0,33$
III, n = 45 IV, n = 11 Достовер- ность	5 (11,1%) 0 $\chi^2=0,32,$ $p=0,56$	8 (17,7%) 5 (45,4%) $\chi^2=3,79,$ $p=0,05$	13 (28,8%) 4 (36,3%) $\chi^2=0,23,$ $p=0,62$	19 (42,2%) 2 (18,1%) $\chi^2=1,27,$ $p=0,25$
I, n = 103 III,IV, n = 56 Достовер- ность	0* 5 (8,9%)* $\chi^2=6,3, p=0,009$	19 (18,4%) 13 (23,2%) $\chi^2=0,51, p=0,47$	45 (33,6%)* 7 (12,5%)* $\chi^2=16,0,$ $p=0,00006$	39 (47,5%)* 31 (55,3%)* $\chi^2=4,5,$ $p=0,033$
III, n = 45 I, IV, n = 114 Достовер- ность	5 (11,1%)* 0* $\chi^2=9,68,$ $p=0,0018$	8 (17,7%) 24 (21%) $\chi^2=0,21, p=0,64$	13 (28,8%) 39 (34,2%) $\chi^2=0,41,$ $p=0,51$	19 (42,2%) 51 (44,7%) $\chi^2=0,08,$ $p=0,77$
IV, n = 11 I, III, n = 148 Достовер- ность	0 5 (3,3%) $\chi^2=0,076,$ $p=0,78$	5 (45,4%)* 27 (18,2%)* $\chi^2=4,7,$ $p=0,029$	4 (36,3%) 48 (32,4%) $\chi^2=0,07,$ $p=0,78$	2 (18,1%) 68 (45,9%) $\chi^2=2,1,$ $p=0,14$

Примечание: \* – наличие достоверной связи между степенью зрелости стромы и стадией заболевания ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$

**Зависимость между наличием и степенью инфильтрации ПМЦЖ  
клетками иммунной системы и стадиями заболевания**

Стадия заболевания	Инфильтрация иммунокомпетентными клетками				
	Инфиль- трация опухоли	Перитуморальная инфильтрация			
		Отсутствие	Слабая	Умеренная	Выраженная
I, n = 125 III, n = 45 Достовер- ность	60 (48,0%) 19 (42,2%) $\chi^2=0,4$ , p=0,5	42 (33,8%)* 6 (13,3%)* $\chi^2=6,7$ , p=0,001	38 (30,4%)* 25 (55,5%)* $\chi^2=8,9$ , p=0,002	14 (11%) 8 (17,7%) $\chi^2=1,2$ , p=0,3	31 (24,8%) 6 (13,3%) $\chi^2=2,5$ , p=0,1
I, n = 125 IV, n = 11 Достовер- ность	60 (48,0%) 3 (27,2%) $\chi^2=1,7$ , p=0,2	42 (33,8%) 0 $\chi^2=1,6$ , p=0,2	38 (30,4%)* 8 (72,7%)* $\chi^2=8$ , p=0,004	14 (11%) 2 (18%) $\chi^2=0,4$ , p=0,5	31 (24,8%) 1 (9%) $\chi^2=1,3$ , p=0,2
III, n = 45 IV, n = 11 Достовер- ность	19 (42,2%) 3 (27,2%) $\chi^2=0,8$ , p=0,3	6 (13,3%) 0 $\chi^2=1,6$ , p=0,2	25 (55,5%) 8 (72,7%) $\chi^2=1$ , p=0,2	8 (17,7%) 2 (18%) $\chi^2=0,001$ , p=0,9	6 (13,3%) 1 (9%) $\chi^2=0,1$ , p=0,7
I, n = 125 III,IV, n = 56 Достовер- ность	60 (48,0%) 22 (39,2%) $\chi^2=1,2$ , p=0,2	42 (33,8%)* 6 (10,7%)* $\chi^2=10$ , p=0,001	38 (30,4%)* 33 (59,0%)* $\chi^2=13$ , p=0,0002	14 (11%) 10 (17%) $\chi^2=1,5$ , p=0,2	31 (24,8%)* 4 (7,1%)* $\chi^2=7,7$ , p=0,005
III, n = 45 I, IV, n = 136 Достовер- ность	19 (42,2%) 64 (47%) $\chi^2=0,3$ , p=0,57	6 (13,3%)* 44 (32,3%)* $\chi^2=6,1$ , p=0,01	25 (55,5%)* 47 (34,5%)* $\chi^2=6,2$ , p=0,01	8 (17,7%) 16 (11,7%) $\chi^2=1,06$ , p=0,3	6 (13,3%) 29 (21,3%) $\chi^2=1,3$ , p=0,2
IV, n = 11 I, III, n = 170 Достовер- ность	3 (27,2%) 80 (47%) $\chi^2=1,6$ , p=0,2	0* 54 (31,7%)* $\chi^2=4,0$ , p=0,02	8 (72,7%)* 60 (35,3%)* $\chi^2=6,1$ , p=0,01	2 (18%) 22 (12,9%) $\chi^2=0,2$ , p=0,6	1 (9%) 34 (20%) $\chi^2=0,7$ , p=0,4

Примечание: \* – наличие достоверной связи между инфильтрацией опухоли иммунокомпетентными клетками и стадией заболевания ( $p < 0,05$ ) по критерию  $\chi^2$