

Р. А. Москаленко¹, А. М. Романюк¹, А. В. Резнік¹, А. В. Курочкін², А. М. Піддубний¹, В. А. Лукаш²

Папілярний рак щитоподібної залози з біомінералізацією: клініко-морфологічні особливості

¹Сумський державний університет,

²Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ), гідроксиапатит, дистрофічна кальцифікація.

Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) є найпоширенішою формою злоякісних пухлин цього органа, займаючи близько 70% у структурі захворюваності. Патологічна біомінералізація часто є першою діагностичною ознакою при ультразвуковому дослідженні органа.

Мета роботи – дослідження клініко-морфологічного значення біомінералізації при папілярному раку щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Досліджено 30 зразків ПРЩЗ з ознаками біомінералізації та 30 зразків ПРЩЗ без проявів біомінералізації. Під час дослідження використали гістологічні, гістохімічні методи та сканувальну електронну мікроскопію з рентгеновською дифракцією. Усіх пацієнтів із ПРЩЗ, в яких виявлені ознаки патологічної біомінералізації (30 осіб), об'єднали у I групу – 27 жінок і 3 чоловіки (9:1); середній вік пацієнтів – 56,93±2,18 року. У хворих I групи діагностували різні гістологічні варіанти ПРЩЗ: 22 випадки класичного варіанта, 3 – дифузно-склеротичного, по 2 – фолікулярного та висококлеточного й 1 випадок солідного варіанта ПРЩЗ.

Результати. Пацієнти, які мали ПРЩЗ без ознак мінералізації, ввійшли до II групи: 30 осіб, 24 жінки та 6 чоловіків (4:1). Для I групи встановлено, що максимальний розмір пухлинного вузла в середньому – 1,84±0,13 см, в II групі цей показник становив 1,44±0,09 см ($p<0,07$). Порівнюючи кількість пацієнтів із метастазами в обох групах (7 – I група, 8 – II група) та характеризуючи розміри пухлинних вузлів за умов наявності і відсутності метастазів у хворих (2,09±0,2 см та 1,31±0,17 см), виявили вірогідну різницю між показниками груп ($p<0,02$).

Висновки. Основним мінералом, котрий утворюється внаслідок розвитку патологічної біомінералізації ПРЩЗ при всіх її типах, є гідроксиапатит.

Папиллярный рак щитовидной железы с биоминерализацией: клинико-морфологические особенности

Р. А. Москаленко, А. М. Романюк, А. В. Резник, А. В. Курочкин, А. М. Піддубний, В. А. Лукаш

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространённой формой злокачественных опухолей этого органа, занимая около 70% в структуре заболеваемости. Патологическая биоминерализация часто является первым диагностическим признаком при ультразвуковом исследовании щитовидной железы.

Цель работы – изучение клинико-морфологических особенностей биоминерализации при папиллярном раке щитовидной железы.

Материалы и методы. Исследовано 30 образцов ПРЩЖ с признаками биоминерализации и 30 образцов без биоминерализации. В ходе исследования использовали гистологические, гистохимические методы и сканирующую электронную микроскопию с рентгеновской дифракцией. Все пациенты с ПРЩЖ, у которых обнаружены признаки патологической биоминерализации, были объединены в I группу (30 человек) – 27 женщин и 3 мужчин (9:1). Средний возраст больных – 56,93 ± 2,18 лет. У пациентов I группы диагностировали различные гистологические варианты ПРЩЖ: 22 случая классического варианта, 3 случая диффузно-склеротического, по 2 случая фолликулярного и высококлеточного и 1 случай солідного варианта ПРЩЖ.

Результаты. Пациенты, имевшие ПРЩЖ без признаков минерализации, составляли II группу: 30 человек, 24 женщины и 6 мужчин (4:1). Для I группы установлено, что максимальный размер опухолевого узла в среднем – 1,84±0,13 см, во II группе этот показатель составлял 1,44±0,09 см ($p<0,07$). Сравнивая количество пациентов с метастазами в обеих группах (7 – I группа, 8 – II группа) и характеризуюя размеры опухолевых узлов при условии наличия и отсутствия метастазов у больных (2,09±0,2 см и 1,33±0,17 см), выявили зависимость между показателями исследуемых групп ($p<0,02$).

Выводы. Основным минералом, который образуется вследствие развития патологической биоминерализации ПРЩЖ при всех её типах, является гидроксипапатит.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), гидроксипапатит, дистрофическая кальцификация.

Патология. – 2016. – №1 (36). – С. 29–36

Papillary thyroid carcinoma with biomineralization: clinical and morphological features

R. A. Moskalenko, A. M. Romaniuk, A. V. Rieznik, A. V. Kurochkin, A. M. Pidubnyi, V. A. Lukash

Papillary thyroid cancer (PTCa) is the most common form of malignant tumors of this organ, covering approximately 70% in the structure of morbidity. Pathological biomineralization is often the first diagnostic sign of ultrasound of the thyroid, so the study of its morphological features is the purpose of our paper. A total of 30 PTCa samples with the signs of biomineralization and 30 PTCa samples without biomineralization were studied. The study used histological, histochemical techniques and scanning electron microscopy with X-ray diffraction. All PTCa patients who had the signs of pathological biomineralization were combined in the first group (30 people) – 27 women and 3 men (9:1). The average age of patients of the first group was 56.93±2.18 years old. The patients were diagnosed with different histological PTCa types: 22 cases of classic variant of PTCa, 3 cases of diffuse sclerotic variant, 2 cases of follicular, 2 cases

of tall cell variant, and 1 case of solid variant of PTCa. Patients who had no signs of PTCa mineralization, made up the second group. 30 people – 24 women and 6 men (4:1) – were selected in to the second group. It was found out that in the first group the largest size of tumor site averaged 1.84 ± 0.13 cm, and in the second group the rate was 1.44 ± 0.09 cm ($p < 0.07$). Comparing the number of patients with metastases in both groups (7 – I group, 8 – Group II) and describing the size of tumor nodules, subject to presence of metastases in patients (2.09 ± 0.2 cm and 1.31 ± 0.17 cm), there was significant difference found between indicators of clinical cases of studied groups ($p < 0.02$).

The main mineral that is involved in the development of dystrophic calcification in case of PTCa is hydroxyapatite. The presence of hydroxyapatite is characteristic for all the types of PTCa biomineralization.

Key words: *Thyroid Cancer, Durapatite, Dystrophic Calcinosi.*

Pathologia. 2016; №1 (36): 29–36

Згідно з даними всесвітнього дослідження захворюваності та смертності від злоякісних пухлин GLOBOCAN у 2012 році, виявлено 298 тисяч нових випадків раку щитоподібної залози (РЩЗ), що становило 2,1% від загальної кількості злоякісних пухлин. РЩЗ суттєво частіше зустрічається в жінок, ніж у чоловіків (3:1), займаючи частку 3,5% загальної захворюваності на злоякісні пухлини. Найвищий рівень захворюваності на РЩЗ спостерігається у Північній Америці – 20 на 100 тисяч населення серед жінок і 6,3 на 100 тисяч серед чоловіків [1]. Частка РЩЗ має виразну тенденцію до зростання й в Україні. Цей показник щорічно зростав на 6–7% у період 1989–2013 років, становлячи в останні роки 4,4–5,5 на 100 тисяч населення [2]. Причому відзначені регіональні особливості: наприклад, в Сумській області останні 3 роки спостерігався ріст захворюваності на РЩЗ, котрий сягав у 2014 році 15,1 випадку на 100 тисяч [3]. Папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) є найбільш поширеною формою раків цього органа, посідаючи майже 70% у структурі захворюваності [3,4]. Незважаючи на те, що прогностично ПРЩЗ має сприятливий перебіг, у 5–20% випадків спостерігаються рецидиви, а близько 10% пацієнтів помирають від цієї хвороби [6]. Загальне виживання для більшості хворих залежить від гістологічних особливостей пухлини та багатьох інших предикторів. Одним із таких прогностичних факторів ПРЩЗ є патологічна біомінералізація, котра особливо часто є першим «тривожним дзвоником» при ультразвуковому дослідженні (УЗД) ЩЗ. Саме для ПРЩЗ характерний такий прояв мінералізації, як псамомні тільця (ПТ), що практично використовується для діагностики [7]. Однак клінічне значення кальцифікації залишається невстановленим.

Мета роботи

Дослідження клініко-морфологічного значення біомінералізації при папілярному раку щитоподібної залози.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на біопсійному матеріалі, котрий одержали під час оперативних втручань із приводу ПРЩЗ, що здійснили у Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері (СОКОД). Усі випадки ПРЩЗ обстежили клінічно (УЗД ЩЗ) й морфологічно (серійні зрізи пухлинної тканини) для виявлення патологічної біомінералізації. Дослідили 30 зразків ПРЩЗ з ознаками біомінералізації та 30 зразків ПРЩЗ без біомінералізації. Усіх пацієнтів із ПРЩЗ, у яких виявлені ознаки

патологічної біомінералізації, об'єднали в I групу (30 осіб) – 27 жінок та 3 чоловіки (9:1). Середній вік пацієнтів I групи – $56,93 \pm 2,18$ року. До II групи (30 осіб) – 24 жінки та 6 чоловіків (4:1) увійшли хворі, які мали ПРЩЗ без ознак мінералізації. Середній вік пацієнтів II групи – $52,03 \pm 2,02$ року. Всім хворим виконали тотальну тиреоїдектомію. Хірургічні операції здійснив один зі співавторів – А. В. Курочкін. Гістологічні висновки зробили кваліфіковані патологи А. М. Романюк, В. А. Лукаш, Р. А. Москаленко.

Гістологічний та гістохімічний методи.

Для гістологічного дослідження матеріал ЩЗ фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну протягом 24 годин. Проводку й виготовлення парафінових блоків здійснили за загальноприйнятою методикою. На рогаційному мікротомі Shandon Finnesse 325 (Thermo Scientific) виготовляли парафінові серійні зрізи завтовшки 4–5 мкм, забарвлювали гематоксилін-еозином та алізариновим червоним.

Сканувальна електронна мікроскопія.

Пробопідготовка. Гістологічні зрізи з парафінових блоків препаратів завтовшки 4 мкм розміщували на графітових предметних столиках. Препарати витримували 30 хв у термостаті при температурі 60°C. Після цього парафінові зрізи тричі покривали ксилолом по 5 хв, потім тричі покривали 96% етанолом по 5 хв, споліскували дистильованою водою. Виготовлені препарати досліджували на сканувальному мікроскопі РЕММА 100У з енергодисперсивним рентгенівським спектроскопом (Selmi, Україна).

Статистичний аналіз.

Дані перевірили на нормальний розподіл (НР) за критерієм Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk). Для оцінювання статистичної значущості використали критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney). Довірчі інтервали (0,05, 0,90) оцінені за допомогою скоректованого та прискореного методу параметричного бутстрепа (BCa) [8]. Як параметр використали медіану. Кількість вибірок становила 10000.

Результати та їх обговорення

У пацієнтів I групи гістологічно діагностували різні варіанти ПРЩЗ: 22 випадки класичного варіанта, 3 – дифузно-склеротичного, по 2 – фолікулярного та висококлітинного варіантів та 1 випадок солідного варіанта ПРЩЗ. У групі хворих з явищами мінералізації найбільший розмір пухлини становив $1,84 \pm 0,13$ см, у 7 випадках встановили наявність метастазів у периферичні лімфатичні вузли (*табл. 1*).

Клінічна та морфологічна інформація щодо пацієнтів I серії

№ випадку/стать/вік	Гістологічний тип ПРЩЗ	Тип кальцифікації	Розмір пухлини, см	Наявність метастазів у л/в
1/Ж/75	КвПРЩЗ	ПТ/Км	1,5	ні
2/Ж/52	КвПРЩЗ	Км	1,8	ні
3/Ж/49	ДсПРЩЗ	ПТ	2,1	так
4/Ж/65	КвПРЩЗ	ПТ	1,5	ні
5/Ж/55	КвПРЩЗ	См	1,9	так
6/Ж/48	КвПРЩЗ	ПТ	0,8	ні
7/Ж/66	КвПРЩЗ	ПТ	1,2	ні
8/Ж/75	ВвПРЩЗ	ПТ/Км	2,5	так
9/Ж/70	ВвПРЩЗ	Км/ПТ	1,7	ні
10/Ж/72	КвПРЩЗ	ПТ	1,3	ні
11/Ж/54	КвПРЩЗ	ПТ	1,8	ні
12/Ж/53	КвПРЩЗ	ПТ	2,5	ні
13/Ж/69	КвПРЩЗ	ПТ	2,3	ні
14/Ж/55	КвПРЩЗ	Км	1,7	так
15/Ж/64	КвПРЩЗ	ПТ	2,2	ні
16/Ж/22	КвПРЩЗ	ПТ	2,8	так
17/Ч/47	КвПРЩЗ	ПТ/Км	3,0	ні
18/Ч/63	КвПРЩЗ	ПТ	4,0	ні
19/Ж/54	ФвПРЩЗ	ПТ	0,8	ні
20/Ж/43	КвПРЩЗ	ПТ	1,2	так
21/Ж/38	ДсПРЩЗ	ПТ	2,2	ні
22/Ж/61	СвПРЩЗ	См/Вм	1,5	ні
23/Ж/48	ФвПРЩЗ	ПТ	1,6	ні
24/Ж/47	КвПРЩЗ	ПТ	2,4	так
25/Ж/71	КвПРЩЗ	См/Км	0,9	ні
26/Ж/46	ДсПРЩЗ	ПТ	1,7	ні
27/Ч/63	КвПРЩЗ	ПТ/См	2,2	ні
28/Ж/66	КвПРЩЗ	ПТ/См	1,7	ні
29/Ж/58	КвПРЩЗ	ПТ	1,3	ні
30/Ж/59	КвПРЩЗ	См/Вм	1,2	ні

Примітки: КвПРЩЗ – класичний варіант папілярного раку; ФвПРЩЗ – фолікулярний варіант папілярного раку; ВвПРЩЗ – висококлітинний варіант папілярного раку; ДсПРЩЗ – дифузно-склеротичний варіант папілярного раку; СвПРЩЗ – солідний варіант папілярного раку; ПТ – псамомні тільця; Км – мінералізація капсули; См – стромальна мінералізація; Вм – васкулярна мінералізація.

При макроскопічному дослідженні ПРЩЗ виявлявся у вигляді вузла білувато-жовтуватого кольору, переважно з мультифокальним ростом. Поверхня розрізу пухлин мала дрібнозернисту вибухову поверхню. Вузли, як правило, без капсули мають щільну консистенцію, з ділянками кістозних змін. Розміри пухлин варіювали від 0,8 до 4,0 см. Кальцифікація у ПРЩЗ виявлялася дрібними вогнищами сіро-білої твердої тканини, котра на розрізі кришилася.

Гістологічно класичний варіант ПРЩЗ складався з нижніх сосочків, які галузяться, з багатою судинами фіброзною основою, котра вистелена одним або кількома шарами епітеліальних клітин із різним ступенем диференціювання. У більшості випадків сосочки знаходилися в кістозних порожнинах. Ядра пухлинних клітин погано забарвлюються гематоксиліном, тому мають вигляд оптично порожніх (матово-скляних) овальних структур, формуючи феномен «очей сирітки Енн». У пухлинних клітинах виявляли ядерні борозенки, котрі становили собою базофільні тяжі, що перетинали ядро по найбільшій довжині.

Діагноз фолікулярного варіанта ПРЩЗ встановили у двох випадках у пухлинах фолікулярної будови з інвазивним ростом, за присутності ядерних ознак ПРЩЗ (ядерні борозенки, матово-скляні ядра), ПТ і мінімальної кількості папілярних структур (*рис. 1А*).

У трьох діагностованих випадках дифузно-склеротичного варіанта ПРЩЗ при макроскопічному дослідженні відзначали твердість тканини вузла і схожість її на рубець. При мікроскопічному дослідженні виявили виразний склероз у пухлині та присутність значної кількості ПТ (*рис. 1В*).

Також були відібрані 2 випадки висококлітинного варіанта ПРЩЗ, котрий характеризувався присутністю великої кількості еозинофільних високих клітин (їхня висота перевищувала ширину приблизно в два рази) в пухлинній паренхімі, більшість сосочків побудовані з цих клітин (*рис. 1С*).

Для солідного варіанта ПРЩЗ було характерним переважання полів солідного росту у тканині пухлини, округлі та овальні ядра пухлинних клітин (*рис. 1Д*). Висококлітинний, солідний та фолікулярний варіанти макроскопічно не відрізнялися від класичного варіанта ПРЩЗ.

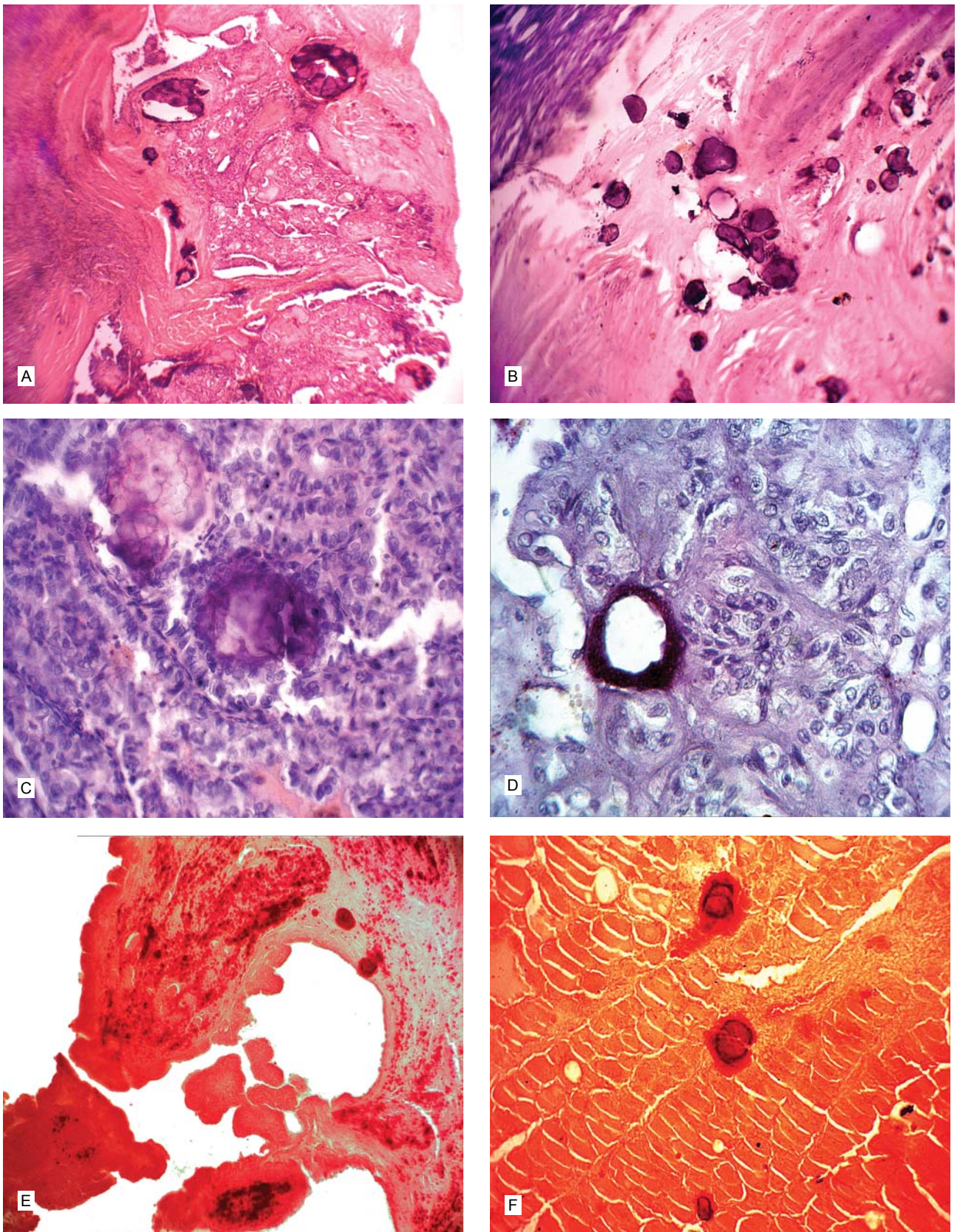


Рис. 1. Папілярний рак ЩЗ із мінералізацією.

Примітки: А – фолікулярний варіант ПРЩЗ зі стромальною кальцифікацією; В – дифузно-склеротичний варіант ПРЩЗ із численними ПТ; С – висококлітинний варіант ПРЩЗ з ПТ; D – солідний варіант ПРЩЗ з кальцифікацією судини; (А–D – забарвлення гематоксилін-еозином); Е – класичний варіант ПРЩЗ зі стромальною кальцифікацією; F – ПТ, котрі локалізовані поза пухлиною. (Е–F – забарвлення алізариновим червоним). Зб. А, В, Е, F x100; С, D x400

Клінічна та морфологічна інформація щодо пацієнтів II серії

№ випадку /стать/вік	Гістологічний тип ПРЩЗ	Розмір пухлини, см	Наявність метастазів у л/в
1/Ж/37	КвПРЩЗ	1,6	ні
2/Ж/65	КвПРЩЗ	1,2	ні
3/Ж/66	ВвПРЩЗ	2,2	ні
4/Ж/51	КвПРЩЗ	0,9	так
5/Ж/68	ФвПРЩЗ	1,2	ні
6/Ж/58	КвПРЩЗ	2,5	ні
7/Ж/53	КвПРЩЗ	1,4	ні
8/Ж/55	КвПРЩЗ	1,8	ні
9/Ж/26	КвПРЩЗ	1,5	ні
10/Ж/61	КвПРЩЗ	1,7	ні
11/Ч/49	КвПРЩЗ	1,2	ні
12/Ч/43	КвПРЩЗ	1,5	ні
13/Ж/59	КвПРЩЗ	0,8	ні
14/Ж/52	ФвПРЩЗ	2,4	ні
15/Ч/54	КвПРЩЗ	1,7	ні
16/Ж/43	ФвПРЩЗ	1,8	ні
17/Ж/43	КвПРЩЗ	2,4	так
18/Ж/54	КвПРЩЗ	1,4	ні
19/Ж/47	КвПРЩЗ	1,0	ні
20/Ж/42	КвПРЩЗ	1,2	так
21/Ж/52	ФвПРЩЗ	1,5	ні
22/Ж/43	ФвПРЩЗ	1,4	ні
23/Ж/64	КвПРЩЗ	1,2	так
24/Ч/65	КвПРЩЗ	1,4	так
25/Ж/52	КвПРЩЗ	0,8	ні
26/Ж/34	КвПРЩЗ	1,4	так
27/Ч/44	КвПРЩЗ	1,2	так
28/Ж/72	КвПРЩЗ	0,8	так
29/Ч/43	КвПРЩЗ	1,4	ні
30/Ж/66	КвПРЩЗ	1,7	ні

Примітки: КвПРЩЗ – класичний варіант папілярного раку; ФвПРЩЗ – фолікулярний варіант папілярного раку; ВвПРЩЗ – висококлітинний варіант папілярного раку; ДсПРЩЗ – дифузно-склеротичний варіант папілярного раку.

дифузний склеротичний варіант ПРЩЗ, усі випадки котрого супроводжувалися відкладенням мінеральної речовини у вигляді ПТ. Це може свідчити про зв'язок між розвитком сполучної тканини у пухлині й відкладенням мінеральних сполук кальцію. Проте вирішення питання, який процес є первинним, а який – вторинним, надалі потребує досліджень [11].

СЕМ із мікроаналізом біомінеральних відкладень ПРЩЗ показує подібний хімічний склад і співвідношення кальцію та фосфору в капсулі й ПТ. Співвідношення Са та Р у капсулі пухлинного вузла й ПТ при ПРЩЗ відповідає мінералу гідроксиапатиту. Присутність гідроксиапатиту є характерною також для інших локалізацій патологічних процесів із проявами дистрофічної кальцифікації, що показано у наших попередніх роботах [12–14].

Отже, розвиток процесів біомінералізації у тканинах ПРЩЗ асоційований із більшими розмірами пухлини. Така сама тенденція – під час порівняння кальцифікованих і некальцифікованих пухлин із верифікованими метастазами в лімфатичні вузли ший: пухлини з біомі-

Патологічна мінералізація тканини ПРЩЗ у досліджуваній групі проявлялась у вигляді ПТ (24 випадки), кальцифікації стромі й капсули пухлини (12 випадків), мінералізації судин (5 випадків).

Морфологічні особливості патологічної мінералізації у тканині ЩЗ описані нами попередньо [9,10]. ПТ мали переважно внутрішньопухлинну локалізацію в стромі сосочків, рідше – в субкапсулярній частині пухлинного вузла (20 випадків). Поза пухлиною ПТ виявили в міжфолікулярній сполучній тканині (у перетинках) (4 випадки), лімфатичних вузлах (3 випадки), контрлатеральних частках ЩЖ (1 випадок).

Більшість пацієнтів II групи мали класичний гістологічний варіант ПРЩЗ (24 особи), інші варіанти представлені 5 випадками фолікулярного варіанта й 1 – висококлітинного варіанта ПРЩЗ. Серед пацієнтів групи ПРЩЗ без ознак мінералізації середній розмір пухлини становив $1,44 \pm 0,09$ см, у 8 випадках виявлені метастази в лімфовузлі (табл. 2).

Патологічна мінералізація при ПРЩЗ представлена сполуками кальцію, що підтверджувалося забарвленням препаратів за допомогою алізаринового червоного (рис. 1Е-Ф) та здійсненням СЕМ із рентгенівським мікроаналізом (SEM/EDX). SEM/EDX виконаний для мінералізованої капсули пухлинного вузла та псамомних тілець. На електронних сканограмах мінералізовані елементи виявлялися як об'єкти біло-сірого кольору з ознаками деструкції у вигляді фрагментації та тріщин (артефактне пошкодження матеріалу під час зрізання зразків). Мінеральний компонент капсули вузла був пов'язаний зі сполучнотканинним компонентом, в одних місцях розшаровуючи волокна, в інших – плавно переходячи в навколишню строму. При СЕМ тканини ПРЩЗ ПТ локалізувалися у стромі пухлинних сосочків, оточуючій сполучній тканині. Виявили, що більшість ПТ мають розміри 40–60 мкм, ритмічну (шарувату) структуру, як правило, залягають в округлих ложах, вірогідно, у просвітах кровоносних і/або лімфатичних судин (рис. 2).

Рентгенівські дифрактограми мінералізованих компонентів капсули й ПТ показують подібний хімічний склад і співвідношення кальцію та фосфору.

Під час дослідження клініко-морфологічного значення біомінералізації при ПРЩЗ не виявили вікової різниці між пацієнтами групи ПРЩЗ з ознаками біомінералізації (I група) та ПРЩЗ без явищ утворення біомінералів (II група). Під час макроскопічного дослідження препаратів I групи визначили, що максимальний розмір пухлинного вузла в середньому становив $1,84 \pm 0,13$ см, а в II групі – $1,44 \pm 0,09$ см ($p < 0,07$). Порівнюючи випадки з метастазами в обох групах (7 – I група, 8 – II група), виявили, що за умов наявності патологічної біомінералізації у хворих розмір пухлини вірогідно більший, ніж при її відсутності. При аналізі випадків ПРЩЗ без метастазування не виявили різниці між розмірами пухлин за наявності (група I) та відсутності (група II) кальцифікатів (рис. 3).

При зіставленні гістологічного типу ПРЩЗ і проявів біомінералізації зробили висновок про відсутність чіткого зв'язку між цими показниками. Виключенням є лише

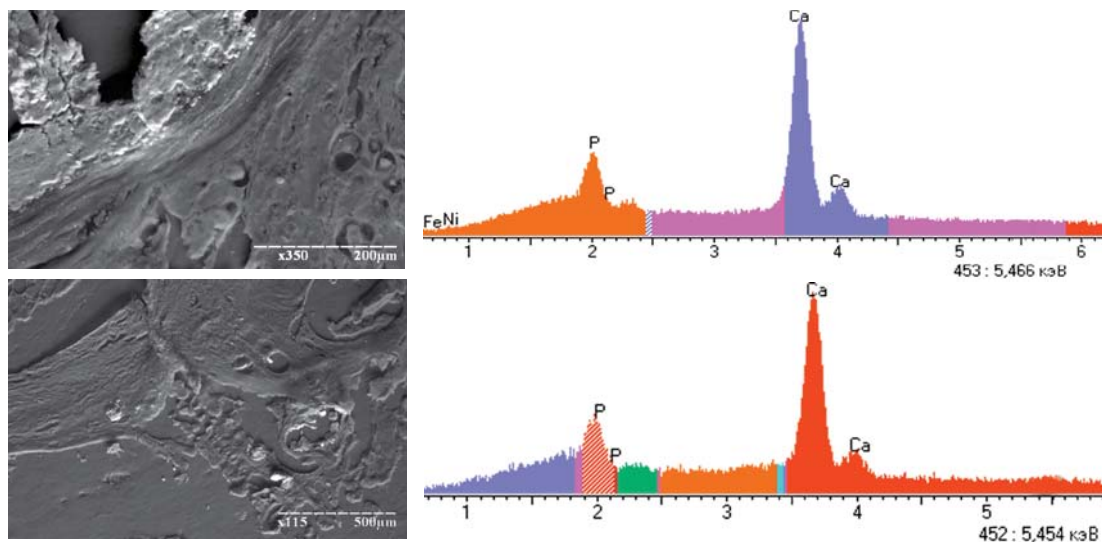


Рис. 2. Сканувальна електронна мікроскопія з рентгенівським мікроаналізом.

Примітки: верхній ряд – капсула пухлини та рентгенівська дифрактограма мінералізованої тканини (5/Ж/55); нижній ряд – ПТ і рентгенівська дифрактограма мінерального компонента (3/Ж/49). Білим хрестиком відзначені точки здійснення мікроаналізу. Збільшення та маркер вказані у правому нижньому куті мікрофотографії.

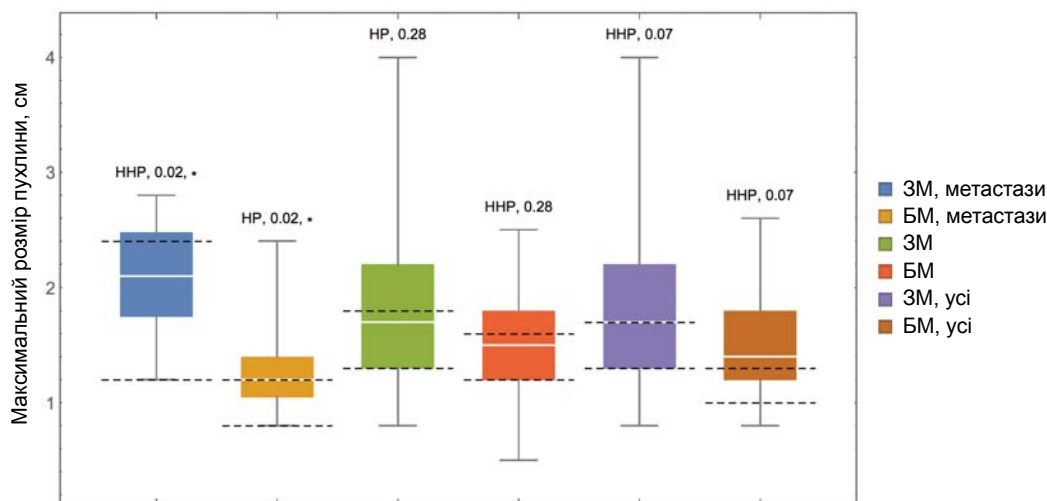


Рис. 3. Порівняння розмірів пухлин ЩЗ I та II груп.

Примітки: 3М, метастази – випадки ПРЩЗ із мінералізацією та метастазами; БМ, метастази – випадки ПРЩЗ із метастазами, але без мінералізації; 3М – випадки ПРЩЗ з мінералізацією, без метастазів; БМ – випадки ПРЩЗ без мінералізації та метастазів; 3М, усі – всі випадки ПРЩЗ I групи (з мінералізацією); БМ, усі – всі випадки ПРЩЗ II групи (без мінералізації); ННР – ненормальний розподіл даних; НР – нормальний розподіл даних; * – статистична значущість менша за 5% ($p < 0,05$); цифри над зразками вказують величини статистичної значущості; біла риска – медіана; горизонтальні пунктирні риски – довірчі інтервали медіани (0,05, 0,90), що отримані за допомогою методу бутстрепу (BCa).

нералізацією мають більші розміри. Більшість випадків ПРЩЗ характеризується млявим перебігом і повільним ростом [4], тому розмір пухлини може слугувати певним хронологічним маркером. Процеси утворення біомінералів сполук кальцію також потребують певного часу для розвитку. Наявність зв'язку між розміром пухлини та біомінералізацією, очевидно, пояснюється тим, що більша за розміром пухлина, як правило, довше існує, а кальцифікація потребує часу для розвитку. Схоже на те, що наявність біомінералізації відтермінує появу метастазів. Отже, думка про біомінералізацію у ЩЗ як активний процес, котрий стримує ріст і поширення пухлинних клітин [11], має певне підтвердження в результатах нашого дослідження.

Висновки

1. Порівнюючи випадки ПРЩЗ з наявністю мета-

стазів, відзначили, що мінералізовані зразки досягають більших розмірів у порівнянні з випадками без проявів кальцифікації. Більшість гістологічних типів ПРЩЗ не виявляють спорідненості до біомінералізації, за винятком дифузно-склеротичного варіанта. Частота виявлення біомінералізації ПРЩЗ у чоловіків нижча, ніж у жінок.

2. Порівнюючи I і II серії зразків ПРЩЗ, не виявлено зв'язку між біомінералізацією та віком пацієнтів. При порівнянні випадків ПРЩЗ без метастазування вірогідної різниці між розмірами пухлин мінералізованих і «немінералізованих» зразків немає.

3. Гідроксиапатит є основним мінералом, котрий утворюється при патологічній біомінералізації ПРЩЗ, що є типовим для проявів дистрофічної кальцифікації в інших органах.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – №5. – E359–E386.
2. Рак в Україні, 2007–2013 [Електронний ресурс] / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох та ін. // Бюлетень Національного канцерреєстру України. – 2006–2013. – Т. 7–13. – Режим доступу: <http://users.i.kiev.ua/~ucr/>.
3. Аналіз захворюваності на злоякісні пухлини щитоподібної залози у Сумській області / А.В. Рєзнік, В.А. Сміянов, С.В. Тарасенко та ін. // *J. Clin. Exp. Med. Res.* – 2015. – Vol. 3. – №4. – С. 609–617.
4. LiVolsi L.A. Papillary thyroid carcinoma: an update / L.A. LiVolsi // *Modern Pathology*. – 2011. – Vol. 24. – P. 1–9.
5. Sherman S.I. Thyroid carcinoma / S.I. Sherman // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361(9356). – №8. – P. 501–11.
6. Lin J.-D. Early Recurrence of Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma Predicts a Worse Outcome / J.-D. Lin, C. Hsueh, T.-C. Chao // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19(10). – P. 1053–1059.
7. Papillary thyroid carcinoma manifested solely as microcalcifications on sonography / J.Y. Kwak, E.-K. Kim, E.J. Son et al. // *Am J Roentgenol*. – 2007. – Vol. 189. – P. 227–31.
8. DiCiccio T.J. Bootstrap confidence intervals / T.J. DiCiccio, B. Efron // *Statistical Science*. – 1996. – Vol. 11(3). – P. 189–228.
9. Морфологічне дослідження щитоподібної залози при захворюваннях, які супроводжуються біомінералізацією / Р.А. Москаленко, А.В. Рєзнік, А.В. Гапченко та ін. // *Вісник біології і медицини*. – 2015. – Вип. 2. – Т. 3(120). – С. 324–331.
10. Ультразвукове ехо біомінералізації щитоподібної залози / А.В. Рєзнік, А.В. Гапченко, В.В. Гапченко та ін. // *J. Clin. Exp. Med. Res.* – 2015. – Vol. 3. – №2. – С. 188–198.
11. Das D.K. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? / D.K. Das // *Diagn Cytopathol*. – 2009. – Vol. 37(7). – P. 534–41.
12. Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of benign prostatic hyperplasia / R. Moskalenko, A. Romanyuk, S. Danilchenko et al. // *Georgian medical news*. – 2013. – Vol. 214(1). – P. 54–61.
13. The mineral component of human cardiovascular deposits: morphological, structural and crystal-chemical characterization / S.N. Danilchenko, V.N. Kuznetsov, A.S. Stanislavov et al. // *Crystal research and technology*. – 2013. – Vol. 48. – №3. – P. 153–62.
14. Rare case of pathological biomineralization of eye tissue / R.A. Moskalenko, A.N. Romanyuk, S.N. Danilchenko et al. // *Čes. a slov. Oftal.* – 2014. – Vol. 70. – №4. – P. 160–163.
2. Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Horokh, Ye. L. (2006–2013) Rak v Ukraini, 2007–2013 [Cancer in Ukraine (from 2007 to 2013)]. *Biuleten Natsionalnoho kantserreiestru Ukrainy*, 7–13. Retrieved from <http://users.i.kiev.ua/~ucr/> [in Ukrainian].
3. Rieznik, A. V., Smiiyanov, V. A., Tarasenko, S. V., et al. (2015) Analiz zakhvoriuvanosti na zloiakisni pukhlyny shchytopodobnoi zalozy u Cums'kii oblasti [Analysis of the incidence of malignant thyroid tumors in Sumy region]. *J. Clin. Exp. Med. Res.*, 3(4), 609–617. [in Ukrainian].
4. LiVolsi, L. A. (2011) Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathology*, 24, S1–S9. doi: 10.1038/modpathol.2010.129.
5. Sherman, S. I. (2003) Thyroid carcinoma. *Lancet.*, 361(9356), 501–11.
6. Lin, J.-D., Hsueh C., & Chao, T.-C. (2009) Early Recurrence of Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma Predicts a Worse Outcome. *Thyroid*, 19(10), 1053–1059. doi:10.1089/thy.2009.0133.
7. Kwak, J. Y., Kim, E.-K., Son, E. J., Kim, M. J., Oh, K. K., Kim, J. Y., & Kim, K. I. (2007) Papillary thyroid carcinoma manifested solely as microcalcifications on sonography. *Am J Roentgenol*, 189, 227–31. doi: 10.2214/AJR.06.0750.
8. DiCiccio, T. J., & Efron, B. (1996) Bootstrap confidence intervals. *Statistical Science.*, 11(3), 189–228.
9. Moskalenko, R. A., Rieznik, A. V., Hapchenko, A. V., Prokofieva, H. H., & Maltseva, A. S. (2015) Morfolohichne doslidzhennia shchytopodobnoi zalozy pry zakhvoriuvanniakh, yaki suprovodzhuiutsia biomineralizatsiieiu [Morphological examination of thyroid diseases accompanied by biomineralization]. *Visnyk biolohii i medytsyny*, 2, 3(120), 324–331. [in Ukrainian].
10. Rieznik, A. V., Gapchenko, A. V., Gapchenko, V. V., Starkiv, M. P., & Moskalenko, R. A. (2015) Ultrasonic echo of thyroid gland biomineralization. *J. Clin. Exp. Med. Res.*, 3(2), 188–198. [in Ukrainian].
11. Das, D. K. (2009) Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagn Cytopathol.*, 37(7), 534–41. doi: 10.1002/dc.21081.
12. Moskalenko, R., Romanyuk, A., Danilchenko, S., Stanislavov, O., Piddubnyi, A., Zakorko, I. M., & Tkach, G. (2013) Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of benign prostatic hyperplasia. *Georgian medical news*, 214(1), 54–61.
13. Danilchenko, S. N., Kuznetsov, V. N., Stanislavov, A. S., Kalinkevich, A. N., Starikov, V. V., Moskalenko, R. A., et al. (2013) The mineral component of human cardiovascular deposits: morphological, structural and crystal-chemical characterization. *Crystal research and technology*, 48(3), 153–62. doi: 10.1002/crat.201200443.
14. Moskalenko, R. A., Romanyuk, A. N., Danilchenko, S. N., Kozinets, N. I., Smeyanov, E. V., Kalinichenko, T. G., & Kuznetsov, V. N. (2014) Rare case of pathological biomineralization of eye tissue. *Čes. a slov. Oftal.*, 70(4), 160–163.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., et al. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.*, 136(5), E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.

Відомості про авторів:

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, докторант, Сумський державний університет, E-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua.

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії, Сумський державний університет.

Рєзнік А. В., аспірант каф. патологічної анатомії, Сумський державний університет.

Курочкін А. В., хірург торакального відділення, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер.

Піддубний А. М., аспірант каф. патологічної анатомії, Сумський державний університет.

Лукаш В. А., зав. патологоанатомічного відділення, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер.

Сведения об авторах:

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии, докторант, Сумский государственный университет, E-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua.

Романюк А. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической анатомии, Сумский государственный университет.

Рєзник А. В., аспирант каф. патологической анатомии, Сумский государственный университет.

Курочкин А. В., хирург торакального отделения, Сумский областной клинический онкологический диспансер.

Піддубний А. М., аспирант каф. патологической анатомии, Сумский государственный университет.

Лукаш В. А., зав. патологоанатомическим отделением, Сумский областной клинический онкологический диспансер.

Information about authors:

Moskalenko R. A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathology, Sumy State University,

E-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua.

Romaniuk A. M., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pathology, Sumy State University.

Rieznik A. V., Postgraduate Student, Department of Pathology, Sumy State University.

Kurochkin A. V., Surgeon, Thoracic Department, Sumy Regional Clinical Oncological Dispensary.

Piddubniy A. M., Postgraduate Student, Department of Pathology, Sumy State University.

Lukash V. A., Pathologist, Head of Pathology Department, Sumy Regional Clinical Oncological Dispensary.

Надійшла в редакцію 16.02.2016 р.