

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН  
ім. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

**Янчій Іван Романович**

УДК 616.441-006.6-053.2-053.7-089.87:616-036.8:614.876

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ  
ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ КАРЦИНОМ  
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ВИКОНАННЯ  
ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЙ**

14.01.14 – ендокринологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2016**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Наукові керівники:**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Болгов Михайло Юрійович**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», провідний науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз

доктор біологічних наук, професор **Богданова Тетяна Іванівна**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», завідувач лабораторії морфології ендокринної системи

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», професор кафедри хірургії №1 з урологією ім. проф. Л.Я. Ковальчука

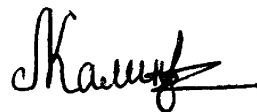
доктор медичних наук, доцент **Комісаренко Юлія Ігорівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, професор кафедри ендокринології

Захист відбудеться « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради  
доктор біологічних наук



Л.М. Калинська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Загально визнаним «золотим стандартом» лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) є тотальна тиреоїдектомія (часто доповнена дисекцією лімфатичних колекторів) з подальшою радіоїодною абляцією залишкової тиреоїдної тканини [Pacini F. et al., 2006; Cooper D. S. et al., 2009; Gharib H. et al., 2010]. Доказано, що такий підхід значно знижує частоту рецидивів, показники смертності, а також дозволяє проводити моніторинг пацієнтів за рівнем тиреоглобуліну в крові та/або антитіл до нього стосовно можливого виникнення метастазів, котрі у більшості випадків у подальшому ефективно лікуються за допомогою радіоактивного йоду [Reiners Ch., 2008].

Разом з тим, в останні роки багатьма хірургами піднімається питання щодо впровадження в практику персоніфікованого алгоритму, який включає менш радикальний підхід до хворих на диференційований рак ЩЗ з низьким потенціалом агресивності – низькоінвазивними фолікулярними карциномами (ФК), інкапсульованими папілярними карциномами (ПК) та мікрокарциномами ЩЗ, звичайно, без регіонарних та віддалених метастазів або підозри на них [Pisanu A. et al., 2013; Rahmani N. et al., 2013]. Така точка зору базується на великому фактичному матеріалі, котрий доводить, що у випадку вказаних карцином дуже рідко розвиваються віддалені метастази та виникають рецидиви захворювання [Smith J.J. et al., 2013; Soydal C. et al., 2015]. Крім того, такий підхід дозволяє пацієнтам уникнути пожиттєвої терапії тиреоїдними гормонами з її можливими побічними реакціями; негативної дії радіоактивного йоду та пов'язаних з цим ускладнень [Bernat L., Hrusak D., 2014; Miccoli P. et al., 2015].

Проте, безперечним виключенням для виконання органозберігаючих операцій (ОЗО) є дитячий вік пацієнтів і/або факт їх радіаційного опромінення. У відповідності до міжнародних рекомендацій у вказаних випадках, незалежно від характеристики пухлини, необхідно дотримуватись виключно радикального методу лікування – тотальної тиреоїдектомії (ТТЕ) з наступною радіоїодною абляцією [Pacini F. et al., 2006; Gharib H. et al., 2010].

Після Чорнобильської катастрофи в Україні було зафіксовано вірогідне зростання захворюваності на диференційований тиреоїдний рак, зокрема ПК ЩЗ, серед дітей і підлітків (за віком у квітні 1986 року). Осіб, що знаходились у відповідній віковій категорії на час аварії, стали розглядати як групу підвищеного ризику, а карциноми, що в них розвинулись – потенційно радіаційно-індукованими [Тронько М. Д. та ін., 2014; Bogdanova T. et al., 2014, 2015]. У відповідності до міжнародних рекомендацій, означені пацієнти потребують радикального хірургічного лікування, а при встановленні гістологічного діагнозу ПК ЩЗ після операції – обов'язкової остаточної тиреоїдектомії (ОТЕ) [Pacini F. et al., 2006; Gharib H. et al., 2010; National Comprehensive Cancer Network., 2014].

Проте в реальній практиці факти виконання ОЗО мають місце, в тому числі у пацієнтів із означеної групи ризику [Болгов М.Ю., 2009]. Між тим, аналіз частоти виконання ОЗО, об'єктивних і суб'єктивних причин застосування даного підходу, а також віддалених результатів лікування таких пацієнтів відсутній.

Результати гістопатологічних досліджень встановили, що серед ПК ЩЗ, які виникли у пацієнтів із групи підвищеного ризику, по мірі їх дорослішання та віддалення від дати аварії на ЧАЕС, збільшується кількість папілярних мікрокарцином та інкапсульованих ПК [Зурнаджи Л.Ю., 2009; Tronko M. et al., 2012; Bogdanova T. et al., 2014]. Проте відсутні роботи, в котрих розглядають віддалені результати лікування таких карцином – частоту рецидивів, віддалених метастазів, летальність.

Таким чином, питання про те, чи можна оцінювати так звані «післячорнобильські» папілярні мікрокарциноми, інкапсульовані ПК ЩЗ та мінімально інвазійні ФК як пухлини з низьким потенціалом агресивності, а також чи є суттєва різниця в результатах їхнього лікування при різній хірургічній тактиці оперативного втручання, видаються актуальними, своєчасними та відносяться до важливої проблеми сучасної ендокринології, онкології та хірургії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах планових науково-дослідних робіт відділу хірургії ендокринних залоз в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР): «Вивчити віддалені результати хірургічного лікування хворих, які захворіли у післячорнобильський період на рак щитоподібної залози з метою розробки диференційованих схем реабілітації», № державної реєстрації 0105 U 000729 (2005-2007 рр.); «Оцінка ризику хірургічного лікування злоякісних пухлин залоз внутрішньої секреції», № державної реєстрації 0111 U 002346 (2011-2013 рр.); «Розробка методів хірургічного лікування пухлин залоз внутрішньої секреції», № державної реєстрації 0114 U 002149 (2014-2016 рр.).

**Мета дослідження.** Обґрунтувати застосування різної тактики хірургічного лікування потенційно радіаційно-індукованого диференційованого раку ЩЗ в осіб, що були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС.

**Задачі дослідження:**

1. Проаналізувати, за даними клінічної бази даних TherDep, частоту виконання ОЗО з приводу потенційно радіаційно індукованого диференційованого раку ЩЗ в ІЕОР за роками.
2. З'ясувати причини виконання ОЗО з приводу диференційованого раку ЩЗ пацієнтам із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС).
3. Встановити, чи завжди та в яких випадках хворим із групи підвищеного ризику виконують ОТЕ при постановці діагнозу «карцинома» після операції.

4. Проаналізувати віддалені результати лікування пацієнтів із групи підвищеного ризику після ОЗО з приводу диференційованого раку ЩЗ.

5. Проаналізувати віддалені результати лікування пацієнтів із групи підвищеного ризику після ОЗО з приводу диференційованого раку щитоподібної залози з наступною ОТЕ.

6. Проаналізувати віддалені результати лікування пацієнтів із групи підвищеного ризику з мікрокарциномами та інкапсульованими ПК ЩЖ після ТТЕ.

7. Порівняти віддалені результати лікування пацієнтів із групи підвищеного ризику, прооперованих з приводу мікрокарцином та інкапсульованих ПК ЩЖ, при різній тактиці хірургічного втручання.

*Об'єкт дослідження* – хірургічне лікування карцином щитоподібної залози.

*Предмет дослідження* – тактика хірургічного лікування, клініко-морфологічні характеристики, віддалені результати лікування диференційованих карцином щитоподібної залози.

*Методи дослідження.* Клінічні, інструментальні, хірургічні, морфологічні, статистичні. Відбір пацієнтів проводився з електронного реєстру пацієнтів ІЕОР за допомогою інформаційної системи TherDep 5 та спеціалізованої, розробленої для виконання роботи, утиліти – програми «ThyrProg».

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше обґрунтовано, що солітарні мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ, які виникли в осіб, котрі були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС, можна розцінювати як пухлини з низьким потенціалом агресивності, не зважаючи на їхній можливий радіаційний патогенез, що підтверджується низькою частотою рецидивів (1,2 %), відсутністю віддалених метастазів та летальних випадків. Доведено, що в означених ситуаціях можливою є відмова від ОТЕ за умов ретельного довгострокового післяопераційного спостереження за пацієнтами.

Визначено, що після виконання ОЗО та встановлення остаточного гістологічного діагнозу (ОГД) «папілярна карцинома», дані про багатофокусний ріст пухлини / множинні ПК (Тm), які відображені в патогістологічному діагнозі, є прямим показанням для проведення ОТЕ, оскільки подібна ознака є фактором ризику щодо наявності пухлинних вогнищ в протилежній частці залози та метастазів у регіонарних лімфовузлах ший.

**Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.** В дисертаційній роботі при аналізі результатів хірургічного лікування (за різним алгоритмом) хворих на диференційований рак ЩЗ було досліджено 670 пацієнтів (582 з ПК та 88 з ФК). Таким чином, дослідження проведені на достатній кількості фактичного матеріалу. Контроль летальних випадків проводився за даними Національного канцер-реєстру. Методи, що застосовувалися в роботі, є сучасними та загальновизнаними для оцінки клініко-морфологічних характеристик карцином і результатів лікування хворих.

Усі положення та висновки повністю базуються на статистично опрацьованих даних, які були отримані при виконанні роботи. Результати зберігали на паперових і цифрових носіях та обчислювали за допомогою програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel) та комп'ютерної програми GraphPad InStat.

Отримані результати проаналізовані та обговорені з урахуванням сучасних даних літератури. Висновки цілком базуються на даних, що отримані при проведенні досліджень.

**Наукове значення роботи.** Результати виконаної роботи можуть стати підґрунтям для розробки персоніфікованого алгоритму лікування хворих на диференційований рак ЩЗ з наявністю радіаційного фактора в анамнезі та подальших наукових досліджень в галузі хірургії пухлин щитоподібної залози.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено практичні рекомендації хірургічного лікування хворих на потенційно радіаційно-індукований диференційований рак ЩЗ на підставі їхнього тривалого динамічного спостереження, в яких зазначено можливість відмови від ОТЕ у випадках карцином з низьким потенціалом агресивності (солітарні мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ) і обов'язкова радикальна операція при множинних пухлинних утвореннях (Тm) у видаленій частці залози. Запропоновано та впроваджено комп'ютерну програму «ThyгProg», яка відображає результати лікування всіх хворих Інституту, що відповідають конкретному запиту (стать, вік, висновок ТАПБ, розмір утворення, місце проживання, результати лікування), та допомагає досягненню сумісного консенсусу між лікарем та пацієнтом (Авторське свідоцтво на твір № 57889 від 26.12.2014). Розроблено та впроваджено в практику «Спосіб діагностики метастазів раку щитоподібної залози», який включає проведення спіральної комп'ютерної томографії з введенням контрастної речовини із вмістом йоду і наступним багатофазовим скануванням в артеріальну, венозну та паренхіматозну фази, що дозволяє диференціювати залишкову тиреоїдину тканину від метастазів раку ЩЗ (патент України на корисну модель №37908).

**Особистий внесок здобувача.** Автор брав безпосередню участь в обстеженні пацієнтів і проведенні хірургічних операцій. Всі результати отримано здобувачем особисто або за безпосередньої його участі. Дисертантом самостійно, після консультації з керівниками, обґрунтовано концепцію роботи, здійснено інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел, розроблено методичні підходи. Автор самостійно визначив актуальність проблеми, сформулював мету та завдання роботи, запропонував методи та алгоритм досліджень, самостійно здійснив статистичну обробку цифрових матеріалів і підготував ілюстративний матеріал. Самостійно написані всі розділи дисертації та сформульовані її висновки. Участь співробітників ІЕОР у виконанні роботи відображено в спільних публікаціях.

**Апробація результатів дисертації.** Головні положення дисертаційної роботи було представлено на VII з'їзді ендокринологів України (м. Київ, 2007), IV національному конгресі «Людина та ліки України» (м. Київ, 2011), II конгресі асоціації ендокринологів України (м. Київ, 2012), VIII міжнародній конференції «Телемедицина – досвід@перспективи» (м. Київ, 2012), VIII З'їзді Асоціації Ендокринологів України (м. Київ, 2014), IX конференції молодих вчених-онкологів (м. Томськ, 2014).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 7 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, в тому числі 3 статті у виданнях України, які включені до міжнародних науково-метричних баз; 7 тез доповідей на вітчизняних та міжнародних конгресах, конференціях, симпозиумах і з'їздах; а також один деклараційний патент на корисну модель та одне авторське право на твір.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 147 сторінках друкованого тексту. Робота складається з вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Текст дисертації проілюстровано 11 рисунками та 19 таблицями. Список літератури налічує 231 посилання (29 – кирилицею, 202 – латиною).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи досліджень.** На проведення досліджень отримано дозвіл комісії з питань біоетики ІЕОР. При проведенні аналізу використовували дані електронного реєстру пацієнтів Інституту, який налічує більше ніж 160 тисяч записів. Дані обробляли за допомогою медичної інформаційної системи TherDep 5 [Болгов М.Ю., 2006]. Такий підхід дозволив отримати дані про загальну кількість хворих, прооперованих в клініці Інституту з приводу диференційованого раку ЩЗ, та відокремити серед них пацієнтів із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС). Серед них за допомогою тієї ж інформаційної системи та спеціальної утиліти проведено відбір пацієнтів у групи для подальшого аналізу у відповідності до поставлених задач.

Аналіз зроблено за період з 1996 по 2012 рр. Біопсійний матеріал від усіх хворих означеного віку (1968 та подальші роки народження) діагностували в лабораторії морфології ендокринної системи у відповідності до Міжнародної гістологічної класифікації пухлин ЩЗ [DeLelis R., 2004]. ОГД у всіх випадках було додатково верифіковано міжнародною групою експертів-патологів за проектом «Чорнобильський банк тканин» [Thomas G.A. et al., 2000].

**Папілярна карцинома ЩЗ.** Спочатку було відібрано всіх пацієнтів з ПК ЩЗ, прооперованих в ІЕОР за період з 1996 по 2012 рр. – 4390 хворих. З них було відокремлено пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС (група підвищеного ризику) – 1666 хворих. За допомогою методу лінійного регресивного тренду було проаналізовано частоту виконання операцій, а також їхню частку в загальній структурі ПК ЩЗ за роками.

З 1666 потенційно радіаційно-індукованих ПК ЩЗ було відібрано всі випадки, коли було виконано ОЗО (263 пацієнти), та проаналізовано частоту виконання таких операцій за роками – абсолютна кількість і частка від усіх прооперованих пацієнтів із групи підвищеного ризику. Потім зазначені пацієнти були розподілені на дві групи залежно від обсягу хірургічного втручання: тільки ОЗО (1 група, 176 пацієнтів) і ОЗО плюс ОТЕ (2 група, 87 пацієнтів). Аналіз 1-ї групи включав дані про регулярність проходження обстежень пацієнтом, тривалість спостереження, дані про результати їх лікування та виникнення рецидивів, клініко-морфологічні характеристики карцином. Аналіз пацієнтів 2-ї групи, окрім переліченого, включав дані про морфологічні дослідження біопсійного матеріалу після ОТЕ щодо наявності вогнищ пухлинного росту в протилежній частці залози, результати радіойодтерапії (РЙТ).

Оскільки в переважній більшості випадків ОЗО були виконані при ПК ЩЗ з низьким потенціалом агресивності (мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ), була сформована ще одна група для досліджень (3 група, 319 випадків), в яку ввійшли пацієнти з групи підвищеного ризику, котрим впродовж 1996-2012 рр. було одразу виконано ТТЕ з приводу зазначених карцином. До групи було включено лише пацієнтів з ПК ЩЗ без наявності метастазів на час операції, які проходили регулярне обстеження та лікування у відділенні клінічної радіології ІЕОР. До того ж пацієнти, обрані для означеного аналізу, були лише дорослого віку на час операції (19 років і старші), оскільки обсяг оперативного втручання у випадках хворих дитячого віку чітко зафіксований в усіх міжнародних рекомендаціях і не обговорюється щодо можливості виконання ОЗО [Pacini F. et al., 2006].

**Фолікулярна карцинома ЩЗ.** Було відібрано всіх пацієнтів із ФК ЩЗ із групи підвищеного ризику, які були прооперовані з 1996 по 2012 роки (88 хворих). У 64 із них було проведено ОЗО. Подібно до ПК ЩЗ, усі ці випадки було поділено на дві групи, залежно від тактики хірургічного лікування: ОЗО (28 хворих) та ОЗО плюс ОТЕ (36 хворих).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми GraphPad InStat та інтегрованого в програму Excel статистичного пакету функцій. При парному порівнянні частоти показників використано точний критерій Фішера, для визначення наявності лінійного тренду – Chi-Squared Test for Trend (за умови величини показника  $P < 0,05$  та  $R^2 \geq 0,5$ ).



## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

### Динаміка та причини виконання органозберігаючих операцій при диференційованих карциномах щитоподібної залози в пацієнтів, що були дітьми та підлітками на час Чорнобильської аварії

Папілярна карцинома. Аналіз бази даних TerDep 5 встановив, що хірургічна активність з приводу ПК ЩЗ у клініці ІЕОР за період з 1996 по 2012 роки зростає в п'ять разів: з 93 хворих у 1996 році до 469 в 2012. Варто зазначити, що 38,0 % (1666 пацієнтів від усіх 4390 прооперованих за означений час з приводу ПК ЩЗ) склали особи, що були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС, причому їхня кількість щорічно зростала: від 44 у 1996 році до 174 у 2012 році, тобто в чотири рази. Між тим, по роках відсоток таких хворих від усіх прооперованих з приводу ПК ЩЗ протягом 17 років спостереження був досить стабільним і суттєво не відрізнявся від наведеного вище середнього показника.

Подальший аналіз встановив, що з 1666 пацієнтів з ПК ЩЗ, які відносилися до групи підвищеного ризику, 263 (15,8 %) було виконано ОЗО. При цьому не тільки абсолютна кількість, але й відсоток таких операцій поступово збільшувалися протягом періоду спостереження (рис. 1, 2), демонструючи вірогідні зростаючі лінійні тренди.

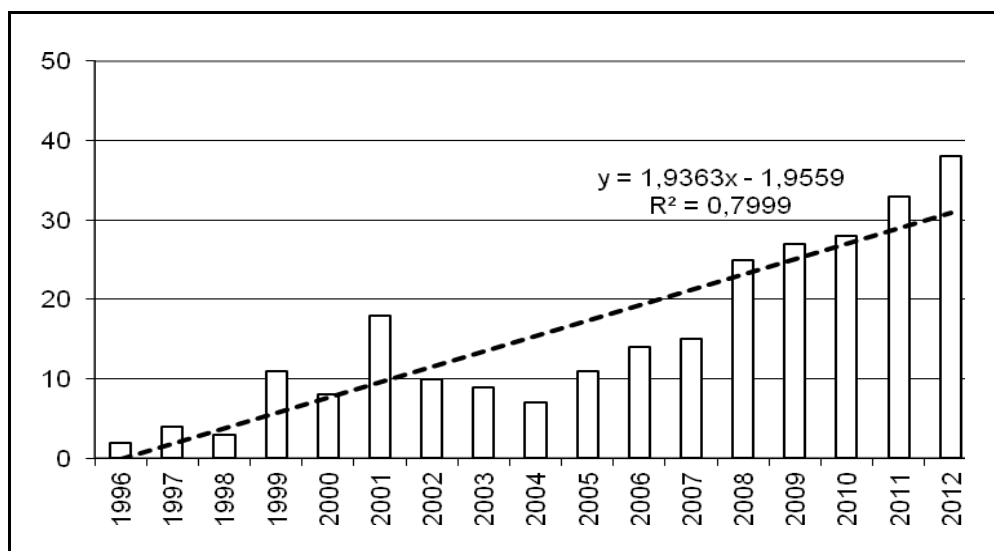


Рис. 1. Динаміка виконання ОЗО з приводу ПК ЩЗ в пацієнтів із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС) за період з 1996 по 2012 рр.

Таким чином, проблема виконання ОЗО за умов потенційно радіогенного тиреоїдного раку, незалежно від існуючого протоколу їхнього радикального лікування та наявності відповідних рекомендацій міжнародних тиреоїдних асоціацій [Pacini F. et al., 2006; Cooper D.S. et al., 2009; Gharib H. et al., 2010], існує та потребує ретельного аналізу.

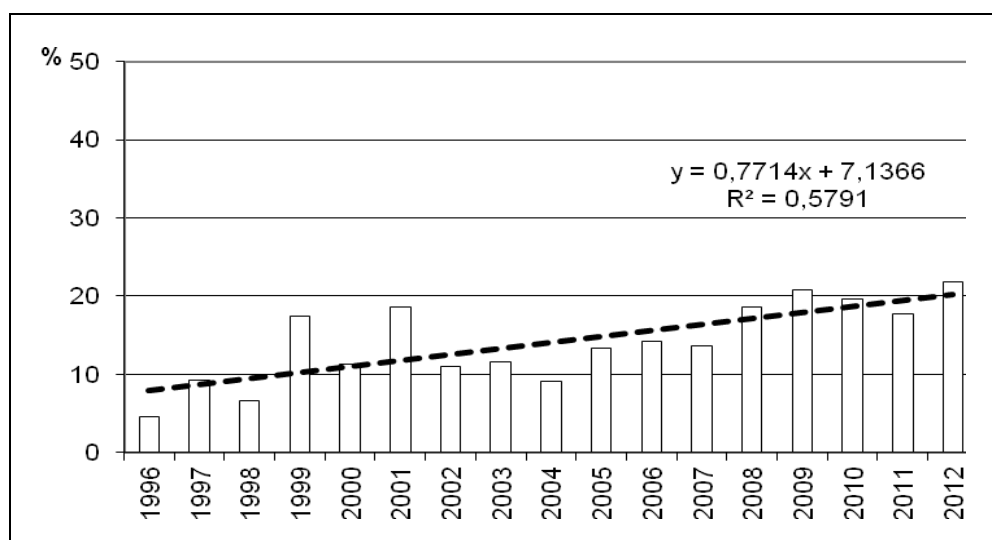


Рис. 2. Відсоток ОЗО, виконаних з приводу ПК ЩЗ у пацієнтів із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС) за період з 1996 по 2012 рр.

Основним методом виявлення ПК ЩЗ на передопераційному етапі є, безумовно, тонкоіглова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ), яка виконується під контролем УЗД. Точність, чутливість і специфічність ТАПБ є високою. За даними літератури цитологи виявляють ПК ЩЗ в 67-90 % випадків [Bozhok Y. et al., 2009; Chukudebelu O. et al., 2012; Rizzo M. et al., 2013]. Тому ми проаналізували, які цитологічні висновки після проведення ТАПБ мали місце в групі спостереження.

Результати аналізу показали, що в 35 серед 263 хворих (13,3 %) з ПК ЩЗ були «окулярними» мікрокарциномами розміром до 5 мм, виявленими випадково після операцій з приводу доброякісної тиреоїдної патології, переважно багатовузлового чи дифузного токсичного зобу. Частка пацієнтів з такими карциномами серед загальної кількості ПК, виявлених у групі підвищеного ризику, збільшилась на межі вірогідності в останні п'ять років порівняно з першими п'яти роками: з 2 серед 266 (0,8 %) до 22 серед 767 ПК (2,9 %,  $P < 0,05$ ).

Серед решти 228 хворих інформація про цитологічні висновки була доступною в переважній більшості пацієнтів (205 з 228, або 89,9 %). Лише в 23 хворих дані про результати ТАПБ або були відсутніми в базі даних, або відповідали іншому новоутворенню. Класифікація цитологічних діагнозів відповідала Бетездівській системі [Ali S.Z. et al., 2010; Wong L.Q. et al., 2012].

У 63 з 205 пацієнтів (30,7 %) за ТАПБ було висловлено підозру на карциному, внаслідок чого вони потребували інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження (ЕГД), і лише три пацієнти (1,5 %) з встановленою за ТАПБ ПК за прийнятим протоколом лікування потребували ТТЕ (табл. 1). Між тим, внаслідок категоричної відмови від радикальної операції, цим хворим також було виконано ОЗО. В решті 139 випадках у цитологів не було навіть підозри на ПК ЩЗ (табл. 1).

**Розподіл цитологічних висновків ТАПБ у групі пацієнтів з папілярною карциномою ЩЗ, яким було виконано органозберігаючу операцію**

Х-ка карциноми	Цитологічні висновки				
	Карцинома	Підозра на карциному	Атипія	ФН / підозра на ФН	ДП
Інкапсульована ПК (n = 171)	1 (0,6 %)	43 (25,1 %)	29 (17,0 %)	38 (22,2 %)	60 (35,1 %)
Неінкапсульована ПК ≤ 1 см (n = 22)	2 (9,1 %)	15 (68,2 %)	0	2 (9,1 %)	3 (13,6 %)
Неінкапсульована ПК > 1 см (n = 12)	0	5 (41,7 %)	1 (8,3 %)	4 (33,3 %)	2 (16,7 %)
Всього:	3 (1,5 %)	63 (30,7 %)	30 (14,6 %)	44 (21,5 %)	65 (31,7 %)
			139 (67,8 %)		

Примітки: ФН – фолікулярна неоплазія; ДП – доброякісний процес.

Стосовно інтраопераційних ЕГД слід зазначити, що їх було виконано 43 з 63 пацієнтів (68,3 %) з підозрою на ПК ЩЗ за ТАПБ. Серед причин, за яких ЕГД не виконувалося (20 випадків, 31,7 %), у протоколах операцій перелічено: маленький розмір новоутворення, кістозна трансформація пухлини, неможливість розрізнити пухлину на тлі вираженого хронічного тиреоїдиту. Проведені ЕГД не вплинули на тактику хірургічного втручання в бік його радикалізації, тому що висновки ЕГД «фолікулярна неоплазія» чи «підозра на карциному» не додали суттєвої інформації порівняно з ТАПБ відносно наявності злоякісної пухлини.

Таким чином, проведений аналіз показав, що рішення про виконання ОЗО, яке було прийняте на підставі результатів передопераційного та інтраопераційного етапів діагностики, мало цілком об'єктивні причини. Отже, основною причиною проведення ОЗО при ПК ЩЗ була відсутність чітких ознак злоякісності процесу на зазначених етапах. Суб'єктивною причиною подібної тактики лікування в незначному відсотку випадків була вимога хворих обмежитися ОЗО, незважаючи на діагноз «папілярна карцинома».

Патоморфологічний аналіз біопсійного матеріалу встановив, що серед ПК ЩЗ, за яких було виконано ОЗО, найбільший відсоток склали повністю інкапсульовані пухлини (190 з 263, 72,3 %), розмір яких коливався в достатньо широкому діапазоні – від 5 до 80 мм (рис. 3). Неінкапсульовані чи частково відокремлені капсулою ПК ЩЗ визначалися у вірогідно меншому відсотку випадків – 14,4 %. Решту 13,3 % випадків, як вже було означено вище, склали «окулярні» мікрокарциноми, виявлені на тлі доброякісної тиреоїдної патології.

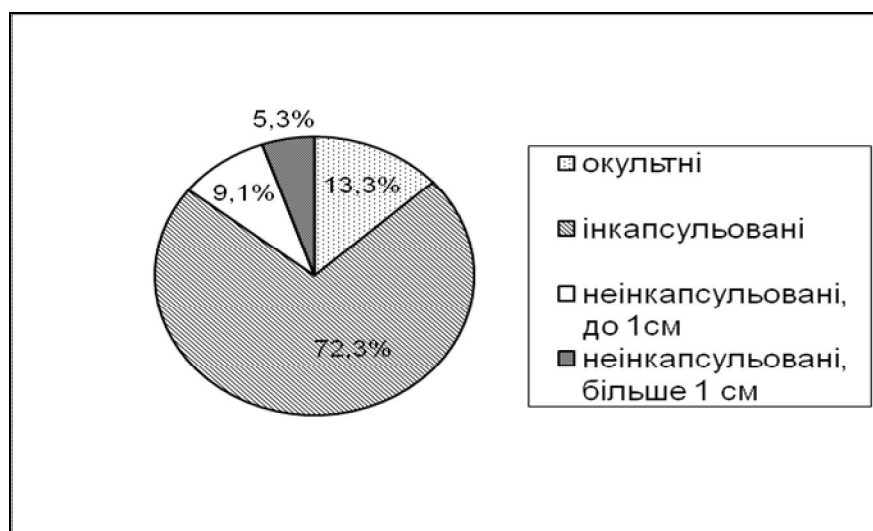


Рис. 3. Характеристика ПК ЩЗ, при яких було виконано ОЗО в пацієнтів із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС) з 1996 по 2012 рр.

Таким чином, у переважної більшості неадекватно прооперованих хворих (94,7 %) ПК ЩЗ були карциномами з низьким потенціалом агресивності – мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ, частота яких, за даними літератури, суттєво зростає зі збільшенням віку пацієнтів групи ризику та часу, що минув після аварії на ЧАЕС [Bogdanova T. et al., 2014]. Більш потенційно агресивні ПК ЩЗ (14 неінкапсульованих чи частково інкапсульованих пухлин розміром понад 11 мм) склали лише 5,3 % випадків серед загальної кількості спостережень.

З огляду на наявність радіаційного фактору в анамнезі пацієнта після отримання ОГД «папілярна карцинома» хворому повинна виконуватися ОТЕ [Pacini F. et al., 2006; Cooper D. S. et al., 2009; Gharib H. et al., 2010]. Виключенням може бути лише «окулярна» мікрокарцинома, для якої, як правило, не характерна прогресія злоякісного процесу [Nikiforov Yu.E. et al., 2009; Rosai J., 2011; Bogdanova T. et al., 2014 ]. Між тим, лише 33,1 % (87 із 263) пацієнтів з ПК, як правило, розміром понад 2 см, погодилися на повторну операцію. Переважна ж кількість хворих (176) від неї категорично відмовилася.

Отже, отримані дані, зокрема відмова більшості пацієнтів від ОТЕ після встановлення ПК за ОГД, свідчать про необхідність проведення аналізу щодо віддалених результатів лікування таких карцином – частоти рецидивів, віддалених метастазів, летальності. Такі дослідження допоможуть вирішити питання про те, чи можна розцінювати так звані «післячорнобильські» мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ в якості пухлин з низьким потенціалом агресивності.

**Фолікулярна карцинома.** За період з 1996 по 2012 роки було прооперовано 88 пацієнтів з ФК ЩЗ із групи підвищеного ризику. На відміну від ПК ЩЗ, вірогідної тенденції щодо збільшення кількості випадків з часом, який

минув після аварії на ЧАЕС, не простежувалося. Серед 88 ФК ЩЗ лише у 24 (27,3 %) одразу було виконано ТТЕ, в той час як в переважній більшості спостережень (64 з 88 або 72,7 %) хірургами було виконано ОЗО.

Оскільки наявність ФК ЩЗ неможливо виявити за допомогою ТАПБ [Chukudebelu O., Dias A., 2012; Rizzo M., Sindoni A., 2013], результати цитологічних висновків ми не аналізували. Єдиним морфологічним методом, котрий дозволяє виявити ФК ЩЗ на інтраопераційному етапі, є ЕГД, які були виконані в 50 з 64 випадків (78,1 %). Однак проведені ЕГД не вплинули на тактику хірургічного втручання в бік його радикалізації, тому що висновки ЕГД «фолікулярна неоплазія» у 48 випадках чи «підозра на карциному» в двох випадках не додали суттєвої інформації відносно наявності злоякісної пухлини.

З огляду на наявність радіаційного фактору в анамнезі, після отримання ОГД «фолікулярна карцинома» хворим повинна виконуватися ОТЕ [Pacini F. et al., 2006; Cooper D.S. et al., 2009; Gharib H. et al., 2010]. Між тим, лише 56,3 % пацієнтів з ФК (36 серед 64) погодилися на повторну операцію, знов таки, при пухлинах розміром понад 2 см. Решта ж хворих від неї відмовилася.

Оцінка інвазійних властивостей ФК ЩЗ показала, що агресивні широко-інвазійні карциноми з вираженим розповсюдженням до капсули пухлини та за її межі, а також інвазією до численних кровоносних судин капсули фіксували достатньо рідко – їх було лише три. В усіх цих випадках пацієнтам було виконано ОТЕ (табл. 2). Переважна більшість хворих з помірно інвазійними ФК ЩЗ (з ознаками помірного розповсюдження до капсули пухлини та інвазії до поодиноких судин) також погодилися на повторну операцію. Водночас при мінімально інвазійних ФК, тобто при пухлині з низьким потенціалом агресивності, лише чверть пацієнтів надали згоду на ОТЕ. Зауважимо, що прибічників ОЗО при мінімально інвазійних ФК ЩЗ багато, а в якості основного аргументу вибору такої тактики вони приводять схожі віддалені результати, отримані як після гемітиреоїдектомії, так і після тиреоїдектомії [Marrazzo A. et al., 2008; Zerey M., 2009; Torfs A., et al., 2012].

Таблиця 2

**Розподіл повторних операцій (остаточна тиреоїдектомія)  
залежно від інвазійності фолікулярної карциноми**

Характеристика пухлини	Загальна кількість	К-ть повторно прооперованих	%
Мінімально інвазійна ФК	27 (42,2 %)	7	25,9
Помірно інвазійна ФК	34 (53,1 %)	26**	76,5
Широко інвазійна ФК	3 (4,7 %)	3*	100,0

Примітки: \* –  $P = 0,0296$ ; \*\* –  $P = 0,001$  порівняно з мінімально інвазійними ФК за точним критерієм Фішера.

Таким чином, підсумовуючи дані проведеного аналізу, визначено наступне: майже в 73 % пацієнтів з ФК ЩЗ і в 16 % ПК ЩЗ мали місце ОЗО, об'єктивною причиною яких була неможливість встановити наявність карциноми на перед- чи інтраопераційному етапах діагностики. Не дивлячись на те, що означені пацієнти відносилися до групи підвищеного ризику щодо розвитку раку ЩЗ, 44 % хворих з ФК і 77 % з ПК ЩЗ категорично відмовилися від проведення повторної радикальної операції. Важливим фактором, що впливав на рішення пацієнта стосовно проведення ОТЕ, являвся розмір пухлини та її інвазійні властивості.

### **Віддалені результати лікування хворих після виконання органозберігаючих операцій при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози**

**Папілярна карцинома.** Досліджено 176 хворих, котрим було виконано ОЗО, після яких не виконувалася ОТЕ. Серед них було лише два рецидиви. Первинні пухлини в цих випадках були інкапсульованими ПК ЩЗ. У першому випадку розмір пухлини становив лише 6 мм. Причиною виконання ОТЕ через три роки після першої операції стали два інкапсульованих новоутворення, одне з яких до того ж мало динаміку до збільшення впродовж року (з 9 мм до 15 мм). За висновком ТАПБ було визначено «Вузловий зоб». При ОГД новоутворення були діагностовані як аденоматозні вузли, а також було виявлено «окулярну» інкапсульовану ПК розміром 3 мм. У другому випадку – інкапсульована ПК ЩЗ розміром 18 мм – рецидив було зафіксовано через чотири роки після операції у вигляді неінкапсульованої ПК розміром 3 мм.

Таким чином, поява рецидивів ПК ЩЗ серед пацієнтів із групи підвищеного ризику, яким були проведені ОЗО, зафіксована лише в 1,1 % в інтервалі 3-5 років після первинної операції, що співпадає з даними літератури про появу рецидивів у перші два-три роки після первинного оперативного втручання [Румянцев П.О., 2009; Чернишов С.В., 2009].

**Фолікулярна карцинома.** Серед дослідженої групи було 28 хворих, котрим було виконано ОЗО з приводу ФК ЩЗ, після яких не виконувалася ОТЕ. Зауважимо, що при ПК та ФК ЩЗ шляхи метастазування принципово різні – лімфогенний та гематогенний [Румянцев П.О., 2009]. Якщо для ПК важливим етапом післяопераційного спостереження хворих після ОЗО є УЗД лімфатичних вузлів шиї та можливих рецидивів у залишковій частці залози, то для ФК ЩЗ поява рецидивів у контрлатеральній частці залози не є характерною. Аналогічна ситуація й з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів шиї, оскільки якщо за такої онкопатології розвиваються метастази, то в легенях, мозку, кістках [Shen Y. et al., 2012; Rahmani N. et al., 2013; Goffredo P. et al., 2013]. Тому, при ФК ЩЗ, у випадках ОЗО, УЗД в післяопераційному періоді не мають інформативної цінності, а для моніторингу таких пацієнтів використовують комп'ютерну томографію чи позитронну емісійну томографію [Sugino K. et al., 2012].

Для ефективного спостереження за пацієнтами з диференційованим раком ЩЗ, сумісно зі співробітниками ДУ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеско НАМН України», нами було розроблено методику проведення комп'ютерної

томографії з внутрішньовенним контрастуванням йодвмісними препаратами. Відмінністю запропонованого методу є те, що він дозволяє диференціювати залишкову тиреоїдину тканину від метастазів раку ЩЗ, що актуально у випадках ОЗО. Дана методика оформлена у вигляді патенту на корисну модель.

Серед ФК ЩЗ, що були видалені в пацієнтів із групи підвищеного ризику та яким було виконано ОЗО без наступної ОТЕ, в жодному випадку метастази фолікулярного раку виявлені не були. Зрозуміло, що робити висновки про безрецидивний перебіг ФК ЩЗ на обмеженій кількості випадків неможливо, але відсутність рецидивів у всіх означених спостереженнях звертає на себе увагу.

Таким чином, результати післяопераційного спостереження за пацієнтами, яким було виконано ОЗО з приводу ПК чи ФК ЩЗ, свідчать, що в переважній більшості хворих визначався безрецидивний перебіг захворювання. Отримані результати доводять принципову можливість відмовитися від ОТЕ при умові виваженого індивідуального підходу до кожної конкретної ситуації.

### **Аналіз віддалених результатів лікування хворих на високодиференційований рак щитоподібної залози після виконання органозберігаючої операції з наступною тиреоїдектомією та радіойодтерапією**

Після органозберігаючих втручань, 87 осіб з ПК погодилися на ОТЕ. Переважна більшість з них (84 пацієнти) лікуються у відділенні клінічної радіології ІЕОР. Щодо ФК ЩЗ, то кількість хворих, які погодилися на ОТЕ, становила 36, і 34 з них проходять регулярне обстеження в ІЕОР. У цілому проаналізовано 118 випадків диференційованого раку ЩЗ, у яких після первинної ОЗО було виконано ОТЕ. Як і в попередніх дослідженнях, ПК ЩЗ було розподілено на підгрупи: «окулярні», інкапсульовані, неінкапсульовані ПК, розміром менш ніж 1 см (мікрокарциноми) та неінкапсульовані карциноми розміром більш ніж 1 см. Крім того, ми окремо виділили ПК ЩЗ, які мали ознаки багатофокусного росту, тобто були наведені декількома пухлинними утвореннями (Тm за 7-м виданням класифікації TNM) [Sobin L.H. et al., 2009].

Наявність пухлинних локусів у протилежній частці ЩЗ, котру видалили при ОТЕ, було виявлено в 5 з 84 хворих (6,0 %), причому практично в усіх підгрупах (окрім «окулярних») у поодиноких випадках (табл. 3). Такі ознаки рідше, ніж в інших підгрупах, фіксували у випадках інкапсульованих карцином. Незважаючи на те, що метастази в регіонарні лімфатичні вузли шиї на момент ОТЕ в усіх пацієнтів були відсутніми, сцинтиграфія, проведена через 1-2 міс після вказаної операції, показала їхню наявність у 13 осіб (15,5 %). Частіше їх фіксували при неінкапсульованій первинній ПК ЩЗ, розміром більш ніж 1 см, чи «множинних» ПК ЩЗ. І якщо з неінкапсульованими ПК така ситуація повністю очікувана, то невеликі мультифокальні ПК ЩЗ, у відповідності до міжнародних рекомендацій, відносять до групи низького ризику, що дозволяє в таких випадках обмежуватись субтотальною резекцією або гемітиреоїдектомією й не виконувати радіойодну абляцію [Pacini F. et al., 2006; Cooper D.S. et al., 2009; Gharib H. et al., 2010].

Віддалені метастази (в легені, кістки, головний мозок, лімфовузли середостіння) не було зафіксовано в жодному випадку ПК ЩЗ (див. табл. 3).

Таблиця 3

**Частота виявлення пухлинних вогнищ у протилежній частці щитоподібної залози та метастазів у пацієнтів з папілярною карциною після остаточної тиреоїдектомії**

Характеристика пухлини	Кількість пацієнтів	Наявність ПВ в протилежній частці ЩЗ	Метастази в л/в при РЙТ	Віддалені метастази
Окулярна	2 (2,4 %)	0	0	0
Інкапсульована	64 (76,2%)	2 (3,1 %)	4 (6,2 %)	0
Неінкапсульована до 1 см	5 (6,0 %)	1 (20 %)	1 (20,0 %)	0
Неінкапсульована більше 1 см	7 (8,3 %)	1 (14,3 %)	3* (42,9 %)	0
Множинні	6 (7,1 %)	1 (16,7 %)	5** (83,3 %)	0
Всього	84 (100 %)	5 (6,0 %)	13 (15,5 %)	0

Примітки: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$  за точним критерієм Фішера порівняно з інкапсульованими ПК ЩЗ; ПВ – пухлинні вогнища.

Аналіз віддалених результатів лікування пацієнтів із ПК ЩЗ також засвідчив, що в наведеній групі не було жодного випадку рецидиву захворювання при середньої тривалості періоду спостереження ( $7,5 \pm 2,1$ ) роки, що підтверджує сприятливий прогноз таких карцином, не дивлячись на їх потенційно радіогенну природу.

Таким чином, проведені дослідження показали, що диференційовані тиреоїдині карциноми з низьким потенціалом агресивності (мікрокарциноми та інкапсульовані пухлини) після виконання ОТЕ мали низьку частоту метастазів і ознак багатофокусного росту в протилежній частці залози, та характеризувалися безрецидивним післяопераційним перебігом. Водночас множинні ПК ЩЗ, незалежно від розміру пухлинних вогнищ, мали дуже високий ризик розвитку метастазів, а тому подібні випадки потребують радикального хірургічного підходу з подальшою РЙТ.

**Аналіз віддалених результатів лікування хворих на папілярну карциному щитоподібної залози після тотальної тиреоїдектомії та наступної радіоїодтерапії**

За період з 1996 по 2012 роки було прооперовано 319 пацієнтів з ПК ЩЗ із групи підвищеного ризику, яким було одразу виконано ТТЕ з приводу карцином з низьким потенціалом агресивності – мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ,



без наявності метастазів на час операції. Всіх пацієнтів з ПК ЩЗ було розподілено на підгрупи, як і в попередніх розділах (табл. 4). При цьому підгрупа пацієнтів з множинними пухлинами потребує деяких пояснень, оскільки хворим одразу була виконана ТТЕ, та патолог аналізував всю видалену залозу. Відповідно 7-му виданню класифікації TNM, при наявності декількох пухлинних утворень карциному відносять до категорії Tm [DeLelis R., 2004]. В даній групі таких пацієнтів було 60 із 319 (18,1 %). Серед них у 21 хворого множинні утворення були локалізовані лише в одній частці залози, в 11 пацієнтів, крім множинних ПК ЩЗ в одній частці ЩЗ, було відмічено наявність пухлинних вогнищ в протилежній частці ЩЗ, а ще в 28 хворих патолог відмітив наявність двох пухлинних утворень у різних частках ЩЗ. Для можливості співставлення результатів із наведеними в попередньому розділі, де були розглянуті результати лікування хворих після ОТЕ, в підгрупу множинних ПК ЩЗ ми включили лише ті карциноми, які були наведені декількома пухлинними утвореннями в одній частці залози. Таких пацієнтів було 32 і при подальшому аналізі саме їх ми розглядали як множинні ПК ЩЗ (МПК).

Наявність пухлинних вогнищ у протилежній частці ЩЗ було виявлено в усіх підгрупах, між тим, саме при МПК додаткові утворення в протилежній частці виявлялися вірогідно частіше порівняно зі всіма іншими підгрупами (табл. 4).

Таблиця 4

**Частота виявлення метастазів та пухлинних вогнищ  
у протилежній частці щитоподібної залози в пацієнтів з папілярною  
карциномою після тотальної тиреоїдектомії**

Характеристика ПК (частка залози з основною пухлиною)	Кількість хворих	Наявність ПВ у протилежній частці	Метастази в л/в при РЙТ	Рецидиви, що були проопера- вані
Мікрокарцинома:	188 (58,9 %)	19*** (10,1 %)	26 (13,8 %)	1* (0,5 %)
Неінкапсульована	151 (47,3%)	16** (10,6 %)	23 (15,2 %)	1* (0,7 %)
Інкапсульована	37 (11,6 %)	3* (8,1 %)	3 (8,1 %)	0 (0,0 %)
Інкапсульована, розміром більше 1см	99 (31,1 %)	9** (9,1 %)	9* (9,1 %)	3 (3,0 %)
Множинні	32 (10,0 %)	11 (34,4 %)	8 (25,0 %)	3 (9,4 %)
Всього	319	39 (12,2 %)	43 (13,5 %)	7 (2,2 %)

Примітки. \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  за точним критерієм Фішера порівняно з множинними ПК; ПВ – пухлинні вогнища.

Незважаючи на те, що метастази до регіонарних лімфатичних вузлів шиї на момент ТТЕ в усіх пацієнтів були відсутніми, сцинтиграфія показала їхню

наявність у 43 хворих (13,5 %). Причому, частіше такі метастази фіксували, знов таки, у пацієнтів з МПК ЩЗ (табл. 4). Якщо взяти до уваги, що після ОЗО та наступної ОТЕ метастази до регіонарних лімфовузлів при скінтіграфії з радіоїодом також найчастіше визначалися в хворих з МПК, то наявність інформації щодо ознак багатофокусного росту в ОГД після проведення ОЗО є прямим показанням для виконання ОТЕ.

Віддалені метастази не були зафіксовані в жодного пацієнта з ПК ЩЗ. Не було також і летальних випадків. Рецидиви захворювання, а саме рецидиви метастазування, визначалися в невеликому відсотку спостережень і, знов таки, в хворих із МПК вони мали місце вірогідно частіше порівняно з усіма іншими підгрупами: при солітарних неінкапсульованих мікрокарциномах цей показник становив лише 0,7 %, а в пацієнтів з інкапсульованими мікрокарциномами рецидивів зовсім не було (див. табл. 4). Якщо співставити всі солітарні пухлини з МПК ЩЗ, то останні вірогідно частіше мали ознаки більш агресивної поведінки – в солітарних ПК наявність пухлинних локусів в протилежній частці зафіксовано в 28 із 287, 9,8 % ( $P < 0,05$ ), метастази в л/в при РЙТ в 35 із 287 чи 12,2 % ( $P < 0,01$ ), рецидиви в 4 із 287 чи 1,4 % ( $P < 0,001$  порівняно з МПК).

Узагальнюючи результати роботи, ми співставили всі три групи ПК з низьким потенціалом агресивності щодо результатів лікування пацієнтів залежно від тактики хірургічного лікування: 1 група – пацієнти після ОЗО; 2 група – пацієнти після ОЗО з наступною ОТЕ; 3 група – пацієнти після ТТЕ. Тривалість спостереження в групах була практично однаковою (табл. 5). Наявність метастазів до лімфатичних вузлів, виявлених при РЙТ, можна оцінювати лише в другій та третій групах, тобто там, де була видалена вся ЩЗ, і вірогідної різниці між групами не було. Віддалені метастази в жодного пацієнта з трьох груп не були зафіксовані. Не було також і летальних випадків. Щодо аналізу частоти рецидивів, то серед пацієнтів з групи ОЗО (1 група), їх було лише два (1,6 %). Серед пацієнтів 2-ї групи рецидиви були відсутні. Частота рецидивів у 3-й групі також була невисокою (2,2 %) і достовірно не відрізнялася від показників у 1-й групі.

Таблиця 5

**Порівняльний аналіз віддалених результатів лікування пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози при різній тактиці хірургічних операцій**

Характеристики	1 група (ОЗО), n = 128	2 група (ОТЕ), n = 77	3 група (ТТЕ), n = 319
Метастази в л/в при РЙТ	-	10 (12,9 %)	43 (13,5 %)
Віддалені метастази	0	0	0
Рецидиви	2 (1,6 %)	0	7 (2,2 %)
Летальні випадки	0	0	0
Термін спостереження	7,0 ± 4,2	6,4 ± 3,9	6,7 ± 4,0

Отже отримані дані показали, що за частотою регіонарних і віддалених метастазів, рецидивів, летальних випадків ПК з низьким потенціалом агресивності, що були видалені в пацієнтів із групи підвищеного ризику щодо розвитку радіогенного раку ЩЗ (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС), не відрізнялися від аналогічних спорадичних ПК, описаних у літературі [John A.M. et al., 2014; Gupta S. et al., 2012]. З нашої точки зору, це свідчить про можливість персоніфікованого підходу до обсягу хірургічного лікування ПК ЩЗ, який не виключає застосування ОЗО. Водночас, наявність множинних ПК при ОЗО, незалежно від їхніх розмірів, потребує виключно радикальної тактики.

## ВИСНОВКИ

В даний час багато клініцистів пропонують виконувати ОЗО при тиреоїдних карциномах з низьким потенціалом агресивності (мікрокарциноми, інкапсульовані ПК і мінімально інвазійні ФК), проте факт радіаційного опромінення в анамнезі пацієнта категорично виключає такий підхід. Оскільки карциноми, що виникли в осіб, які були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС, розглядають як потенційно радіаційно індуковані, вони потребують виключно радикального лікування. Разом з тим, факти виконання ОЗО в означеній групі хворих щорічно мають місце, однак дані літератури стосовно довгострокового спостереження за такими пацієнтами відсутні. Тому надзвичайно актуальним є аналіз результатів лікування таких «післячорнобильських» карцином (частота рецидивів, віддалених метастазів, летальність) залежно від їхніх основних клініко-морфологічних характеристик для обґрунтування адекватної тактики хірургічного втручання.

1. В дисертаційній роботі на основі аналізу клініко-морфологічних характеристик диференційованих карцином ЩЗ, видалених у пацієнтів із групи ризику (діти та підлітки на момент аварії на ЧАЕС) і отриманих власних результатів довготривалого їх спостереження, вирішено важливу науково-практичну задачу стосовно персоніфікованого алгоритму лікування таких хворих, з можливістю відмови від ОТЕ при солітарних мікрокарциномах та інкапсульованих ПК ЩЗ. Це актуально, оскільки їх частка складає 40 % від усіх прооперованих пацієнтів з приводу диференційованого раку ЩЗ і цей показник залишається практично незмінним протягом майже 20 років (з 1996 по 2012 рр.).
2. Встановлено, що у випадках потенційно радіаційно-індукованих ПК ЩЗ кожному шостому пацієнту (в 15,8 % випадків) виконують ОЗО. Аналіз даних у динаміці продемонстрував щорічне збільшення як абсолютної кількості, так і частки таких хірургічних втручань, при цьому, спираючись на отриманий чіткий лінійний тренд, варто очікувати збереження такої тенденції й в наступні роки.
3. Доведено, що основною причиною виконання ОЗО при потенційно радіаційно індукованих ПК ЩЗ є труднощі у встановленні діагнозу на перед- та

інтраопераційному етапах (в 67,8 % за ТАПБ не було навіть підозри на злоякісний процес), при цьому лише третина пацієнтів, яким проведено ОЗО (33 %), дають згоду на ОТЕ, причому частіше при розмірі пухлини понад 2 см.

4. З'ясовано, що частка ФК у структурі диференційованого тиреоїдного раку в ІЕОР серед пацієнтів із групи ризику незначна (5 %) і залишається практично незмінною протягом всього періоду, що аналізується. В переважній більшості хворих із ФК ЩЗ (72,7 %) первинна операція мала органозберігаючий характер, що також обумовлено неможливістю виявити злоякісний процес на перед- та інтраопераційному етапах діагностики. Разом з тим, на відміну від ПК ЩЗ, більше половини пацієнтів з ФК (56,3 %) дають згоду на ОТЕ, частіш за все при широко інвазійних та помірно інвазійних ФК, а також при розмірі пухлини понад 2 см.
5. Аналіз довготривалого спостереження за пацієнтами з ПК ЩЗ при різному алгоритмі хірургічного лікування (ОЗО, ОЗО з ОТЕ та первинна ТТЕ) показав, що солітарні мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ характеризуються дуже низькою частотою рецидивів, відсутністю віддаленого метастазування та випадків летальності. Це дозволяє вважати такі ПК ЩЗ пухлинами з низьким потенціалом агресивності, незважаючи на наявність радіаційного фактору в анамнезі хворих, і виходячи з цього при їх лікуванні можливим є менш радикальний підхід (органозберігаюче хірургічне втручання).
6. Доведено, що, на відміну від солітарних, множинні потенційно радіаційно-індуковані ПК ЩЗ, незалежно від їх розмірів, не можуть вважатися пухлинами з низьким потенціалом агресивності, тому що в таких випадках більш, ніж у 6 разів зростає частота рецидивів захворювання порівняно з солітарними утвореннями, і тому виявлення після проведення ОЗО ознак багатофокусного росту ПК є прямим показанням для виконання ОТЕ, в усякому разі при потенційно радіаційно індукованих карциномах.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

У випадках, коли пацієнтам із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС) було виконано операцію органозберігаючого характеру, а остаточний патоморфологічний діагноз є «папілярна карцинома щитовидної залози», пропонуємо наступний алгоритм лікування. Якщо:

1. Виявлена ПК ЩЗ є окультною – ОТЕ виконувати недоцільно, оскільки ризик розвитку рецидивів у таких випадках майже відсутній. Однак, враховуючи факт радіаційного опромінення в анамнезі пацієнтів, рекомендовано щорічно проходити обстеження у хірурга-ендокринолога з обов'язковим проведенням УЗД.
2. ПК ЩЗ є солітарною мікрокарциномою чи інкапсульованою пухлиною (будь-якого розміру) без наявності метастазів – потрібно повторити УЗД залишеної частки залози щодо наявності можливих пухлинних утворень. При наявності

підозрілих вогнищ, які не підлягають проведенню ТАПБ, хірург повинен запропонувати ОТЕ.

3. Якщо залишена після ОЗО частка ЩЗ не викликає жодної підозри при проведенні УЗД, рішення про виконання ОТЕ повинно прийматися разом з пацієнтом. При цьому лікар повинен донести до пацієнта інформацію про всі позитивні та негативні аспекти – невеликий ризик як рецидивів (при відмові від операції), так і ускладнень (при повторному оперативному втручанні). При розмові з пацієнтом можна використовувати розроблену комп'ютерну програму ThyProg (Авторське свідоцтво на твір № 57889 від 26.12.2014), яка наглядно демонструє результати лікування всіх подібних пацієнтів. Рішення пацієнта не проводити повторну операцію повинно бути задокументовано разом із згодою щодо динамічного спостереження в ІЕОР.
4. ПК ЩЗ наведена декількома пухлинними вогнищами – хірург повинен наполягати на обов'язковому виконанні ОТЕ, аргументуючи даними про достатньо високий відсоток рецидивів захворювання та високу вірогідність наявності пухлинних мікровогнищ в протилежній залишеній частці залози у подібних пацієнтів.

### ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Янчій І. Р.** Клінічна характеристика та диференціальна діагностика фолікулярних аденом і фолікулярних карцином щитоподібної залози / І. Р. Янчій // Ендокринологія. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 21–27.
2. **Янчій І. Р.** Питання та підходи до вибору тактики хірургічного лікування диференційованого раку щитоподібної залози / І. Р. Янчій, М. Ю. Болгов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – Т. 55, № 7. – С. 69–81. *(Автором самостійно здійснювались: аналіз літератури, підготовка ілюстративного матеріалу, написання статті).*
3. **Янчій І. Р.** Органозберігаючі операції при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози / І. Р. Янчій, М. Ю. Болгов, Т. І. Богданова // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19. – № 1. – С. 16–19. *(Автором самостійно здійснювались: аналіз літератури, підготовка ілюстративного матеріалу, написання статті).*
4. **Янчій І. Р.** Обґрунтування органозберігаючих операцій при папілярній карциномі щитоподібної залози в пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час Чорнобильської аварії / І. Р. Янчій, М. Ю. Болгов, Т. І. Богданова // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19. – № 3. – С. 177–183. *(Автором самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, статистична обробка даних, написання статті).*

5. **Янчій І. Р.** Виконання органозберігаючих операцій при фолікулярній карциномі щитоподібної залози в пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час Чорнобильської аварії / І. Р. Янчій // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – Т. 61. – № 5. – С. 56–59.
6. **Янчій І. Р.** Віддалені результати лікування хворих із потенційно радіоіндукованим диференційованим раком щитоподібної залози після остаточної тиреоїдектомії / І. Р. Янчій, С. В. Гулеватий, М. Ю. Болгов, Т. І. Богданова // Ендокринологія. – 2015. – Т. 20. – № 1. – С. 386–390. *(Автором самостійно здійснювався аналіз літературних джерел, статистична обробка даних, написання статті).*
7. **Янчій І. Р.** Порівняльний аналіз віддалених результатів лікування хворих з потенційно радіоіндукованими папілярними карциномами щитоподібної залози при різній тактиці хірургічного лікування / І. Р. Янчій, М. Ю. Болгов, С. В. Гулеватий, М. Д. Тронько // Доповіді НАМН України. – 2015. – N 10. – С. 98–103.
8. Патент UA № 37908 U Україна, МПК (2008) A61B 6/00. Спосіб діагностики метастазів раку щитоподібної залози / **І. Р. Янчій**, І. В. Комісаренко, А. Є. Коваленко, О. А. Шараєвський; заявник та патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». – № u 2008 37908; заявл. 24.07.08; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.
9. **Янчій І. Р.** Авторське свідоцтво на твір. Програма «ThyгProg» – № 57889 від 26.12.2014.
10. Рибаків С. Й. Географія раку щитоподібної залози в Україні / С. Й. Рибаків, Ю. М. Таращенко, **І. Р. Янчій** // Матеріали VII з'їзду ендокринологів України. – Київ, 15-18 травня 2007 р. – 2007. – С. 242.
11. Комісаренко І. В. Рак щитоподібної залози. Хірургічне лікування, замісна медикаментозна терапія / І. В. Комісаренко, М. Ю. Болгов, **І. Р. Янчій**, О. В. Омельчук // IV Національний конгрес «Людина та ліки України». – 23-25 березня 2011, Київ. – 2011. – С. 67.
12. **Янчій І. Р.** Аналіз віддалених результатів після органозберігаючих операцій при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози за даними електронного реєстру пацієнтів / І. Р. Янчій, М. Ю. Болгов // Матеріали VIII міжнародної конференції "Телемедицина – досвід@перспективи". Украинский журнал телемедицины и медицинской телематики. – 2012. – С. 114–115.
13. Болгов М. Ю. Отдаленные результаты органосохраняющих операций на щитовидной железе / М. Ю. Болгов, Ю. Н. Таращенко, **И. Р. Янчий** // Матеріали II конгресу Асоціації ендокринологів України. – Київ, 18-19 квітня 2012 р. – 2012. – С. 8–9.
14. **Янчій І. Р.** Тенденції щодо виконання органозберігаючих операцій у випадках потенційно радіоіндукованих папілярних карцином щитоподібної залози / І. Р. Янчій, М. Ю. Болгов, Т. І. Богданова // Тези VIII З'їзду Асоціації

Ендокринологів України. – м. Київ, 20-22 жовтня. Ендокринологія. – 2014. – С. 366–367.

15. Болгов М. Ю. Методика операции на щитовидной железе при использовании аппарата ПатонМед / М. Ю. Болгов, **И. Р. Янчий**, Ю. Н. Таращенко, И. С. Супрун // Материалы IX Международной научно-практической конференции "Сварка и термическая обработка живых тканей. Теория. Практика. Перспективы". – Киев, 28-29 ноября. – 2014. – С. 60–61.
16. **Янчий И. Р.** Органосохраняющие операции при высокодифференцированных карциномах щитовидной железы / И. Р. Янчий, П. П. Зиньч, Ю. Н. Таращенко, Н. Я. Кобринская // Материалы IX конференции ученых-онкологов «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». – Томск, 25 апреля 2014 г. – Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Приложение № 1. – С. 134–135.

## АНОТАЦІЯ

**Янчий І. Р.** Клініко-морфологічні характеристики та результати лікування високодиференційованих карцином щитоподібної залози після виконання органозберігаючих операцій. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2016.

В дисертаційній роботі обґрунтовано можливість використання різної тактики хірургічного лікування потенційно радіаційно-індукованого диференційованого раку ЩЗ, який виник у осіб, що були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС. Показано, що серед вказаної когорти хворих у кожного шостого пацієнта з папілярною карциномою (в 16 % випадків) та в більшості фолікулярних карцином (в 73 % випадків), внаслідок неможливості виявити зляжкісну пухлину на перед- чи інтраопераційному етапах, виконують операції органозберігаючого характеру. Серед них переважна частина пухлин є карциномами з низьким потенціалом агресивності – мікрокарциноми, інкапсульовані папілярні карциноми та низькоінвазійні фолікулярні карциноми.

Розроблені практичні рекомендації хірургічного лікування хворих на потенційно радіаційно-індукований диференційований рак ЩЗ на підставі їхнього тривалого динамічного спостереження, в яких зазначена можливість відмови від остаточної тиреоїдектомії у випадках солітарних мікрокарцином та інкапсульованих папілярних карцином і обов'язкова радикальна операція при множинних пухлинних утвореннях у видаленій частці залози.

**Ключові слова:** папілярна карцинома, фолікулярна карцинома, щитоподібна залоза, тактика хірургічного лікування.

## АННОТАЦИЯ

**Янчий И. Р.** Клинико-морфологические характеристики и результаты лечения высокодифференцированных карцином щитовидной железы после выполнения органосохраняющих операций. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, 2016.

В диссертационной работе обоснована возможность применения разной тактики хирургического лечения потенциально радиационно-индуцированного дифференцированного рака щитовидной железы, развившегося у жителей Украины, которые во время Чернобыльской катастрофы были детьми и подростками (группа повышенного риска).

Установлено, что почти 40 % операций по поводу дифференцированного тиреоидного рака выполняют пациентам из указанной группы, и такое соотношение сохраняется практически неизменным на протяжении двух последних десятилетий. При этом, каждому шестому больному (в 16 % случаев) выполняют операцию органосохраняющего характера. Кроме того, как абсолютное количество, так и доля таких операций ежегодно увеличивается, что подтверждается четким возрастающим линейным трендом, который может свидетельствовать о том, что и в последующие годы количество органосохраняющих операций по поводу потенциально радиационно-индуцированных папиллярных карцином будет возрастать.

Среди таких недостаточно радикально прооперированных папиллярных карцином преобладали (в 94,7 % случаев) микрокарциномы и инкапсулированные ПК ЩЖ, которые во всем мире рассматривают как опухоли с низким потенциалом агрессивности. Однако можно ли их расценивать как таковые, учитывая возможный радиационный патогенез – оставалось вопросом.

Основная причина выполнения органосохраняющих операций при потенциально радиационно-индуцированных ПК ЩЖ – сложности в постановке диагноза на до- и интраоперационных этапах, а учитывая тенденцию увеличения числа оккультных (случайно выявленных) карцином и инкапсулированных опухолей, представляющих определенные сложности для диагностики, количество органосохраняющих операций будет и дальше возрастать.

Показано, что лишь треть пациентов с потенциально радиационно-индуцированными ПК ЩЖ (33 % случаев) дают согласие на проведение окончательной тиреоидэктомии, как правило, при опухолях размером более 2 см.

Доля фолликулярных карцином в структуре дифференцированного тиреоидного рака у пациентов из группы риска незначительна – 5 % и тенденция к увеличению количества таких опухолей не прослеживается. При фолликулярной



карциноме у преобладающего большинства пациентов (73 %) первичная операция имела органосохраняющий характер, что также обусловлено невозможностью выявить злокачественный процесс на до- и интраоперационных этапах диагностики. Вместе с тем, в отличие от ПК ЩЖ, более половины пациентов (56 % случаев) дают согласие на окончательную тиреоидэктомию и чаще всего при широко инвазивных и умеренно инвазивных опухолях, размеры которых превышают 2 см.

При солитарных микрокарциномах и инкапсулированных ПК ЩЖ в случае органосохраняющих операций частота рецидивов была очень низкой (1,2 %), наличие опухолевых очагов в противоположной доле имело место менее, чем в 10 % наблюдений (8,7 %), а отдаленные метастазы и летальные случаи отсутствовали, при этом не было статистически значимой разницы между данными показатели при разном алгоритме хирургического лечения пациентов (органосохраняющая операция, органосохраняющая операция с последующей окончательной тиреоидэктомией и тотальная тиреоидэктомия).

Таким образом, солитарные микрокарциномы и инкапсулированные ПК ЩЖ, возникшие у лиц, которые были детьми и подростками во время аварии на ЧАЭС, следует расценивать в качестве опухолей с низким потенциалом агрессивности, несмотря на их возможный радиационный патогенез. Исходя из этого, можно рассматривать возможности менее радикального подхода при их лечении, как минимум при решении вопроса о выполнении окончательной тиреоидэктомии в случае выявления таких опухолей после первичной органосохраняющей операции.

При множественных потенциально радиационно-индуцированных опухолях частота признаков многофокусного роста в противоположной доле железы и рецидивовкратно возрастали (в 3,5 и 6 раз соответственно) по сравнению с солитарными образованиями. Поэтому, выявленные патологом признаки многофокусного роста ПК ЩЖ при анализе биопсийного материала после органосохраняющей операции, являются прямым и обязательным показанием для окончательной тиреоидэктомии.

На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации хирургического лечения больных с потенциально радиационно индуцированным дифференцированным раком ЩЖ, в которых отмечена возможность отказа от окончательной тиреоидэктомии в случае солитарных микрокарцином и инкапсулированных папиллярных карцином, а также указано на необходимость повторной радикальной операции при множественных опухолевых образованиях в удаленной при органосохраняющем подходе доле щитовидной железы.

**Ключевые слова:** папиллярная карцинома, фолликулярная карцинома, щитовидная железа, тактика хирургического лечения.

## SUMMARY

**Yanchiy I.R.** Clinical-morphological characteristics and results of treatment of well differentiated thyroid carcinomas after organ-preserved operations. – Manuscript.

Thesis for the Degree of Candidate of Medical Sciences, Speciality 14.01.14 – Endocrinology. – State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2016.

The present thesis substantiates the possibility of using different tactics of surgical treatment for potentially radiation-induced differentiated thyroid cancer that occurred in persons who were children or adolescents at the moment of the Chernobyl accident. It has been shown that among the above cohort of patients every sixth patient had a papillary carcinoma (16% of cases), and in most cases of follicular carcinoma (73% of cases), due to the impossibility of detecting a malignant tumor at pre- or intraoperative stages, organ-preserving operations are performed. Among these, most of the tumors represent carcinomas with a low potential of aggressiveness: microcarcinomas, encapsulated papillary carcinomas, and low-invasive follicular carcinomas.

Practical guidelines have been developed, of surgical treatment to patients with potentially radiation-induced differentiated thyroid cancer based on their long-term dynamic observation, in which the possibility of cancelling total thyroidectomy is considered in cases of solitary microcarcinomas and encapsulated papillary carcinomas, and a mandatory radical operation in cases of multiple tumors in the removed thyroid lobe.

**Key words:** papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, thyroid gland, tactics of surgical treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

<b>ЕГД</b>	– експрес-гістологічні дослідження
<b>ІЕОР</b>	– Інститут ендокринології та обміну речовин
<b>МПК</b>	– множинні папілярні карциноми
<b>ОГД</b>	– остаточний гістологічний діагноз
<b>ОЗО</b>	– органозберігаюча операція
<b>ОТЕ</b>	– остаточна тиреоїдектомія
<b>ПК</b>	– папілярна карцинома
<b>РЙТ</b>	– радіойодтерапія
<b>ТАПБ</b>	– тонкоголкова аспірацій на пункцій на біопсія
<b>ТТЕ</b>	– тотальна тиреоїдектомія
<b>УЗД</b>	– ультразвукові дослідження
<b>ФК</b>	– фолікулярна карцинома
<b>ЧАЕС</b>	– Чорнобильська атомна електростанція
<b>ЩЗ</b>	– щитоподібна залоза