

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА
ОБМІНУ РЕЧОВИН імені В. П. КОМІСАРЕНКА»**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ
ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О. О. ШАЛІМОВА»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОБРИНСЬКА НАТАЛІЯ ЯРЕМІВНА

УДК: 616.441-006.6-071-089:611.018.72

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНИХ
ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ТИРЕОЇДНИХ КАРЦИНОМ**

14.01.03 «Хірургія»
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело Н. Я. Кобринська

Науковий керівник:
Болгов Михайло Юрійович,
доктор медичних наук

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Кобринська Н. Я. Клініко-морфологічна характеристика та хірургічне лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України, Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вдосконаленню сучасної тактики хірургічного лікування пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними карциномами щитоподібної залози задля зменшення відсотка рецидивів у післяопераційному періоді.

Багато аспектів хірургічного лікування високодиференційованих тиреоїдних карцином (ВДТК) при мультифокальному характері ураження залишаються актуальними та привертають увагу дослідників до цього часу. Особливої значущості ця проблема набула внаслідок Чорнобильської катастрофи. Науковий інтерес до проблеми раку щитоподібної залози (ЩЗ) з плином часу після аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) не зменшується. Вона поглиблюється з виникненням нових питань щодо патогістологічних особливостей, своєчасної діагностики та лікування.

Різноманіття дискутабельних питань щодо ВДТК є досить широким, починаючи від можливості лише активного епіднадзора за раком ЩЗ низького ризику, до відмінностей окремих морфологічних підтипів папілярних карцином, але серед усього цього різноманіття принципово виділяється мультифокальність.

По-перше, вона може зустрічатись при всіх розмірах пухлин, гістологічних типах та ознаках розповсюдженості процесу.

По-друге, вона, безперечно, є важливим фактором, який повинен бути врахованим на всіх етапах – від первинної діагностики до післяопераційної тактики.

По-третє, вона майже цілком залежить від ретельності морфологічних досліджень і вкрай важко діагностується до операції.

Крім того, існують дані щодо збільшення частки мультифокального типу ураження. Зокрема повідомляється, що відсоток мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином (ТК) збільшився в 6,1 раза за період з 1977 до 1990 року та в 1,9 раза – за період між 2006 і 2010 роками. Усі ці аспекти надають питанню мультифокальності великої актуальності та значущості, пояснюють тривалі до цього часу дискусії навколо запропонованих схем діагностики та лікування.

Водночас мультифокальність при ВДТК часто розглядається як самостійний фактор прогнозу. Зрозуміло, що мультифокальні пухлини здебільшого логічно пов'язують із підвищеним ризиком рецидивуючого перебігу захворювання, метастазуванням у лімфатичні вузли шиї. Також, існують дослідження, у яких не знайдено будь-якого зв'язку між підвищеним ризиком і мультифокальністю. Подібні дані отримано в дослідженні італійських учених, які на тлі 77 % мультифокальності в досліджуваній групі не зазначили її як прогностичний фактор.

Інші автори також свідчать про гарний прогноз у пацієнтів з мультифокальними макрокарциномами, але визначають його передумовою тиреоїдектомію та проведення радіоїодотерапії.

Безперечним доказом невирішеності проблеми мультифокальності як прогностичного фактора є публікації останніх років, які заперечують статистично значиму різницю в перебігу моно- та мультифокальних карцином як у дітей, так і в дорослих.

Отже, наявність багатьох невирішених питань щодо хірургічного лікування та подальшого ведення мультифокальних тиреоїдних карцином визначає актуальність проведення цього дослідження. У Державній установі

«Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» уже протягом багатьох років проводиться лікування та спостереження за пацієнтами з карциномами ЩЗ. Накопичений великий обсяг клінічних даних в електронному реєстрі пацієнтів (існує з 1996 р.), що дає можливість провести детальний аналіз на великому масиві даних та запропонувати вирішення деяких важливих питань щодо мультифокальних ВДТК.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що:

1. Уперше проведено докладний порівняльний клініко-морфологічний аналіз груп пацієнтів з моно- та мультифокальними тиреоїдними карциномами за даними госпітального реєстру ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», виявлено особливості перебігу мультифокальної ВДТК.

2. Уперше на основі аналізу даних госпітального реєстру Інституту засвідчено агресивніший перебіг мультифокальних ВДТК за низкою показників, який не має зв'язку із впливом радіаційного фактора

3. Уперше на основі даних електронного реєстру Інституту проведено порівняльний аналіз довготривалого спостереження за пацієнтами з моно- та мультифокальними тиреоїдними карциномами, визначено особливості мультифокальних ВДТК.

4. Удосконалено та науково обґрунтовано методику хірургічного втручання в пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними карциномами ЩЗ, що дало можливість підвищити відсоток безрецидивного перебігу при довготривалому спостереженні.

Практичне значення отриманих результатів. Головним практичним здобутком проведеного дослідження є розроблена методика хірургічного лікування пацієнтів з МФВДТК, яка ґрунтується на докладному ретроспективному аналізі клініко-морфологічних особливостей, хірургічного лікування та післяопераційного ведення хворих з МФВДТК. Використання запропонованої методики в клініці дозволить здійснювати хірургічне

лікування цих пацієнтів з мінімальними ризиками рецидиву, а саме меншим відсотком повторних втручань, виявлення метастазів у лімфовузлах ший, меншими значеннями рівня тиреоглобуліну.

Ключові слова: щитоподібна залоза, моно- та мультифокальні тиреоїдні карциноми, високодиференційована тиреоїдна карцинома, тиреоїдектомія, радіоїодотерапія.

Kobrynska N. Ya. Clinical and morphological characteristics and surgical treatment of multifocal highly differentiated thyroid carcinoma, improvement of modern surgical equipment. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for a PhD degree in medical sciences in specialty 14.01.03 «Surgery». – State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the development and improvement of modern tactics of surgical treatment of patients, residents of Ukraine, with highly differentiated multifocal carcinomas of the thyroid gland to improve the quality of life of the patient.

Many aspects of surgical treatment of highly differentiated thyroid carcinoma with multifocal lesions remain relevant and attract the attention of researchers to this day. This problem became especially significant because of the Chernobyl catastrophe. Scientific interest in the problem of thyroid cancer has not diminished over time since the Chernobyl Nuclear Power Plant (NPP) accident. It deepens with the emergence of new questions about histopathological features, timely diagnosis and treatment.

The variety of issues under discussion for highly differentiated thyroid carcinoma (HDTTC) is quite wide, ranging from the possibility of only active surveillance to low-risk thyroid cancer, to differences of separate morphological

subtypes of papillary carcinomas. Multifunctionality stands out, among all this diversity. First, it can occur in all tumor sizes, histological types and signs of the prevalence of the process. Secondly, it is continuously the highest factor that must be taken into account at the stage level from primary diagnosis to postoperative tactics. Third, it depends almost entirely on the thoroughness of morphological studies and is extremely difficult to diagnose before surgery. In addition, there is evidence of an increase in the proportion of multifocal lesions, in particular, it is reported that the percentage of multifocal papillary thyroid carcinomas increased 6.1 times between 1977 and 1990 and 1.9 times between 2006 and 2010. All these aspects give the issue of multifocality of great relevance and significance, explain the ongoing discussions about the proposed schemes of diagnosis and treatment.

In addition, multifocality in HDTC is often considered as an independent forecasting factor. It is obviously that multifocal tumors are mostly logically associated with an increased risk of recurrent disease, metastasis to the lymph nodes of the neck. At the same time, there are studies that found no association between increased risk and multifocality. Similar data were obtained in a research by Italian scientists, who against the background of 77 % of multifocality in the research group, did not indicate it as a forecasting factor.

La Greca A. and co-authors formulate their conclusions as follows: patients with papillary multifocal macro-carcinomas in the absence of extensive nodular lesions or extensive extrathyroid extension have a low risk of recurrence with thyroidectomy and treatment with radioactive iodine. Thus, on the one hand, the authors indicate a good prognosis in patients with multifocal macro-carcinomas, but, on the other hand, determine the prerequisite for thyroidectomy and radioiodine therapy. Compelling evidence of the unresolved problem of multifocality as a forecasting factor are the publications of recent years, which deny the statistically significant difference in the course of mono- and multifocal carcinoma in both children and adults.

Thus, the presence of many unresolved issues regarding surgical treatment and subsequent management of multifocal thyroid carcinoma determines the

relevance of this research. In the State Institution "Institute of Endocrinology and Metabolism. V. P. Komissarenko NAMS of Ukraine "for many years has been treating and monitoring patients with thyroid cancer, accumulated a large amount of clinical data in the electronic register of patients (exists since 1996), which allows for detailed analysis on a large array of data and propose solutions to some important issues regarding multifocal HDTC.

The scientific novelty of the obtained results is that:

1. For the first time a detailed comparative clinical and morphological analysis of groups of patients with mono- and multifocal thyroid carcinomas according to the hospital register of patients of the Institute's clinic was performed, the peculiarities of the course of multifocal HDTC were revealed.

2. For the first time on the basis of the analysis of the data of the hospital register of the Institute the more aggressive course of multifocal HDTC on a number of indicators is proved.

3. For the first time, based on the data of the electronic register of the Institute, a comparative analysis of long-term follow-up of patients with mono- and multifocal carcinomas of the thyroid gland, the features of multifocal HDTC are defined.

4. The technique of surgical intervention in patients with highly differentiated multifocal carcinomas of the thyroid gland was developed, improved and scientifically substantiated, which made it possible to increase the percentage of nonrecurrence during long-term follow-up.

The practical significance of the results obtained. The main practical achievement of the research is the developed method of surgical treatment of patients with highly differentiated multifocal thyroid carcinomas. It is based on a detailed retrospective analysis of clinical and morphological features, surgical treatment and postoperative management of patients with multifocal thyroid carcinoma. The use of the proposed technique in the clinic will allow for surgical treatment of these patients with minimal risk of recurrence.

Keywords: thyroid gland, mono- and multifocal thyroid carcinomas, highly

differentiated thyroid carcinoma, thyroidectomy, radioiodine therapy.

Список публікацій здобувача:

Стаття в науковому фаховому виданні України:

1. Кобринська Н. Я. Клініко-епідеміологічні особливості мультифокального високодиференційованого раку щитоподібної залози в Україні. Архів клінічної медицини. 2016. Т. 22. №2. С. 22–25.

**Статті в наукових фахових виданнях України,
включених до міжнародних наукометричних баз даних:**

2. Кобринська Н. Я. Роль та особливості проведення ультразвукової діагностики у пацієнтів з високодиференційованою тиреоїдною карциномою у післяопераційному періоді. Вісник проблем біології і медицини. 2016. Т. 2(134). №4. С. 71–73.

3. Кобринська Н. Я. Клінічні особливості перебігу хвороби у пацієнтів із мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою. Вісник наукових досліджень. 2016. Т. 84. №3. С. 51–53.

4. Кобринська Н. Я. Особливості лікування мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми. Шпитальна хірургія. 2016. Т. 75. №3. С. 35–39.

5. Кобринська Н. Я. Оцінка прогнозу мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми за системою TNM. Медична інформатика на інженерія. 2016. Т. 35. №3. С. 91–95.

6. Кобринська Н. Я. Динаміка мультифокальних карцином щитоподібної залози мешканців України після Чорнобильської катастрофи. Ендокринологія. 2017. Т. 22. №1. С. 81–82.

Тези наукових доповідей:

7. Кобринська Н. Я. Особливості перебігу поопераційного періоду у хворих із мультифокальними тиреоїдними карциномами. Пріоритетні

проблеми ендокринної хірургії: Науково-практичної конференція, м. Київ, 20 жовтня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 20.

8. Болгов М. Ю., Таращенко Ю. Н., Янчий И. Р., Комиссаренко И. И., Кобринская Н. Я. Применение аппарата Патонмед ЕКВЗ-300 при операциях на щитовидной и паращитовидной железе. Зварювання та термічна обробка живих тканин. Теорія. Практика. Перспективи: XIII Науково-практична конференція, м. Київ, 30 листопада – 1 грудня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 13–16. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	11
ВСТУП.....	12
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИМИ МУЛЬТИФОКАЛЬНИМИ ТИРЕОЇДНИМИ КАРЦИНОМАМИ (огляд літератури)	18
1.1. Загальні дані щодо високодиференційованих карцином та мультифокальності (частота виявлення, епідеміологія)	19
1.2. Молекулярно-генетичні аспекти виникнення мультифокальної папілярної тиреоїдної карциноми	21
1.3. Спадковість і мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома	25
1.4. Вік і мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома	26
1.5. Стать і мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома	28
1.6. Радіація і мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома .	29
1.7. Мультифокальність при папілярних макро- та мікрокарциномах щитоподібної залози	29
1.8. Одно- та двобічність ураження при мультифокальності	32
1.9. Мультифокальність як прогностичний фактор	34
1.10. Тиреоїдит Хашимото та мультифокальність	35
1.11. Додаткові прогностичні фактори та мультифокальність	36
1.12. Тиреоїдектомія і мультифокальна тиреоїдна карцинома	37
1.13. Дисекція шийних лімфовузлів та мультифокальна тиреоїдна карцинома	39
1.14. Остаточна тиреоїдектомія і мультифокальна тиреоїдна карцинома	42
1.15. Радіойодотерапія і мультифокальна тиреоїдна карцинома ..	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	46
2.1. Об'єкт та матеріали досліджень	47
2.2. Методи патогістологічних досліджень	53
2.3. Методи хірургічного лікування раку щитоподібної залози	

та застосування радіойодотерапії	54
2.4. Статистична обробка й аналіз матеріалів дисертації	54
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЇ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТИРЕОЇДНОЇ КАРЦИНОМИ	58
3.1. Поширеність мультифокальних тиреоїдних карцином за даними електронного реєстру та дослідженої групи	58
3.2. Статеві-вікова характеристика моно- та мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми	60
3.3. Моно- та мультифокальна високодиференційована тиреоїдна карцинома в регіонах, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС	67
3.4. Особливості моно- та мультифокальної ВДТК за класифікацією TNM	70
3.5. Особливості моно- та мультифокальної ВДТК за інкапсульованістю, розмірами та макроскопічною множинністю	77
3.6. Особливості хірургічного та радіоїодного лікування хворих на моно- та мультифокальну ВДТК	83
3.7. Деякі показники результатів лікування моно- та мультифокальної ВДТК	92
РОЗДІЛ 4. ЗАПРОПОНОВАНІ ПІДХОДИ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНИХ ВДТК ТА ЇХ ОБҐРУНТУВАННЯ	97
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115
ВИСНОВКИ.....	149
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	152
ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць	178
ДОДАТОК 2. Впровадження	180

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТА – Американська тиреоїдна асоціація

ВДТК – високодиференційована тиреоїдна карцинома

ЄТА – Європейська тиреоїдна асоціація

ПТК – папілярна тиреоїдна карцинома

ТАПБ – тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія

ТГ – тиреоглобулін

ТТГ – тиреотропний гормон

ТК – тиреоїдна карцинома

УЗД – ультразвукове дослідження

ЧАЕС – Чорнобильська атомна електростанція

ЩЗ – щитоподібна залоза

МФВДТК – мультифокальна високодиференційована тиреоїдна карцинома

ТЕ – тиреоїдектомія

ВСТУП

Актуальність теми. Багато аспектів хірургічного лікування високодиференційованих тиреоїдних карцином при мультифокальному характері ураження залишаються актуальними та привертають увагу дослідників до цього часу (Iacobone M. et al., 2014; Giovanni Conzo et al., 2016; Harries V. et al., 2020). Особливої значущості ця проблема набула внаслідок Чорнобильської катастрофи (Tronko M. et al., 2012; Tronko N. et al., 2014, Тронько М. Д. и соавт., 2010). З плином часу після аварії на Чорнобильській атомній електростанції науковий інтерес до проблеми раку щитоподібної залози не зменшується, а тільки поглиблюється з виникненням нових питань щодо патогістологічних особливостей, своєчасної діагностики та ефективного лікування.

Різноманіття дискусійних питань щодо високодиференційованих тиреоїдних карцином є досить широким, починаючи від можливості лише активного епіднадзора за раком щитоподібної залози низького ризику (Roman V. R. et al., 2017; Carling T., Udelsman R., 2014), до відмінностей окремих морфологічних підтипів карцином (Bogdanova T., Zurnadzhy L., Masiuk S. et al., 2019). Водночас серед усього цього різноманіття принципово виділяється мультифокальність.

По-перше, вона може зустрічатись при всіх розмірах пухлин, гістологічних типах та ознаках розповсюдженості процесу. По-друге, вона, безперечно, є важливим фактором, який повинен бути врахованим на всіх етапах від первинної діагностики до післяопераційної тактики. По-третє, вона вкрай важко діагностується до операції, бо майже цілком залежить від ретельності морфологічних досліджень.

Крім того, існують дані щодо збільшення частки мультифокального типу ураження, зокрема, повідомляється, що відсоток мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином збільшився в 6,1 раза за період з 1977 до 1990 року та в 1,9 раза – за період між 2006 і 2010 роками (Sheng-Fong K., 2013). Усі ці аспекти надають актуальності та значущості проблемі

мультифокальності, пояснюють тривалі до цього часу дискусії навколо запропонованих схем діагностики та лікування.

Треба зауважити, що мультифокальність при високодиференційованих тиреоїдних карциномах часто розглядається як самостійний фактор прогнозу. Зрозуміло, що мультифокальні пухлини здебільшого логічно пов'язують із підвищеним ризиком рецидивуючого перебігу захворювання та метастазуванням у лімфатичні вузли ший (Lee K. J., Cho Y. J. et al., 2013; Choi W. R. et al., 2019; Wang W. et al., 2016; Feng J. et al., 2018). У той же час існують дослідження, у яких не знайдено будь-якого зв'язку між підвищеним ризиком і мультифокальністю (Jeon YW, et al., 2019). Подібні дані отримано в дослідженні італійських учених, які на тлі 77 % мультифокального типу пухлин у дослідженій групі не зазначили її як прогностичний фактор (Sciuto R., Romano L. et al., 2009).

Інші дослідники вважають, що пацієнти з папілярними мультифокальними макрокарциномами за відсутності широкого ураження чи широкого екстратиреоїдного розповсюдження мають низький ризик рецидиву за умови виконання тиреоїдектомії та радіоїодотерапії (La Greca A. et al., 2017).

Безперечним доказом невирішеності проблеми мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином, як прогностичного фактора, є публікації останніх років, які заперечують статистично значиму різницю в перебігу монофокальних та мультифокальних карцином як у дітей, так і в дорослих (Chen J. et al., 2019; Harries V. et al., 2020).

Отже, наявність багатьох невирішених питань щодо хірургічного лікування та подальшого ведення мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином визначає актуальність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт відділу хірургії ендокринних залоз Державної установи «Інститут ендокринології та обміну

речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України на тему: «Розробка методів хірургічного лікування пухлин залоз внутрішньої секреції» (номер державної реєстрації 0114U002149) і «Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» (номер державної реєстрації 0117U000475).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи – удосконалити тактику хірургічного лікування пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними карциномами щитоподібної залози задля зменшення частоти рецидивів у післяопераційному періоді.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. За даними госпітального реєстру відокремити групи хворих з високодиференційованими тиреоїдними карциномами за результатами діагностики, хірургічного лікування та його ефективності для проведення ретроспективного аналізу поширеності та особливостей моно- та мультифокального ураження щитоподібної залози.

2. Провести порівняльний аналіз моно- та мультифокальних тиреоїдних карцином за клініко-морфологічними характеристиками, визначити особливості мультифокального характеру ураження.

3. Дослідити вплив радіаційного фактора на виникнення мультифокального характеру ураження при високодиференційованих тиреоїдних карциномах.

4. Провести порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування та післяопераційного ведення пацієнтів з моно- та мультифокальними тиреоїдними карциномами.

5. Визначити шляхи покращення віддалених результатів лікування пацієнтів з мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами.

6. Довести ефективність запропонованих підходів щодо хірургічного лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином.

Об'єкт дослідження – високодиференційована карцинома щитоподібної залози.

Предмет дослідження – клініко-морфологічні характеристики, методи хірургічного лікування та післяопераційне ведення пацієнтів з мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження: огляд хірурга, ендокринолога; інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія; біохімічні; патоморфологічні; радіологічні; автоматизований аналіз даних електронного реєстру Інституту за допомогою медичної інформаційної системи TherDep5; методи математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведено детальний порівняльний клініко-морфологічний аналіз груп пацієнтів з моно- та мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами за даними госпітального реєстру пацієнтів Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України.

Уперше на основі аналізу даних госпітального реєстру Інституту засвідчено більш агресивний перебіг мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином за низкою показників, який не має зв'язку з впливом радіаційного фактора.

Уперше на основі даних електронного реєстру Інституту проведено порівняльний аналіз довготривалого спостереження за пацієнтами з моно- та мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами, визначено особливості останніх.

Удосконалено та науково обґрунтовано тактику хірургічного лікування пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними тиреоїдними карциномами, що дало можливість підвищити відсоток безрецидивного перебігу при довготривалому спостереженні.

Практичне значення одержаних результатів. Головним практичним

здобутком проведеного дослідження є розроблена методика хірургічного лікування пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними тиреоїдними карциномами, яка ґрунтується на докладному ретроспективному аналізі клініко-морфологічних особливостей, хірургічного лікування та післяопераційного ведення хворих з досліджуваною патологією. Використання запропонованої методики в клініці дозволить здійснювати хірургічне лікування цих пацієнтів з мінімальними ризиками рецидиву, а саме меншим відсотком повторних втручань, виявлення метастазів у лімфовузлах ший, меншими значеннями рівню тиреоглобуліну.

Результати наукових досліджень упроваджені в клініці Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України, клінічній лікарні «Феофанія» і Київській міській клінічній лікарні № 3.

Особистий внесок здобувача. Усі результати отримано здобувачкою особисто або за безпосередньої її участі. Здобувачкою під керівництвом наукового керівника обґрунтовано концепцію роботи, здійснено інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел, розроблено методичні підходи. Авторка самостійно визначила актуальність проблеми, сформулювала мету і завдання роботи, запропонувала методи та алгоритм досліджень. Дисертантка здійснила аналіз та статистичну обробку отриманих результатів. Самостійно написані всі розділи дисертації і сформульовані її висновки. Участь співробітників у виконанні роботи відображено в спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації було представлено на: Науково-практичній конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії» (м. Київ, 2018 р.), XIII Науково-практичній конференції «Зварювання та термічна обробка живих тканин. Теорія. Практика. Перспективи» (м. Київ, 2018 р.), щорічних звітах відділу хірургії ендокринних залоз Державної установи «Інститут

ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України (2016–2019 рр.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 1 стаття у фаховому науковому виданні України, 5 статей у наукових фахових виданнях України, що включені до міжнародних наукометричних баз даних, 2 тези наукових доповідей.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З
ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИМИ МУЛЬТИФОКАЛЬНИМИ
ТИРОЇДНИМИ КАРЦИНОМАМИ
(огляд літератури)

Увага до високодиференційованих карцином ЩЗ обумовлена, перш за все, тим, що в усіх країнах світу захворюваність на цю патологію зростає значно швидше у порівнянні зі злоякісними пухлинами іншої локалізації, хоча, у цілому, частка тиреоїдних карцином у структурі всіх злоякісних пухлин людини є невеликою і складає всього 0,5–1,5 % [24–27].

Незважаючи на добре досліджені питання щодо діагностики та лікування високодиференційованих карцином ЩЗ, багато аспектів залишаються актуальними та привертають увагу дослідників до теперішнього часу. Спектр цих дискутабельних питань є досить широким. Починаючи від можливості лише активного епіднадзора за раком ЩЗ низького ризику (що деякі автори вважають навіть загальновизнаним), до відмінностей окремих морфологічних підтипів папілярних карцином. Проте серед усього цього різноманіття принципово виділяється мультифокальність [8–12].

По-перше, вона може зустрічатися при всіх розмірах пухлин, гістологічних типах та ознаках розповсюдженості процесу.

По-друге, вона, безперечно, є важливим фактором, який повинен бути врахованим на всіх етапах від первинної діагностики до післяопераційної тактики. По-третє, вона майже цілком залежить від ретельності морфологічних досліджень і вкрай важко діагностується до операції.

Крім того, існують дані щодо збільшення частки мультифокального типу ураження. Зокрема повідомляється, що відсоток мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином збільшився в 6,1 раза за період з 1977 до 1990 року та в 1,9 раза – за період між 2006 і 2010 роками [13]. Усі ці аспекти

надають питанню мультифокальності великої актуальності та значущості, пояснюють тривалі до цього часу дискусії навколо запропонованих схем діагностики та лікування.

Слід зазначити, що серед так званих високодиференційованих карцином безперечно перевага за кількістю належить папілярним, на які припадає біля 90 % усіх злоякісних пухлин ЩЗ [27–29]. Зрозуміло, що більшість публікацій також присвячена саме цьому типу карцином. В нашому дослідженні присутні всі типи ВДТК.

1.1. Загальні дані щодо високодиференційованих карцином та мультифокальності (частота виявлення, епідеміологія)

Як папілярна, так і фолікулярна карцинома ЩЗ може проявлятися у вигляді або солітарного вузла, або двох чи більше анатомічно розділених пухлинних вогнищ у межах органу [30]. Така нозологічна одиниця визначається як мультифокальна тиреоїдна карцинома. Серед дослідженої нами літератури найнижчий показник частоти мультифокальності серед високодиференційованих форм раку ЩЗ зустрівся в дослідженні X Li зі співавторами [31]. Ці автори, досліджуючи клініко-патогістологічні характеристики 347 пацієнтів, які мали папілярну карциному, у 35 (10 %) пацієнтів виявили мультифокальну папілярну карциному ЩЗ. За даними О. Д. Гащенко, можливість багатофокусного росту карциноми ЩЗ складає 11,2 % [32]. Частота випадків мультифокального росту серед папілярних мікрокарцином склала вже 15 % за даними Kucuk N. O. та ін. [33].

Такі низькі показники мультифокального ураження залишаються рідкісними серед більшості інших даних.

Так, Guomin Huang зі співавторами, обстеживши 648 пацієнтів з папілярною карциномою ЩЗ, виявили мультифокальний ріст у 168 з них, що складає 26 % [34]. Дослідженням Jung-Soo Yuo зі співавторами встановлено, що мультифокальність пухлини була знайдена у 30,4 % хворих на папілярну карциному з 558 обстежених [35]. Черніков Р. А. повідомляє, що

мультифокальний ріст пухлини ШЦЗ відмічений у 38,5 % пацієнтів серед 774 випадків папілярних карцином [36]. За даними Івахно І. В., багатофокусне зростання при папілярних мікрокарциномах ШЦЗ виявляється в 30,9 % випадках. [37]

Anulekha Mary John зі співавторами сповіщає, що ними мультифокальні пухлини серед папілярних мікрокарцином були знайдені у 44,1 % випадках, при чому мультифокальність спостерігалася лише в одній долі ШЦЗ у 19,5 % [38]. За даними S Leboulleux зі співавторами мультифокальність було виявлено в 60 % при чому двобічне ураження спостерігалася у 46 % пацієнтів (автори не посилались на проведення додаткових гістологічних досліджень) [20]. За даними Mazeh H. зі співавторами, детальне систематичне морфологічне дослідження всієї ШЦЗ підвищує показник частоти двостороннього мультифокального ураження до 60 %, порівняно з 37 % виявлення у випадках проведення вибіркового досліджень (тільки головних вогнищ) [39]. Слід зауважити, що це не найвищий відсоток за даними літератури.

Так, є повідомлення про 78,1 % випадків мультифокальних папілярних карцином ШЦЗ, але зазначено, що такі дані отримано при ретельному дослідженні (зрізи робились через кожні 2–3 мм) [40].

Деякі автори, за результатами аналізу багатьох досліджень, наводять межі відсотків виявлення мультифокальності. Так, за даними Kim Youn Wok, Ko Sin Young, Hwang, мультифокальний папілярний рак ШЦЗ становить приблизно 20–30 % від усіх випадків папілярної карциноми [41]. Maurizio Iacobone зі співавторами зазначає, що мультифокальний папілярний рак ШЦЗ, за даними літератури, зустрічається у 18–87 % випадках [1]. Точно такі межі, посилаючись, зокрема і на Iacobone M. зі співавторами, наводить So. Y. Kuoung зі співавторами та зазначає, що ці мультифокальні пухлини легко можуть бути непоміченими при передопераційному оцінюванні, що призводить до залишкової хвороби після початкової операції [42]. Вивчаючи частотність мультифокальних папілярних мікрокарцином ШЦЗ за власними

даними, вони виявили мультифокальну папілярну карциному ЩЗ у 100 хворих із 277 пацієнтів, що склало 36,1 %.

Значна варіабельність поширеності мультифокальності може бути пов'язана з методологічними та епідеміологічними факторами. Безсумнівно, що у випадках більш детального і поглибленого дослідження ЩЗ гістологом буде суттєве підвищення кількості неопластичних вогнищ [24, 39]. Крім того, на частоту розвитку мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином можуть впливати географічні та екологічні фактори ризику [43–46].

Мультифокальність може проявлятися великими, клінічно очевидними вогнищами і виявлятися при УЗД ЩЗ, але значно частіше вона представлена маленькими множинними мікрокарциномами, що діагностуються тільки при морфологічному дослідженні [47]. Мультифокальні папілярні тиреоїдні карциноми можуть локалізуватися як в одній частці (одностороннє ураження), так і в обох частках ЩЗ (двобічне ураження) [15, 41]. На думку багатьох авторів, частота виявлення мультифокальної карциноми в одній частці ЩЗ коливається від 13 до 71 % та не є систематичним предиктором двобічного ураження [39–49]. За даними Втюрина Б. М. зі співавторами, для дифузно-склерозуючого варіанта папілярного раку ЩЗ характерне багатофокусне ураження ЩЗ, вогнища якого в більшості випадків (63,5 %) існують в обох долях ЩЗ [50].

1.2. Молекулярно-генетичні аспекти виникнення мультифокальної папілярної тиреоїдної карциноми

Морфологічна ідентичність маленьких вогнищ мультифокальної папілярної тиреоїдної карциноми з великою первинною пухлиною дозволила Iida F. зі співавторами ще у 1969 році зробити висновок про інтратиреоїдне метастатичне походження невеликих фокусів раку [51]. Інтратиреоїдне метастазування пояснюється наявністю єдиної системи лімфатичного дренивання обох часток і перешийка в межах капсули ЩЗ [52]. На думку Sugg S. L. зі співавторами, навпаки, у більшості випадків злоякісні тиреоїдні

вузли є різними за молекулярно-генетичними характеристиками, що свідчить на користь незалежності їх походження [59]. Trisha M. Shattuck зі співавторами також вважають, що вогнища карциноми в пацієнтів з мультифокальним папілярним раком ЩЗ часто виникають як незалежні пухлини, тобто походять від непов'язаних клонів, що з'явилися від незалежних попередників [52]. Більш конкретно висловились Bansal M. зі співавторами, які досліджували папілярний рак ЩЗ та дійшли висновку, що принаймні 30 % мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином (ПТК) являють собою одиночні плями, які розвиваються через різні молекулярні зміни (є незалежними вогнищами), та майже 60 % мультифокальних ПТК, ймовірно, походять від кількох різних первинних пухлин [53]. Вони посилаються на результати патогістології, які свідчать, що кілька одночасних первинних пухлин, які розташовані в різних долях ЩЗ, мають різні моделі розвитку і не показують мікроскопічне перитуморальне поширення. Оглядаючи літературну полеміку щодо молекулярного генезу цієї патології, автори погоджуються, що численні вогнища можуть бути результатом або істинної мультифокальності (результатом розвитку самостійних пухлин), або інтратиреоїдальним метастазуванням із одного злоякісного фокуса.

Jovanovic L. зі співавторами зазначають, що папілярний рак ЩЗ – часто мультифокальний, причому синхронні вогнища пухлини можуть показувати різну морфологію. Автори наголошують, що генетичні механізми, які лежать в основі розвитку множинних і гістологічно різних пухлинних вогнищ, залишаються остаточно невизначеними. Деякі осередки пухлини можуть розвиватися через інтратиреоїдальне поширення одного пухлинного клону, при якому диференціація морфотипу відбувається в результаті субклокальної прогресії. Також вони можуть походити з незалежних трансформаційних подій за участю кількох клонів-попередників. Дослідження, як вважають автори, довело, що папілярна мультифокальна карцинома, зазвичай, походить з пухлинної трансформації і подальшого інтратиреоїдального поширення одного злоякісного клону клітин-попередників [54].

У дослідженні Lin X. зі співавторами проведено аналіз 19 різних молекулярних маркерів 42 вогнищ у 18 випадках мультифокальної папілярної карциноми. Авторами підкреслюється, що саме молекулярний аналіз може відділити (розрізнити) мультифокальну ПТК від внутрішніх метастазів, що стане більш вагомим фактором, ніж розмір пухлини в прогнозуванні метастазів у лімфовузли та визначенні ступеня агресивності і прогнозу тиреоїдної карциноми. За отриманими авторами даними, 50 % мультифокальних карцином мали молекулярно ідентичні вогнища [55].

Ґрунтуючись на молекулярно-генетичному аналізі клональності пухлинних клітин, багато дослідників підтримує гіпотезу про уніфокальне походження та інтратиреоїдне поширення в більшості випадків мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином [54–57]. Авторами показано, що моноклональна деривація може відзначатися в морфологічно гетерогенних множинних пухлинах, оскільки генетичні зміни, що визначають морфотип, можуть змінюватися в ході клональної диверсифікації, слідом за поширенням одного вхідного злоякісного клону-попередника [54].

У дослідженні Park S. Y. зі співавторами визначено значущість BRAF-мутацій у канцерогенезі мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином [58]. Вважається доведеною роль RET-перебудов [59] і BRAF-активуючих мутацій [55, 58, 60] у тиреоїдному канцерогенезі, але немає достатньої кількості переконливих даних, що підтверджують моноклональність процесу. Докладними дослідженнями виявлено, що генетичні мутаційні події інколи не мають ініціюючого канцерогенного характеру, а виникають пізніше в ході прогресування пухлини і можуть виявлятися як у первинній карциномі, так і в її інтратиреоїдних метастазах. На підтвердження цієї думки визначалася прогностична цінність методу інактивації X-хромосом з метою оцінки клональності в розвитку пухлинного процесу [30, 52, 56, 61].

Мультифокальна папілярна карцинома ЩЗ є відносно частою, але кількість пухлинних вогнищ рідко перевищує десять. Як уже було зазначено,

механізм мультифокальної хвороби пояснюється двома основними гіпотезами, що складаються з внутрішньотиреоїдного метастатичного поширення однієї пухлини, або незалежного мультицентричного пухлиногенезу з різних клітин-попередників, що обговорюється також у роботі Rancer J. зі співавторами [62]. Автори повідомили про випадок 46-річної жінки, яка перенесла тотальну тиреоїдектомію та видалення лімфатичного вузла центрального відсіку шиї після ТАПБ двосторонніх вузлів ЩЗ, яка дала цитологічні дані, що відповідали ПТК. Кінцеве гістологічне заключення виявило домінуючу карциному перешийку 1,5 см класичної папілярної карциноми ЩЗ та понад 30 вогнищ мікрокарциноми, які виявляли зменшення щільності зі збільшенням відстані від центрального ураження.

Крім того, усі злоякісні пухлини та лімфатичні вузли викривали активуючу мутацію BRAF V600E. У роботі висвітлюються різні патологічні особливості, що підтримують механізм внутрішньозалозистого поширення, а саме стратегічне перешийкове розташування первинної пухлини, променева картина розповсюдження, велика кількість малих злоякісних вогнищ та мутаційна однорідність BRAF. Важливою патологічною знахідкою цього випадку, яка може свідчити про внутрішньотиреоїдне метастатичне поширення, є центральна модель розподілу зі зменшенням щільності супутникових уражень із збільшенням відстані від домінуючого вогнища. Дослідники припускають, що розташування папілярної карциноми в перешийку може сприяти внутрішньозалозистому метастатичному поширенню та більш агресивному перебігу, що в таких випадках може виправдовувати агресивніший курс лікування, особливо щодо радикальності операції.

Стосовно моно- чи мультиклонального походження мультифокальних карцином ЩЗ слід зауважити, що як мультицентричний рак, так і інтрагландулярні метастази, навіть незалежно від переважного механізму, можуть бути віднесені до прогностичних маркерів агресивності пухлинного

процесу, що на практиці вимагає більш радикального лікування в обсязі тиреоїдектомії [63]. Хоча більшість молекулярних досліджень, що стосуються клонального походження і молекулярного патогенезу мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином, включають обмежену кількість випадків. Це значно ускладнює застосування їхніх результатів у клінічній практиці, але ці дослідження в останні роки все більше схиляються до того висновку, що мультифокальні високодиференційовані карциноми ЩЗ з наявністю BRAF-мутацій, експресій мРНК та перебудов RET/PTC мають підвищений ризик агресивної поведінки [64, 65].

1.3. Спадковість і мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома

Папілярний рак ЩЗ може виникати як генетично обумовлене захворювання, що спостерігається не менше ніж у 5 % випадків. Спадкова мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома є клінічною одиницею, уперше описаною в парі близнюків у 1955 році [66].

Рідкісним синдромним варіантом, у якому тиреоїдний рак виникає разом із іншими проявами пухлини, є сімейний аденоматозний поліпоз, синдром Cowden, комплекс Carney і синдром Werner. При цих синдромах виявлено приховані генетичні мутації. Більшість випадків спадкових мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином є несиндромними, де генетичні мутації ще не локалізовано. Аналізи генетичного лінкіджа виявили 6 потенційних хромосомних областей, які можуть містити гени спадкових папілярних карцином [67].

Спадкова мультифокальна папілярна ТК описується в ранньому дитячому віці з високою частотою мультифокального ураження. Питання про те, чи є мультифокальний тип зростання інтрагландулярним поширенням пухлини або фактично множинними вогнищами однієї пухлини при спадковому тиреоїдному раку не вивчалось. Порівняння спорадичної і спадкової папілярних тиреоїдних карцином у деяких дослідженнях виявило

суттєво більший показник мультифокальних пухлин при успадкованих формах. У літературі наводиться думка, що сімейна немедулярна карцинома ЩЗ є умовою, сприятливою до появи мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми [53]. Фрідман М. В. зі співавторами зазначає, що мультифокальний ріст пухлини ЩЗ більш характерний для папілярного раку, що асоційований з сімейним аденоматозним поліпозом [68]. Генетична модифікація, яка веде до спадкових форм папілярних тиреоїдних карцином, швидше за все експресується на множинних ділянках у межах ЩЗ і, напевно, є фактором ризику мультифокального пухлинного процесу.

Питання про те, чи мають спадкові форми найгірший прогноз порівняно зі спорадичними випадками тієї ж стадії пухлини залишається спірним, але в більшості спостережень повідомляється про агресивніший перебіг успадкованих форм раку [67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76].

1.4. Вік і мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома

Тиреоїдна карцинома в дитячому віці зустрічається рідше, ніж у дорослих [77]. Порівняно з дорослими рак ЩЗ у дитячій популяції часто діагностується на більш пізніх стадіях розвитку, але, незважаючи на це, має сприятливіший прогноз [77, 78, 79].

Треба зауважити, що вікові особливості, пов'язані з впливом опромінення, зокрема після катастрофи на ЧАЕС, буде розглянуто окремо в підрозділі, присвяченому зв'язку мультифокальності та радіації. Тут розглядаються вікові особливості без прив'язки до опромінення.

Так, у роботі Kirath P. зі співавторами повідомляється про серію з 50 пацієнтів дитячого віку, серед яких у 60 % спостережень папілярні карциноми мали мультифокальний характер [77]. В іншому дослідженні з Японії, що включає 142 пацієнти дитячого і підліткового віку до 20 років без радіаційного опромінення в минулому, мультифокальні папілярні тиреоїдні карциноми виявлені в 15 % спостережень [78]. Welch Dinauer проаналізував

170 випадків дитячого тиреоїдного раку і виявив, що серед папілярних тиреоїдних карцином пухлина була мультифокальною в 30,7 % випадків і асоціювалася з високою частотою рецидивів [79].

У дорослих популяціях частота мультифокальних пухлин коливається і результати вивчення взаємозв'язку між віком та мультифокальністю неоднозначні. Park S. Y. зі співавторами повідомили, що пацієнти з мультифокальною папілярною тиреоїдною карциномою характеризувалися старшим віком і більшою частотою метастазування в лімфатичні вузли ший в порівнянні з особами зі солітарною пухлиною [58]. Lin J. D. зі співавторами також відзначили зв'язок старшого віку з більшою частотою випадків мультифокальності [80]. Kim H. J. зі співавторами підтвердили зв'язок між мультифокальними папілярними карциномами і факторами більшої агресивності пухлини – літнім віком пацієнта, екстратиреоїдною інвазією, наявністю метастазів у лімфатичних вузлах ший [41].

На противагу цьому Mazeh H. зі співавторами виявили, що групи пацієнтів молодше і старше 40 років мають подібні показники мультифокальних (55 проти 59 %), хоча молоді пацієнти мали вищі показники ураження тільки в одній частці ЩЗ (42 проти 20 %) [39]. Аналогічно, Rasini F. зі співавторами виявили, що двосторонні пухлини зустрічаються однаково часто серед пацієнтів молодше 45 років і в групі більш високого ризику – старше 45 років [81]. За результатами Harach H. R. зі співавторами, які вивчали окультні папілярні тиреоїдні карциноми, серед усіх секційних досліджень мультифокальних пухлин не виявлено статистично значущої різниці за ознакою віку.

Moses W. зі співавторами досліджували 6 соматичних генетичних мутацій у 190 пацієнтів з папілярною тиреоїдною карциномою і виявили, що генетичні зміни більш пов'язані з молодим віком, ніж зі статтю, розмірами пухлини, мультицентричністю або метастазами [82]. Дані досліджень Ricci J. A. і Alfonso A. E. свідчать, що хворі з мультифокальними пухлинами віком старше 45 років мали вищий ризик двостороннього раку.

Авторами роботи було зроблено ретроспективний огляд 150 пацієнтів дитячого віку з раком ЩЗ між 1980 та 2013 рр. За 124 пацієнтами було здійснено довготривале спостереження впродовж від одного до 33 років. Проведено порівняння прогнозів безрецидивного виживання групи пацієнтів дитячого віку з ПТК ЩЗ та дорослих пацієнтів. Результатами дослідження стало з'ясування того, що лише наявність мультифокальності пухлини та її розмір передбачали рецидив. Проте пацієнти дитячого віку мали більш високий рівень рецидиву, на відміну від дорослих різного віку. У цілому саме мультифокальність, а не вік визначали частотність рецидиву, зокрема в юних пацієнтів та особливо на більш пізніх стадіях захворювання на мультифокальну папілярну карциному [83].

Вплив віку на результати лікування мультифокальної папілярної тиреоїдної карциноми, за даними літератури, залишається неоднозначним, хоча вік пацієнта на момент встановлення діагнозу включений як прогностичний фактор у більшість оціночних систем (TNM, AMES, AGES і MACIS). Прогностичне значення віку для саме мультифокальних пухлин залишається остаточно невизначеним та зазвичай враховується окремо, як, наприклад, у запропонованій на основі мультिवаріантного аналізу оціночній системи Mazzaferri EL з клініки штату Огайо [84].

Таким чином, аналіз літературних даних не дозволив підтвердити, що вік є самостійним значущим фактором ризику, пов'язаним з мультифокальними папілярними тиреоїдними карциномами.

1.5. Стать і мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома

Аутопсичні дослідження показали, що мультифокальність у папілярних тиреоїдних карциномах зустрічається частіше у чоловіків, хоча це не завжди підтверджується клінічними дослідженнями. Yamamoto Y. зі співавторами повідомили, що під час аутопсії серед чоловіків було виявлено більше мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином порівняно із жінками (38 проти 20 %) [85]. Подібні результати отримані Harach H. R. зі

співавторами. Серед усіх секційних досліджень мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином чоловіків було 35 %, жінок – 15 %, але автори зазначають, що ця різниця не є статистично значимою [86]. Mazeh H. зі співавторами виявили мультифокальні папілярні тиреоїдні карциноми у 150 з 263 (57 %) залоз після тиреоїдектомії, з поширеністю 60 % у чоловіків і 56 % у жінок [39]. Kim H.J. зі співавторами відзначили мультифокальність у 32 % з 2095 тотальних тиреоїдектомій, виконаних з приводу папілярного раку ЩЗ без статистично значимих відмінностей у розподілі за статтю [41]. За даними Joseph K. R. зі співавторами, які визначали прогностичні фактори тиреоїдних карцином, вік більше 45 років та чоловіча стать не вносять суттєвого вкладу в більш високу частоту виникнення мультифокальності [87].

1.6. Радіація і мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома

Висока чутливість ЩЗ до іонізуючої радіації, особливо в дитячому віці, добре відома з 50-х років минулого століття [44]. У популяціях, схильних до радіаційного впливу, відзначено чіткий взаємозв'язок між дозою опромінення та ризиком розвитку тиреоїдних карцином [88–94]. Чорнобильська аварія у квітні 1986 року стала трагічним нагадуванням про високу сприйнятливості до радіації ЩЗ маленьких дітей. Діагноз папілярного тиреоїдного раку був установлений більш ніж у 4000 дітей, опромінених радіоактивними ізотопами внаслідок аварії на ЧАЕС. Оцінений надлишковий ризик розвитку тиреоїдного раку серед дітей після опромінення одним Гр радіації знаходиться в межах від 1,7 до 18,9 [45]. Наголошено на особливу радіаційну чутливість ЩЗ у найменших дітей віком до 1 року.

1.7. Мультифокальність при папілярних макро- та мікрокарциномах щитоподібної залози

В останні десятиріччя в багатьох країнах показник захворюваності високодиференційованим раком ЩЗ збільшився за рахунок виявлення великої кількості карцином мінімальних розмірів [95–98]. При посмертному

дослідженні макроскопічно інтактних ЩЗ мікрокарциноми можуть виявлятися навіть у 36 % випадків [86, 99]. Науковці наголошують на збільшенні випадків окремого підвиду (зокрема, і мультифокального раку), розрізняючи папілярну макрокарциному та папілярну мікрокарциному [13, 15, 26, 80, 100]. Причини цього «епідемічного» підвищення, перш за все, мікрокарцином продовжують обговорюватися, але широке застосування УЗД та інших методів візуалізації цілком може бути одним із факторів зростання кількості вперше виявлених маленьких карцином (до 1 см у діаметрі). Той факт, що підвищення захворюваності не супроводжується аналогічним зростанням показника смертності, може бути підтвердженням, що основною причиною є рання і точна діагностика. Заради справедливості зазначимо, що існує і протилежна думка, а саме, що широке використання передопераційних діагностичних методик не може пояснити цю тенденцію до збільшення [26].

Взаємозв'язок між мультифокальними папілярними тиреоїдними клінічно значущими макро- та мікрокарциномами залишається дискусійним. Фактично постає питання, що є більш вагомим фактором прогнозу? Та, відповідно, обираючи тактику лікування: розмір первинного вогнища (макро- та мікрокарцинома) чи наявність мультифокальності. Зрозуміло, що треба розглянути всі варіанти поєднань цих ознак. Є думка, що тактика при макро- та мікрокарциномах ЩЗ, взагалі, не повинна відрізнятися, тобто в усіх випадках треба виконувати тиреоїдектомію, незалежно від наявності мультифокальності [33].

Як свідчить Kim K. J. зі співавторами, мультифокальність пухлини часто спостерігається при папілярному раку ЩЗ, проте його прогностичність є досить суперечливим моментом. Авторами було досліджено прогностичну можливість появи мультифокальності з папілярним раком ЩЗ розміром більше 1 см та мікрокарциномах. Вивчивши медичну документацію та патогістологічні результати 2309 пацієнтів, автори дійшли висновку, що мультифокальність може бути вагомим прогностичним фактором у пацієнтів

з папілярним раком ЩЗ з пухлиною, більше 1 см, однак має дуже мало чи, взагалі, не має прогностичного значення для папілярних мікрокарцином [101].

Згідно з рекомендаціями, опублікованими Американською тиреоїдною асоціацією (АТА) і Європейською тиреоїдною асоціацією (ЕТА), мультифокальна папілярна мікрокарцинома не розглядається як, безперечно, погана прогностична ознака і, таким чином, не повинна впливати на лікування [102–105]. На підтвердження цієї думки деякі автори наголошують на відсутності зв'язку мультифокальних мікрокарцином з підвищеним ризиком розвитку рецидиву [106, 107]. Ross D. S. зі співавторами не знайшли ніяких відмінностей розвитку рецидиву між уні- і мультифокальними мікрокарциномами після тотальної або субтотальної тиреоїдектомії [106]. Neuhold N. зі співавторами повідомили про серію з 759 пацієнтів та лише з трьома рецидивами в регіонарні шийні лімфатичні вузли при мультифокальній папілярній мікрокарциномі [107].

Вживання при мультифокальній папілярній тиреоїдній мікрокарциномі, за даними багатьох авторів, суттєво не відрізнялася від вживання при солітарних карциномах.

Так, Piersanti M. зі співавторами зробили висновок, що папілярні мікрокарциноми є дуже частою знахідкою. При цьому показники смертності були рівнозначні при солітарних і мультифокальних пухлинах, а мультифокальність не була незалежним прогностичним фактором ні при клінічно значущих пухлинах, ні при мікрокарциномах [99]. Mazzaferri E. L. зі співавторами зазначає, що при виключенні випадків з віддаленими метастазами смертність при папілярних та фолікулярних карциномах статистично не відрізняється [108].

Папілярна мікрокарцинома, як зазначають Pearce E. і Braveman L. [109], усе частіше діагностується, однак вона має низький ризик смертності. Проте автори вважають, що повторення хвороби після повної або майже повної тиреоїдектомії є загальною рисою. Дослідники підтримують хірургічний

метод лікування в обсязі повної або майже повної тиреоїдектомії. Автори також припускають, що необхідно здійснювати післяопераційне лікування радіоактивним йодом щитовидного залишку, якщо в пацієнтів наявні мультифокальність пухлини, метастази в лімфовузлах, капсульна або судинна інвазія. Це може знизити рівень рецидивів і полегшити використання концентрації тиреоглобуліну в сироватці для післяопераційної оцінки ризику. Автори також стверджують, що майже повна або повна тиреоїдектомія у хворих з багатовузловим зобом або домінантними доброякісними вузлами може досить часто виявити папілярну мікрокарциному за остаточним гістологічним дослідженням. А це зумовлює повторну операцію з повним видаленням ЩЗ або рецидив появи доброякісних вузлів.

Багатофакторний аналіз показав, що мультифокальність, разом із лімфоваскулярною інвазією, категорією N та кількістю вражених лімфовузлів >5 , була суттєвою і незалежною змінною, що прогнозує гіршу безрецидивну виживаність. Слід зауважити, що цінність цього показника мала місце тільки у випадках пухлин >1 см [15].

Є дані, що відсоток мультифокальності для папілярних карцином невеликого діаметра (<1 см) і великих пухлин (>1 см), суттєво не відрізняється [39, 110]. На противагу цій позиції дані досліджень Ricci J. A. і Alfonso A. E. свідчать, що частота двостороннього раку була значною, коли пухлина була 1 см або більше [111].

Підсумовуючи усе, треба зазначити, що більші ризики, безумовно, несе мультифокальна макрокарцинома, на противагу пухлинам 1 см та менше. Водночас, однакостійності в конкретних питаннях хірургічної тактики все ще немає, тобто це питання вимагає подальших та ґрунтовних досліджень.

1.8. Одно- та двобічність ураження при мультифокальності

Зрозуміло, що вогнища мультифокальної карциноми можуть бути як в обох частках ЩЗ, так тільки в одній. Таким чином, постає питання про

розповсюдженість та прогностичну значущість цього аспекту. У деяких роботах повідомляється про гірший прогноз при наявності саме двобічного ураження [49, 60]. Але є й інша точка зору, а саме, що двобічність не впливає на вірогідність рецидиву чи виживання [81]. У деяких роботах повідомляється, що двобічність як така не має суттєвого впливу на віднесення хворих до груп «високого» і «низького ризику» [81]. На думку Polat S. В. зі співавторами двобічне ураження при папілярній карциномі ЩЗ взагалі не пов'язане з гіршим прогнозом, при чому тиреотропний гормон (ТТГ) може розглядатися як показник, здатний прогнозувати мультифокальне ураження [112]. На значущість ТТГ як фактора прогнозу при високодиференційованих формах раку вказує також Batool S. зі співавторами [113].

Kim H. J. зі співавторами повідомили про результати ретроспективного аналізу, проведеного за даними 2095 пацієнтів з папілярною тиреоїдною карциномою. Мультифокальні пухлини (32 % випадків) значно частіше характеризувалися екстратиреоїдною інвазією, метастазами в лімфовузлах. Двосторонні пухлини частіше характеризувалися наявністю регіонарних і віддалених метастазів порівняно з односторонніми пухлинами, але мультифокальність усе ж таки була незалежним чинником ризику (співвідношення шансів 1,45) і тільки кількість (не двобічність) пухлинних поразок була пов'язана з ризиком рецидиву і метастазів [41].

Деякими авторами ставиться питання щодо факторів ризику двобічного ураження. Так, Lee K. J. зі співавторами висловили думку, що розміри пухлини і мультифокальне зростання є факторами ризику двосторонніх пухлин [15]. Китайські дослідники з Шанхаю провели дослідження прогностичних факторів виникнення пухлинних вогнищ у контралатеральній долі на основі аналізу 1442 випадків передопераційно однобічного ураження ПТК [114]. Однофакторний аналіз виявив, що капсульна інвазія, тиреоїдит Хашимото, мультифокальні локуси, метастази в центральних лімфатичних вузлах та мутація BRAF провокують високу частоту прихованої

контралатеральної карциноми. Багатоваріантний аналіз засвідчив, що капсульна інвазія, мультифокальність іпсилатеральної частки, метастази в центральній групі шийних лімфовузлів та мутація BRAF є незалежними предикторами наявності вогнищ карциноми в контралатеральній частці ЩЗ. Усього, за даними авторів, вогнища карциноми в контралатеральній частці було виявлено у 47 % пацієнтів.

Drucker W. D. і Robins R. J. [115] запевняють, що мультифокальність тісно пов'язана з рецидивом пухлини і двостороннім захворюванням. Connor M. і Schmalbach C. [116] сповіщають про те, що відносний ризик мультифокальної папілярної карциноми в обох частках ЩЗ мав місце в 10 раз частіше, ніж у пацієнтів з монофокальним раком.

Отже, алгоритми врахування та прогностична значущість двобічного ураження при мультифокальній високодиференційованій карциномі залишаються остаточно не з'ясованими і потребують подальших досліджень.

1.9. Мультифокальність як прогностичний фактор

У багатьох роботах мультифокальність при високодиференційованих тиреоїдних карциномах розглядається як самостійний фактор прогнозу. Зрозуміло, що мультифокальні пухлини здебільшого логічно пов'язують із підвищеним ризиком рецидивуючого перебігу захворювання, метастазуванням у лімфатичні вузли шиї [14–17]. За цим напрямом досліджень опубліковано чимало ґрунтовних робіт.

Так, дослідники з медичного університету Тайваню, які займаються ендокринологічними проблемами, навели результати дослідження клінічних особливостей та результатів лікування мультифокальної папілярної карциноми ЩЗ, щоб визначити прогностичні фактори [13]. Загалом 2418 пацієнтів з папілярним раком ЩЗ були прооперовані в медичному закладі Chang Gung Medical Center (Лінкоу, Тайвань) між 1977 та 2010 рр. Із них 483 (20,0 %) мали мультифокальний рак. Відсоток мультифокального раку був вищий у пацієнтів з папілярною мікрокарциномою (22,0 %), ніж у пацієнтів з

папілярною макрокарциномою (19,5 %). Пацієнти з мультифокальними папілярними карциномами ЩЗ мали дрібніші пухлини у старшому віці та перенесли більший відсоток субтотальних та тотальних тиреоїдектомій.

Безперечним доказом невирішеності проблеми мультифокальності як прогностичного фактора є публікації останніх років, які заперечують статистично значиму різницю в перебігу моно- та мультифокальних карцином як у дітей, так і в дорослих [3, 23].

1.10. Тиреоїдит Хашимото та мультифокальність

Слід зауважити, що більшість авторів при викладенні тих чи інших особливостей перебігу та лікування хворих на мультифокальну карциному не вказують на фоні чого вони були встановлені. Можна припустити, що цей фактор також може впливати на прогноз. Деякі автори повідомляють про фонові процеси в ЩЗ.

Так, у роботі Molnár С. зі співавторами виявлено, зокрема, причиново-наслідковий зв'язок між мультифокальністю папілярних карцином ЩЗ та тиреоїдитом Хашимото, що мав місце раніше, який автори пропонують розглядати як переднеопластичний стан, що сприяє канцерогенезу ЩЗ та лімфогенному метастазуванню [117]. Тієї ж думки притримуються Aleksander Konturek зі співавторами, які провели ретроспективне дослідження групи пацієнтів з мультифокальною папілярною карциномою і тиреоїдитом Хашимото. Вони встановили, що мультифокальна папілярна карцинома у хворих з тиреоїдитом Хашимото пов'язана з підвищеним ризиком розвитку метастазів у лімфовузли [118]. На противагу цьому Хуе S. зі співавторами на основі аналізу 1207 пацієнтів доводять, що наявність аутоімунного тиреоїдиту була пов'язана з кращим прогнозом, але ці висновки стосуються папілярних мультифокальних мікрокарцином [119].

Цілеспрямовано досліджуючи зв'язок між розвитком папілярної тиреоїдної карциноми та тиреоїдитом Хашимото, Feng Zhu зі співавторами встановили, що аутоімунний тиреоїдит пов'язано зі збільшенням випадків

мультифокального росту та капсульною інвазією. Водночас, автори зазначають, що тиреоїдит Хашимото корелює зі зниженим ризиком розвитку метастатичного ураження шийних лімфовузлів, що вони пов'язують з існуванням деякого потенційно захисного ефекту [120].

Отже, вплив фонових процесів у тканині ЩЗ не має одностайності серед дослідників, чим обумовлена актуальність та невирішеність цього аспекту мультифокальних карцином.

1.11. Додаткові прогностичні фактори та мультифокальність

Деякі автори визначали відношення діаметра первинної пухлини до загального діаметра пухлини (суми діаметрів усіх вогнищ). Зниження цього показника пов'язано з капсулярною інвазією, екстратиреоїдним поширенням і лімфогенним метастазуванням у пацієнтів з мультифокальною папілярною мікрокарциномою ЩЗ.

Так, специфічність цього відношення (TDR – Tumor Diameter Ratio) склала 86,2 % для наявності метастазів у лімфатичні вузли, 88 % для екстратиреоїдного поширення та 94,7 % для капсульної інвазії. Найкращі граничні значення TDR, які можуть передбачити капсульну інвазію, екстратиреоїдне поширення та метастази в лімфатичні вузли при мультифокальній папілярній мікрокарциномі, були 0,62, 0,57 і 0,56, відповідно. Дослідники стверджують, що цей новий параметр може бути особливо корисний для виявлення агресивної поведінки в багатофокусних папілярних мікрокарциномах ЩЗ [121]. У той же час, за даними Хуе S. зі співавторами, для пацієнтів з папілярними мікрокарциномами та позитивною мутацією BRAFv600e екстракапсулярна інвазія є менш значущим фактором, ніж загальний розмір пухлини та відношення цього розміру до діаметра первинного вогнища [119].

1.12. Тиреоїдектомія і мультифокальна тиреоїдна карцинома

Оптимальна тактика ведення мультифокальних папілярних та фолікулярних карцином також належить до дискусійних питань у сучасній ендокринній хірургії [34, 122]. Головним питанням у цьому контексті, безумовно, є радикальність операції, яка складається з двох питань: чи обов'язково видаляти повністю ЩЗ та в якому обсязі виконувати лімфодисекцію, зокрема, чи потрібно її виконувати з профілактичною метою.

Ще в 1985 році було висловлено думку (обґрунтовану клінічними даними), що ТЕ повинна виконуватись тільки у пацієнтів з поширеними формами, екстратиреоїдним розповсюдженням чи макроскопічною мультифокальністю [47]. Автори висловились також за недоцільність профілактичного введення радіоїоду для більшості випадків папілярних тиреоїдних карцином. Більш обширну тактику (тиреоїдектомію та радіоїодотерапію) вони пропонували розглядати для пацієнтів похилого віку чи за наявності екстратиреоїдного росту, чи мультифокальності, яка легко виявляється. Подібний висновок зроблено в дослідженні Gemenjager E. W. зі співавторами. Деякі автори більш обережно висловлюються і пропонують при мультифокальних папілярних карциномах застосовувати гемітиреоїдектомію при розмірі пухлини до 1 см, а доцільність її застосування на стадії pT1 (при 2 см) вважають невизначеною [123].

Більшість сучасних рекомендацій, заснованих на ретроспективних дослідженнях, радять проведення тиреоїдектомії при папілярній тиреоїдній карциномі понад 1 см як при уніфокальному, так і при мультифокальному характері пухлинного процесу. Пояснюється така позиція тим, що виконання тиреоїдектомії дозволяє проведення абляції залишкової тиреоїдної тканини радіоактивним йодом та оцінювання характеру накопичення, відкриває можливість біохімічного моніторингу за рівнем ТГ, знижує ризик повторного оперативного втручання [103, 124–126].

Метааналіз 21 статті, присвяченої саме мультифокальності як прогностичному фактора, доводить, що більш агресивна тактика, тобто

тиреоїдектомія, при мультифокальній карциномі ЩЗ є виправданою [87]. За висновками Guomin Huang зі співавторами, мультифокальні ураження мають вищий ступінь біологічної злоякості порівняно з одиночними випадками. Як стандартне лікування автори пропонують повну тиреоїдектомію в поєднанні з дисекцією центрального відділу ший. Бічну дисекцію автори пропонують тільки для пацієнтів з наявними (чи підтвердженими) метастазами в лімфатичних вузлах [34]. Львівські автори методичних рекомендацій по діагностиці, лікуванню, спостереженню та реабілітації хворих на рак ЩЗ також зазначають, що однією з обставин радикального підходу до хірургічного лікування високодиференційованого тиреоїдного раку (виконання тиреоїдектомії) є наявність мультифокального росту пухлини (при папілярних раках у 20–80 %) [127].

Ross D.S. зі співавторами провели аналіз рецидивів у пацієнтів з уніфокальною і мультифокальною папілярною тиреоїдною мікрокарциномою залежно від обсягу операції. Спостерігалось 611 пацієнтів, з них 30 (6,2 %) мали рецидиви, виявлені в середньому через 2,8 року після первинного лікування. Загальний показник рецидивів не відрізнявся в пацієнтів з уніфокальним і мультифокальним ураженням. Серед пацієнтів, які перенесли операцію резекційного характеру, рецидивів було більше при мультифокальному ураженні, ніж при уніфокальній пухлини (18 проти 4 %, $p=0,01$). У пацієнтів з мультифокальною карциномою після виконання тиреоїдектомії спостерігалася тенденція до меншої кількості рецидивів, ніж у тих, хто переніс операцію органозберігаючого характеру (6 проти 18 %, $p=0,058$) [106].

У той же час продовжують з'являтися публікації щодо можливості виконання органозберігаючих операцій при мультифокальних карциномах ЩЗ. Так, Chen J. зі співавторами (на основі 12-річного спостереження за 276 пацієнтами до 20 років) повідомляють, що більш консервативні стратегії, включаючи гемітиреоїдектомію та меншу кількість радіоїоду серед дітей та підлітків з мультифокальною карциномою, безпечні та ефективні [23].

Аналогічна думка для дорослих пацієнтів висловлюється на основі аналізу 849 випадків (27,1 % мультифокальних) гемитиреоїдектомій при ПТК [3]. Автори вважають, що мультифокальне ураження не повинно бути показом до заключної тиреоїдектомії, бо показники контралатеральної ПТК, регіонарних рецидивів та загального виживання співставні з такими в пацієнтів з монофокальним захворюванням.

Дещо обережно висловились Jeon Y. W. зі співавторами [128]. Вони підсумовують, що гемитиреоїдектомія може бути операцією вибору, але тільки для деяких пацієнтів з однобічним мультифокальним ураженням. При цьому такі висновки зроблено на основі аналізу результатів лікування папілярних мікрокарцином. Однак є більш сміливі висновки як, наприклад, у дослідженні Wang F. зі співавторами [129]. Автори вважають (за результатами дослідження результатів лікування 2638 пацієнтів), що мультифокальність не повинна використовуватись як незалежний фактор ризику, тобто обґрунтування для виконання тиреоїдектомії.

При аналізі літератури нам зустрілось дослідження, у якому визнається гарний прогноз у пацієнтів з мультифокальними папілярними макрокарциномами, але передумовою цього автори вважають тиреоїдектомію та проведення радіойодотерапії [22]. Тобто, фактично їх висновки свідчать на користь виконання тиреоїдектомії.

Отже, необхідність тотальної тиреоїдектомії в пацієнтів з мультифокальною папілярною тиреоїдною карциномою все ще залишається дискусійною, що пояснює необхідність подальших досліджень у цьому напрямі.

1.13. Дисекція шийних лімфовузлів та мультифокальна тиреоїдна карцинома

Метастази в лімфатичних вузлах при папілярній тиреоїдній карциномі зустрічаються досить часто (20–50 % спостережень), локалізуючись переважно в центральному відділі шиї (рівень VI) [130]. Метастази, які

виявляються до операції ультразвуковим методом, безперечно вимагають виконання радикальної шийної дисекції [131, 132]. Дискусійним питанням є доцільність і необхідність виконання профілактичної центральної шийної дисекції при відсутності підозри на метастазування в лімфовузли за даними УЗД або пальпації. Існує думка щодо недоцільності виконання центральної дисекції шиї не тільки при однобічній, але і за умови наявності багатофокусної карциноми (мається на увазі, багатофокусне ураження як самостійний фактор без урахування наявності уражених лімфовузлів) [122].

У більшості досліджень повідомляється, що мультифокальність карциноми пов'язана з підвищеним ризиком ураження регіонарних лімфатичних колекторів шиї [98, 133–140]. Lin J.D. зі співавторами повідомляють, що в серії з 18 тиреоїдектомій регіонарне метастазування розвивалося частіше у випадках з інтратиреоїдною дисемінацією, ніж при мультифокальних карциномах, які розвинулися з незалежних первинних осередків (75 проти 0 %) [80]. Результати досліджень Al Afif Ayham [141] та Salvador J. Diaz-Cano [142] також підтверджують більшу схильність мультифокальних папілярних карцином до утворення метастазів у лімфатичних вузлах. За висновками Guomin Huang зі співавторами, мультифокальні ураження мають вищий ступінь біологічної злоякості порівняно з одинокими випадками, чому й виправдана центральна дисекція шиї в усіх випадках [34].

So Y. K. зі співавторами провели аналіз даних групи пацієнтів з папілярною тиреоїдною мікрокарциномою і доопераційно невиявленими метастазами, яким виконана тотальна тиреоїдектомія і профілактична центральна шийна дисекція. Проведено оцінку клінікопатологічних факторів ризику розвитку субклінічних метастазів у центральних лімфатичних вузлах шиї. За даними авторів, вони були виявлені у 202 серед 551 пацієнта, що складає 37 %. Незалежними предикторами розвитку центральних мікрометастазів були чоловіча стать, мультифокальність і екстратиреоїдне поширення. Ці фактори повинні розглядатися при прийнятті рішення про

проведення профілактичної центральної шийної дисекції в пацієнтів з папілярною тиреоїдною мікрокарциномою [143].

Zhao Q. зі співавторами проаналізували дані групи з 1456 пацієнтів, які перенесли тотальну тиреоїдектомію з центральною шийною дисекцією з приводу папілярної тиреоїдної карциноми. Мультифокальність відзначена у 34 % пацієнтів, у 51,4 % з них виявлено метастазування в лімфатичні вузли шиї, що підтверджує, на думку авторів, зв'язок мультифокальності з ризиком розвитку метастазів [144]. У тих випадках, коли центральна дисекція шиї при папілярній тиреоїдній мікрокарциномі виконувалася при явно уражених лімфатичних вузлах, частота місцевих рецидивів була статистично значимо вища для випадків з мультифокальним ростом [80, 96, 145, 146].

Hay I.D. зі співавторами спостерігали більше рецидивів у пацієнтів з мультифокальною мікрокарциномою по відношенню до уніфокальної (11 проти 4 %; $p=0,002$) в 20-річний період після первинної операції [145]. Lombardi C. P. зі співавторами проаналізували результати лікування 933 пацієнтів з папілярною тиреоїдною мікрокарциномою. За допомогою мультиваріантного аналізу показано, що мультифокальне ураження є незалежним чинником ризику розвитку метастазів у лімфовузлах ($p<0,001$) і фактором ризику рецидиву в уніваріантному аналізі ($p<0,05$) [96]. Chow S. M. та інші провели ретроспективний аналіз спостереження 203 пацієнтів з папілярною тиреоїдною мікрокарциномою і відзначили, що частота рецидивів у лімфовузлах підвищена в 5,6 раза при наявності мультифокальної пухлини [146].

У ретроспективних когортних дослідженнях пацієнтів, які перенесли профілактичну центральну дисекцію шиї з приводу папілярної тиреоїдної мікрокарциноми, не було статистичних відмінностей у частоті місцевих рецидивів між мультифокальними та уніфокальними пухлинами [143, 147]. Крім того, результати ретроспективного аналізу даних 640 пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію з приводу папілярної тиреоїдної карциноми, показали, що в 36,6 % спостережень пацієнти з мультифокальним ураженням

мали аналогічну 10-річну частоту рецидиву (співвідношення шансів 1,54; 95 % довірчий інтервал 0,87–2,73; $p=0,134$) і 10-річний специфічний для захворювання показник смертності (співвідношення шансів 1,31; 95 %-ий довірчий інтервал 0,54–3,17; $p=0,542$), який можна порівняти з результатами лікування пацієнтів з уніфокальним ураженням [148].

Отже, питання про необхідність виконання профілактичної дисекції шиї (перш за все, центральної) при мультифокальній карциномі продовжує дискутуватись.

1.14. Остаточна тиреоїдектомія і мультифокальна тиреоїдна карцинома

Коли після виконання операції на ЩЗ резекційного характеру (лобектомія або резекція) остаточне гістологічне заключення надає нову інформацію щодо характеру та розповсюженості процесу постає питання про виконання остаточної тиреоїдектомії з метою забезпечення повного видалення, зокрема мультицентричної пухлини [81] і проведення радіоїодотерапії. У більшості досліджень спостерігався вищий показник виявлення вогнищ малігнізації в протилежній частці при наявності мультифокальної поразки в іпсилатеральній частці [49, 149]. Деякі автори не розділяють ці висновки та притримуються протилежної думки, а саме про відсутність статистично значимої різниці [81].

Багато авторів вважає, що проведення остаточної тиреоїдектомії після односторонньої лобектомії є безпечною процедурою, що така операція може бути виконана з низьким ризиком ускладнень і є ефективною для діагностики і видалення ураження в залишеній частці ЩЗ [149, 150]. Проте ризик ускладнень після повторної операції (гіпопаратиреоз і пошкодження поворотного гортанного нерва) статистично значимо вищий, ніж при первинній тиреоїдектомії. У цих випадках необхідно провести індивідуальну оцінку ризику виявлення ураження, яка повинна зіставлятися з підвищеним ризиком повторної операції [151].

Дані літератури свідчать, що проведення остаточної тиреоїдектомії здебільшого виправдано при встановленні діагнозу мультифокальної папілярної тиреоїдної карциноми після первинної операції резекційного характеру для забезпечення повного видалення мультицентричного захворювання або з метою подальшого проведення терапії радіоактивним йодом. Наявність протилежних думок залишає питання остаточно невирішеним.

1.15. Радіоїодотерапія і мультифокальна тиреоїдна карцинома

Радіоїодотерапія проводиться пацієнтам з високодиференційованим раком ЩЗ після тотальної тиреоїдектомії з метою абляції залишкової тканини ЩЗ, виявлення та знищення мікрометастазів. Ще не з'ясовано чи приносить введення радіоїоду користь пацієнтам з папілярними карциномами низького ризику після радикального хірургічного лікування [152]. Відносно давно, ще в минулому сторіччі, висловлювалась думка про недоцільність профілактичного введення радіоїоду для більшості випадків папілярних ТК [47].

У літературі наводиться випадок, коли саме радіоїодне дослідження надало змогу виявити уражені лімфатичні вузли в середостінні при папілярній мультифокальній мікрокарциномі [153]. Є літературні дані, що підтверджують ефективність ад'ювантної радіоїодотерапії в пацієнтів з мультифокальною папілярною тиреоїдною карциномою [126].

Нау I. D. зі співавторами з клініки Мейо повідомили про результати лікування 900 пацієнтів з папілярною тиреоїдною мікрокарциномою. Середній термін спостереження склав 17,2 роки. Із 758 пацієнтів 119 (15,7 %) пройшли радіоїодотерапію. Більша частота рецидивів відзначалася при мультицентричній карциномі і при наявності регіонарних лімфогенних метастазів. Слід зазначити, що в цілому ані більш обширні операції, ані використання радіоїодотерапії не знизили частоту рецидивів відносно до органозберігаючих операцій [145].

Ross D. S. зі співавторами [106] аналізували частоту розвитку рецидивів при мультифокальній папілярній тиреоїдній мікрокарциномі. У пацієнтів з мультифокальною карциномою, які не отримали радіоїодотерапію, рецидив був поширенішим, ніж у пацієнтів з уніфокальною пухлиною (7 проти 2 %). Однак сам факт отримання радіоїоду не знижував частоти рецидивів у пацієнтів з мультифокальним ураженням або у пацієнтів з метастазами в лімфатичних вузлах шії.

Таким чином, можемо зробити висновок, що в пацієнтів з мультифокальною папілярною карциномою абляція радіоїодом після первинної операції, швидше за все, повинна розглядатися (і, можливо, у більшості випадків), коли за допомогою персоналізованої оцінки ідентифікується підвищений ризик рецидиву і метастатичного поширення. Саме всі ці умови залишаються в межах дискусії, яка продовжується до теперішнього часу.

Треба також зазначити, що в цілому (не тільки в контексті радіоїоду) оптимальна стратегія післяопераційного спостереження пацієнтів з мультифокальною папілярною тиреоїдною карциномою залишається невирішеною клінічною проблемою. Багато пацієнтів з мультифокальним процесом відповідають критеріям групи проміжного (інколи навіть низького) ризику, зокрема згідно з переглянутими рекомендаціями АТА. Слід зазначити, що питання післяопераційного спостереження практично не розглядаються в контексті саме мультифокальності [104, 105, 154, 155].

В останні роки термін «мультифокальна тиреоїдна карцинома» набув клінічної значимості, незважаючи на невирішення питань молекулярного генезу, прогнозу і стратегій лікування. За своїм генезом мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома може бути результатом або істинної мультицентричності, або інтратиреоїдної дисемінації з одного злоякісного вогнища. Підтверджено, що передумовами мультифокальності можуть бути радіаційний вплив і генетично детермінована сімейна немедулярна карцинома ЩЗ.

Дискусійним питанням залишається прогностична значимість мультифокального пухлинного росту при папілярній тиреоїдній карциномі. Статистично значимо погіршує прогноз мультифокальна карцинома, яка визначається клінічно, на відміну від пухлинних вогнищ розміром ≤ 1 см (мікрокарцином), які менше впливають на показники виживаності. Має значення доопераційна ультразвукова і цитологічна діагностика мультифокальних карцином, чутливість якої знижується зі зменшенням розмірів вогнищ злоякісності.

Частіше мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома вимагає радикального лікування в обсязі тиреоїдектомії в більшості випадків, бо статистично значимо знижує ризик розвитку локального рецидиву за багатьма авторами. Але і це питання залишається дискусійним у зв'язку з наявністю протилежних думок навіть в останніх публікаціях.

Виконання профілактичної центральної дисекції центрального відділу щитовидної залози може розглядатися в пацієнтів з діаметром пухлини > 1 см або у випадках з великою кількістю вогнищ раку. Коли мультифокальність виявляється при остаточному гістологічному дослідженні після первинної операції органозберігаючого характеру здебільшого виправдане проведення остаточної тиреоїдектомії, але цей постулат також може мати виняток, тобто залишається дискусійним.

Безумовно, оптимальна схема спостереження пацієнтів з мультифокальною папілярною тиреоїдною карциномою повинна бути персоніфікована і брати до уваги всі наявні прогностичні фактори, а не тільки саму по собі мультифокальність. У цілому можна підсумувати, що питання післяопераційного ведення цих пацієнтів також ще остаточно не вирішено.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Головним джерелом інформації щодо хворих у дисертаційному дослідженні виступив електронний реєстр, що працює в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» у режимі реального часу з першого січня 1996 року. Хірургічний відділ виконує великий обсяг клінічної роботи впродовж багатьох десятиліть, що в поєднанні з наявністю електронного реєстру пацієнтів дає змогу проводити обґрунтовані дослідження лікування та спостереження, зокрема пацієнтів з тиреоїдною карциномою. На час закінчення дослідження (квітень 2020 р.) цей реєстр налічував більш ніж 300 тисяч амбулаторних карток. У таблиці 2.1. наведено загальну кількість головних інформаційних складових цього електронного реєстру.

Таблиця 2.1

Кількість інформаційних складових електронного реєстру хворих клініки інституту

Назва складової	Кількість
Амбулаторна картка	310 927
Історія хвороби	97 317
Операція	29 561
Обстеження	857 783
Консультація	549 083
Аналізи	749 905

Саме наявність такого електронного реєстру дозволила запланувати та провести масштабне ретроспективне дослідження щодо мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином.

2.1. Об'єкт та матеріали досліджень

Об'єктом досліджень були хворі на моно- та мультифокальну високодиференційовану ТК. Дослідження носили ретроспективний характер на основі медичної карти стаціонарного хворого (статформа № 003/О) з протоколами операцій та патогістологічних досліджень. Досліджувались також дані перед- та післяопераційних УЗД, пункційних біопсій, ТГ, консультацій, результатів сканування після радіойододіагностики та радіойодотерапії.

Для виконання дослідження було сформовано групу, до якої включено всіх наявних в електронному реєстрі пацієнтів, оперованих з приводу ВДТК за період 2000–2019 рр. за умови наявності даних післяопераційного спостереження, перш за все УЗД. У зв'язку з низкою об'єктивних та суб'єктивних причин, далеко не всі пацієнти після операції спостерігаються (консультуються та виконують УЗД) у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». Водночас виконання ретроспективних досліджень неможливо без наявності даних про віддалені результати лікування, серед яких УЗД займає одне з першочергових місць. За такими умовами сформована група склала 4387 пацієнтів. Всі етапи дослідження було проведено в межах цієї групи.

Перший етап, а саме порівняння кількості випадків моно- та МФВДТК було проведено за всіма пацієнтами відібраної групи. З них випадків монофокальної ВДТК було 3450. МФВДТК за даними остаточного гістологічного дослідження було 937. Треба зауважити, що в проведеному дослідженні мультифокальність встановлювалась лише за гістологічним дослідженням. Такі випадки за міжнародною гістологічною класифікацією TNM повинні відмічатись маленькою літерою «m» між категоріями «T» та «N».

Другий етап досліджень, а саме визначення ефективності виконання профілактичної дисекції шиї, було проведено в межах відібраної групи. Спочатку було відокремлено пацієнтів без метастатичного ураження за

передопераційним УЗД. Таких виявилось 284. Серед них були пацієнти, яким виконувалась тиреоїдектомія з профілактичною центральною дисекцією лімфовузлів ший (основна група цього етапу, 65 пацієнтів) та такі, яким виконувалась тільки тиреоїдектомія (порівняльна група цього етапу, 219 пацієнтів). Дизайн цього етапу наведено на рисунку 2.1.

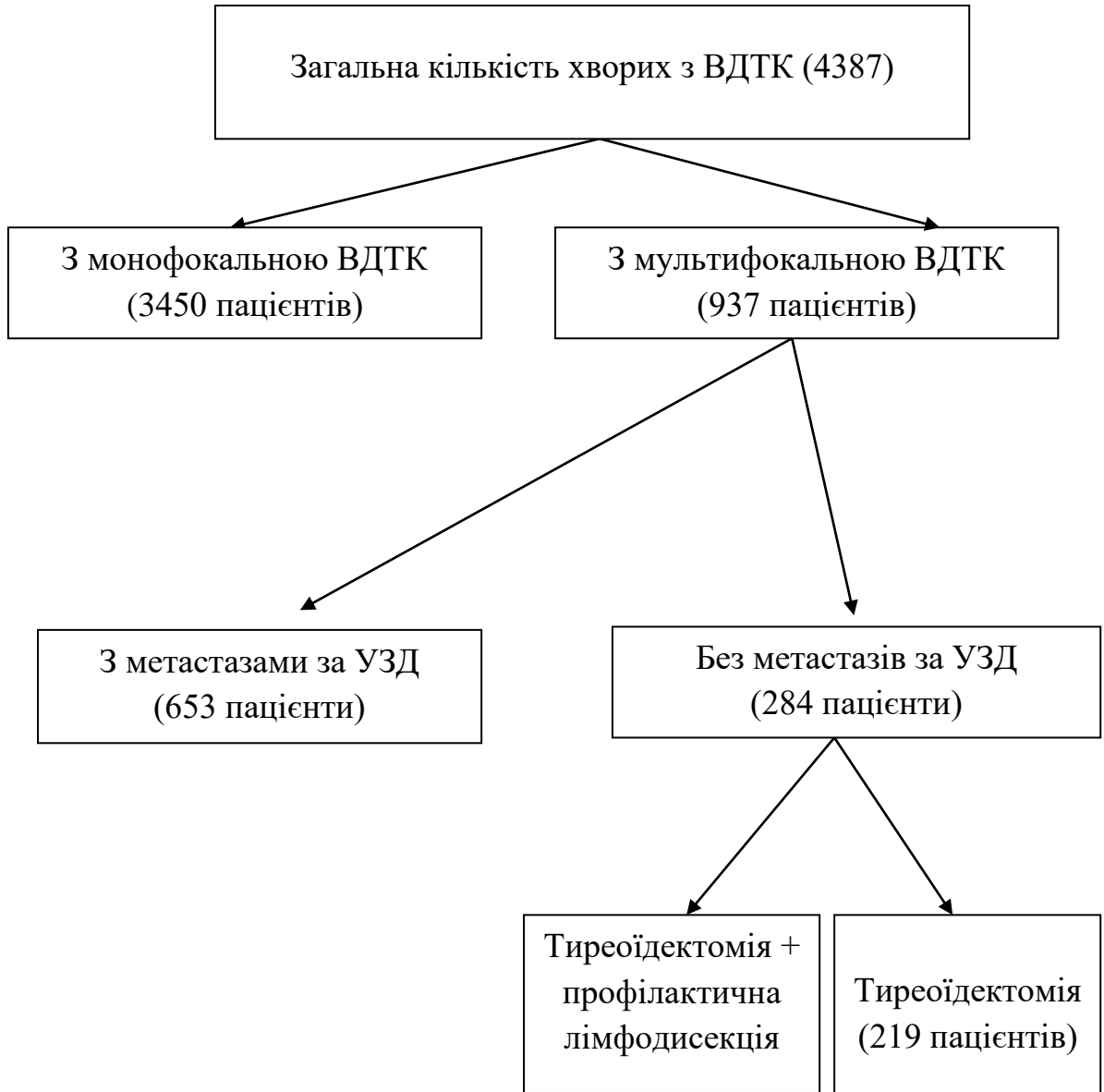


Рис. 2.1. Дизайн дослідження ефективності профілактичної дисекції ший.

Третій етап дослідження присвячено аналізу ефективності удосконалених методів хірургічного лікування хворих ВДТК. Аналіз було проведено за пацієнтами з мультифокальними ВДТК, яких оперували з використанням запропонованої методики (основна група, 165 пацієнтів) та за традиційною методикою (порівняльна група, 183 пацієнта). Порівняльну групу було відібрано за роки, які передували впровадженню апарату Патонмед ЕКВЗ-300, а саме 2005-2010. Такою кількістю років було обмежено порівняльну групу лише з метою отримання співставної за кількістю групи пацієнтів. Дизайн цього етапу дослідження наведено на рисунку 2.2.

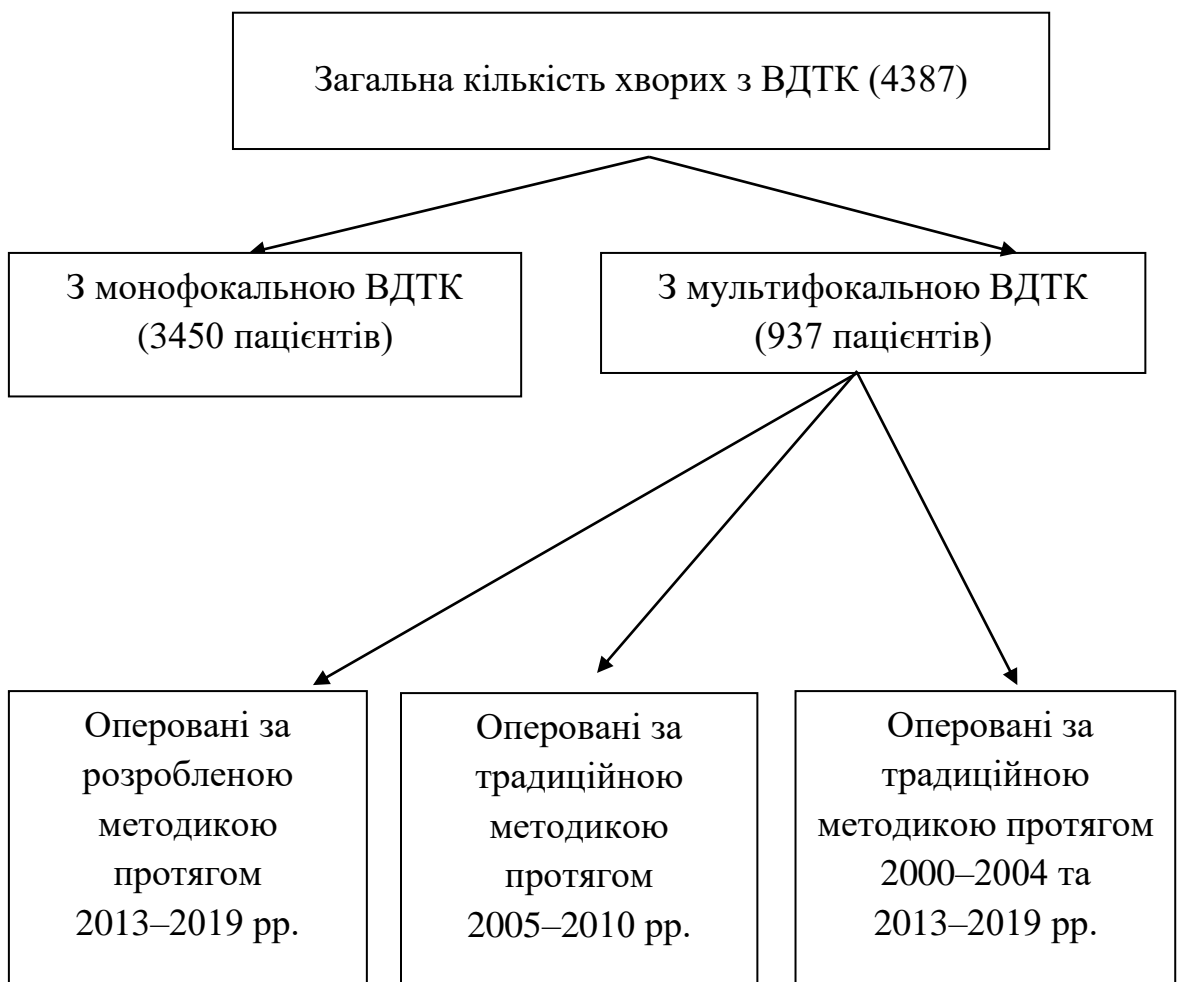


Рис. 2.2. Дизайн дослідження ефективності розробленої методики.

Загальна характеристика відібраної групи за статтю, наявністю мультифокальності та гістологічними типом пухлини наведена в таблиці 2.2.

Важливо зазначити, що в 14 пацієнтів дослідженої групи за патогістологічним висновком було зафіксовано наявність як папілярної, так і фолікулярної карциноми. Ці випадки, у зв'язку з їх малочисельністю, будуть розглянуті окремо від розподілу папілярних та фолікулярних ВДТК, але вони нами враховуються, коли наводяться розподіли за всіма моно- та мультифокальними ВДТК.

Таблиця 2.2

**Загальна характеристика відібраної групи
Обстежено 4387 пацієнтів**

Характеристики	Абс.	%
Стать		
Жінки	3506	79,9
Чоловіки	881	20,1
Ріст пухлини		
Монофокальний	3450	78,6
Мультифокальний	937	21,4
Патогістологічна форма		
Папілярна ТК	4184	95,4
Фолікулярна ТК	189	4,3
Одночасна папілярна та фолікулярна ТК	14	0,3

Як відомо, папілярні та фолікулярні пухлини мають відмінності в низці аспектів. Перш за все, фолікулярні карциноми не відокремлюються при цитологічному дослідженні від фолікулярних аденом та підпадають під рубрику фолікулярних неоплазій (за міжнародною класифікацією Bethesda: IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm). Крім того, тоді як папілярні ВДТК метастазують переважно та в першу чергу в регіонарні шийні лімфовузли (лімфогенним шляхом), фолікулярні тиреоїдні карциноми метастазують здебільшого гематогенно (найчастіше в легені, кістки, мозок).

Саме тому розподіл за головними гістологічними типами є важливим. При цьому треба зауважити, що відсоток фолікулярних карцином є невеликим (за даними літератури від 10 до 20 %). Розподіл за головними гістологічними типами у пацієнтів відібраної групи наведено на рисунку 2.3.

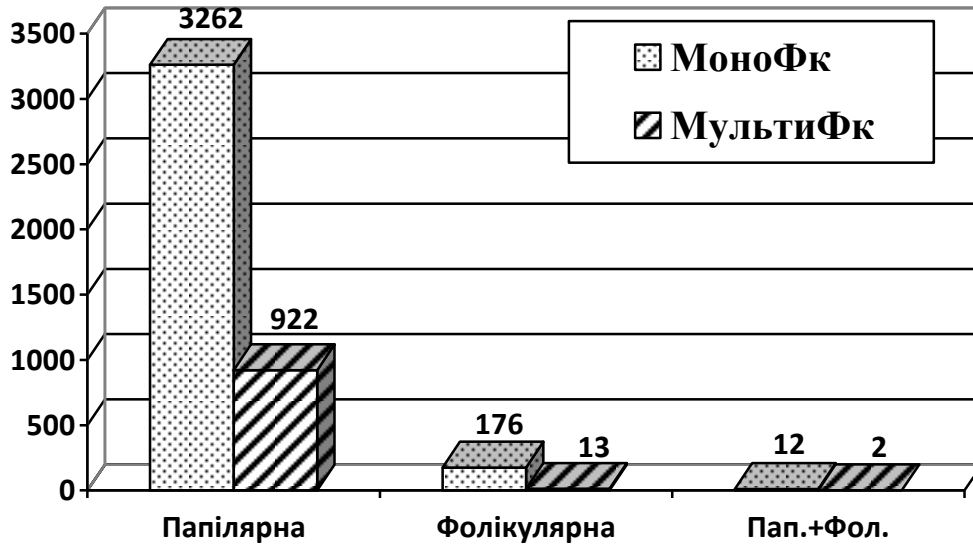


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів відібраної групи за головними гістологічними типами та наявністю мультифокальності.

Другий етап дослідження (оцінка ефективності профілактичної дисекції шиї при мультифокальних ВДТК) було проведено за групою 284 пацієнтів (65 – основна; 219 – порівняльна), розподіл яких за статтю наведено на рисунку 2.4.

Середній вік хворих основної групи склав $37,7 \pm 3,2$, порівняльної $43,7 \pm 1,6$.

Група третього етапу дослідження (оцінка ефективності запропонованої методики оперативного втручання) склала 348 хворих (165 – основна; 183 – порівняльна). Розподіл пацієнтів групи за статтю наведено на рисунку 2.5.

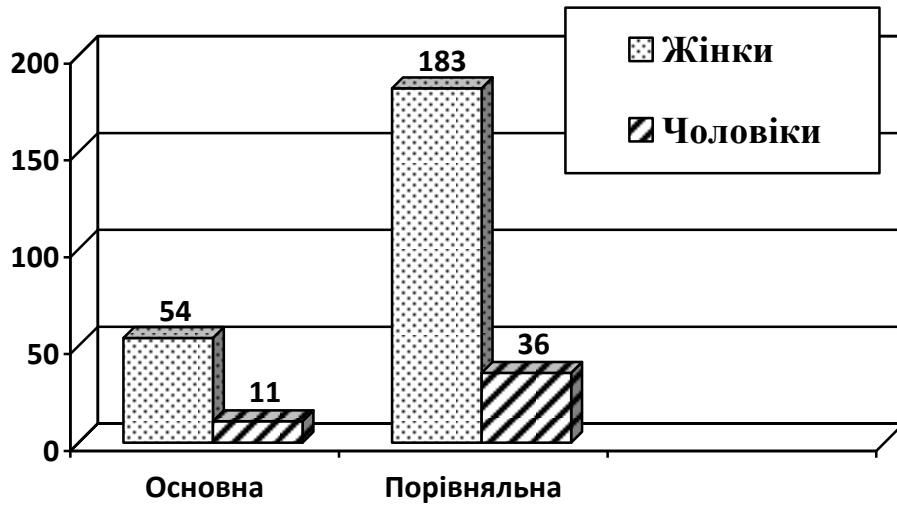


Рис. 2.4. Розподіл пацієнтів групи дослідження ефективності профілактичної дисекції шиї за статтю.

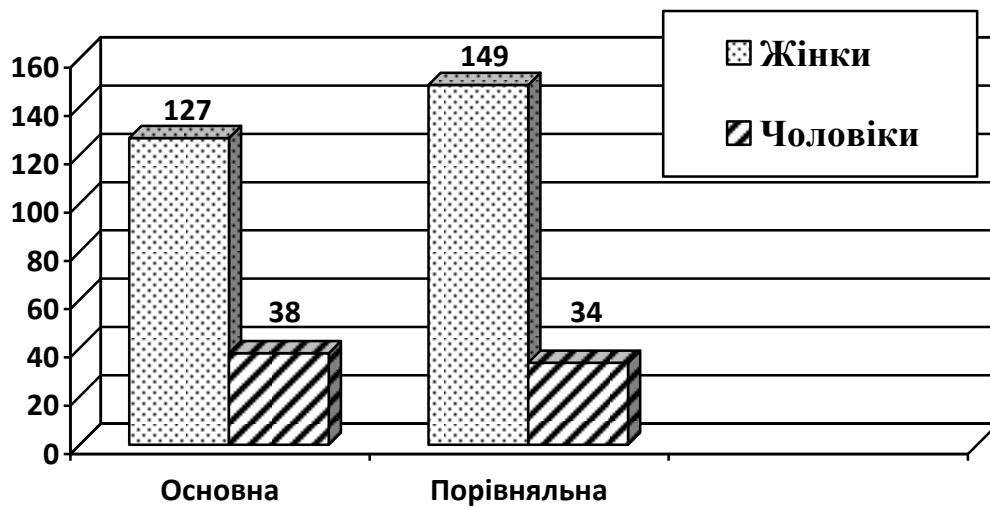


Рис. 2.5. Розподіл пацієнтів групи дослідження ефективності запропонованої методики оперативного втручання за статтю.

Середній вік хворих основної групи склав $44,1 \pm 1,9$, порівняльної $38,8 \pm 2,0$. Треба також зауважити, що пацієнтів зі важкою супутньою патологією не включали в дослідження.

2.2. Методи клінічних та патогістологічних досліджень

Всім пацієнтам дослідженої групи (це було головною вимогою включення до неї) виконувалось до- та післяопераційне УЗД щитоподібної залози та лімфовузлів ший в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». Для проведення УЗД користувались апаратом Toshiba-240 (датчик з частотою 7,5 MHz). На підставі даних ультрасонографії робили висновок щодо розповсюдженості пухлинного процесу, зокрема уражених (підозрілих на ураження) груп лімфовузлів ший.

Безумовно, найбільш надійним щодо виявлення ВДТК є цитологічне дослідження, яке виконувалось на доопераційному етапі шляхом тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії, яка проводилась голкою 21G під контролем УЗД. Виготовлення препаратів здійснювалось за модифікаціями методу Романовського-Гімзи. Цитологічне дослідження проводили на мікроскопі Olympus CX41.

Визначення тиреоглобуліну переважно виконувалось методом хемілюмінесцентного імуноаналізу з діапазоном визначення 0,2–30000,0.

Патоморфологічні дослідження були проведені в лабораторії морфології ендокринної системи та в патологоанатомічному відділенні клініки. Вилучені під час операції матеріали ЩЗ у 100 % випадках підлягали патоморфологічному дослідженню. Загальний патоморфологічний аналіз тиреоїдної тканини проводився за допомогою мікроскопів Leica, Zeiss (Німеччина). Для цього використовувались мікроскопічні зрізи тканини, забарвлених гематоксиліном та еозином. Кінцевий діагноз встановлювався за даними заключного патоморфологічного дослідження. Морфологічну верифікацію діагнозу проводили згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією пухлин ВООЗ [156].

2.3. Методи хірургічного лікування раку щитоподібної залози та застосування радіоїодтерапії

Слід зауважити, що принципово визначення об'єму оперативних втручань на ЩЗ здійснюється за загальноприйнятими підходами [157]. Але деякі елементи зазнають удосконалення, зокрема таких змін вимагало ведення електронного реєстру [158]. Сьогодні в базі даних клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» використовуються такі головні типи втручань на ЩЗ:

1. Тиреоїдектомія – повне видалення ЩЗ.
2. Остаточна (кінцева) тиреоїдектомія – видалення залишеної тканини ЩЗ після первинно органозберігаючого втручання. Зазвичай воно зумовлене отриманням патогістологічного висновку, який свідчить про наявність чи більшу агресивність та/чи поширеність пухлинного процесу, ніж вважалось на час операції.
3. Гемітиреоїдектомія – видалення однієї частки ЩЗ з перешийком.
4. Резекція частки ЩЗ – видалення тканини ЩЗ в межах однієї частки, але із залишенням більше 1/3 нормального по об'єму.
5. Гемітиреоїдектомія та резекція протилежної частки – видалення однієї частки з перешийком та частиною тканини протилежної частки ЩЗ більше 1/3 нормального об'єму.
6. Резекція обох часток ЩЗ (розширена резекція ЩЗ) – видалення тканини ЩЗ обох часток, але із залишенням з кожної сторони більше 1/3 нормального об'єму.
7. Субтотальна резекція ЩЗ – видалення тканини ЩЗ обох часток із залишенням з кожної сторони біля 1/3 нормального об'єму.

Крім операцій на ЩЗ, виконувались дисекції шиї (видалення клітковини з лімфатичними вузлами). Існує декілька головних варіантів дисекції:

1. Центральна дисекція – видалення претрахеальних та паратрахеальних лімфатичних вузлів.

2. Однобічна дисекція – видалення лімфатичних вузлів правого або лівого яремного лімфатичного колектора.

3. Двобічна дисекція – видалення лімфатичних вузлів правого та лівого яремних лімфатичних колекторів.

У післяопераційному періоді у випадках високодиференційованих карцином здебільшого проводиться один чи кілька курсів радіойодтерапії Na^{131}I , переважно в дозі 2000–6000 МБк. Інколи потім ще проводяться курси радіойоддіагностики. У минулі роки майже усі хворі на рак ЩЗ отримували супресивну терапію тироксином, що на цей час переглядається в більшості країн. У лікуванні багатьох спостережених хворих на рак ЩЗ приймала участь і автора дисертації.

2.4. Статистична обробка й аналіз матеріалів дисертації

Для аналізу й обробки вихідних даних та результатів клінічних досліджень, одержаних у процесі виконання дисертаційної роботи, використовували статистичні методи. Зокрема, для аналізу й обробки кількісних показників, що були підпорядковані закону нормального розподілу, використовувалися параметричні методи статистичного аналізу. Перевірку нормальності характеру розподілу статистичних даних в усіх вибірках проводили за критеріями Колмогорова-Смирнова/Ліліфорса, Колмогорова-Смирнова/Стіфенса, Шапіро-Уїлка, д'Агостіно за допомогою програми BioStat (5.9.9.9/Core v.6.7.3). Для обробки даних, які не підлягали закону нормального розподілу, застосовані непараметричні статистичні методи [159, 160]. За допомогою параметричних методів визначалися основні статистичні характеристики описової статистики, а саме: середнє значення, похибка середнього значення, стандартне відхилення тощо. Вибіркові параметри, що наводяться в таблицях дисертаційної роботи, мають такі позначення: M – середнє значення, s – стандартне (середньоквадратичне) відхилення, m – похибка середнього значення, p – досягнутий рівень статичної значимості, n – обсяг аналізованої виборки.

Оцінку статистично значимих відмінностей середніх значень кількісних ознак, що підлягали нормальному закону розподілу, у незалежних групах визначали за допомогою t-test критерія Стьюдента. При проведенні порівняння кількісних показників, що не були підпорядковані нормальному закону розподілу, використовувалися непараметричні статистичні критерії. Оцінка статистично значимих відмінностей показників у незалежних групах здійснювалась з використанням непараметричного статистичного χ^2 . Зокрема, з поправками Йейтса та на правдоподібність, а також точного критерію Фішера в обох варіантах (одно- та двобічному). Критичне значення рівня статистичної значимості (p) приймалося рівним 0,05 (95 %).

Аналіз й обробка статистичних даних проведених клінічних досліджень проводились з використанням пакета прикладних програм STATISTICA, SPSS та MS Excel 2010.

Порівняння ознак у хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному головним чином здійснювалось за типовою схемою, наведеною в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Схема (макет) порівняльних таблиць: розподіл хворих на моно- та мультифокальну тиреоїдну карциному за ... (назва ознак)

Критерії	Високодиференційовані тиреоїдні карциноми				χ^2	p
	монофокальна		мультифокальна			
	абс.	%	абс.	%		
1.						
2.						
3.						
Кількість						
Усього, n						

Зведення даних за цими таблицями здійснювалось за допомогою медичної інформаційної системи TherDep 5 та пакету Microsoft Office Professional 2000 (Excel).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЇ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТИРЕОЇДНОЇ КАРЦИНОМИ

3.1. Поширеність мультифокальних тиреоїдних карцином за даними електронного реєстру та дослідженої групи

Щороку в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» оперується декілька сот пацієнтів з папілярною та фолікулярною тиреоїдною карциномою. Загальна кількість оперованих з приводу високодиференційованих тиреоїдних карцином досягла 622 у 2019 році, проти 194, оперованих у 2000 р., тобто зросла за 19 років більш ніж у три рази. Це збільшення є поступовим та майже рівномірним, відповідно до збільшення загальної кількості операцій у клініці. За цей період абсолютна кількість оперованих з мультифокальною тиреоїдною карциномою також зросла, але частка мультифокальних тиреоїдних карцином продовжує коливатись у межах 15–30 %, що не змінює загальної картини (рис. 3.1).

Загальний відсоток мультифокальних карцином в електронному реєстрі за 2000–2019 рр. складає 18,5 %, а в дослідженій групі – 21,4 %.

Ураховуючи те, що найбільш вразливою групою стосовно ризику виникнення тиреоїдної карциноми є діти та підлітки на момент Чорнобильської катастрофи, ми також провели оцінку частки мультифокального ураження за всіма оперованими пацієнтами (наявними в електронному реєстрі), що народились в інтервалі 01.01.1968 – 31.12.1986. Хоча коливання мають місце, але в цілому за наявними даними відсоток мультифокального ураження тиреоїдною карциномою не зазнав статистично значимих змін протягом часу за групою пацієнтів, які були дітьми та підлітками в 1986 році. Середній відсоток мультифокальних ВДТК у групі до 18 років на час Чорнобильської катастрофи склав 20,3 %.

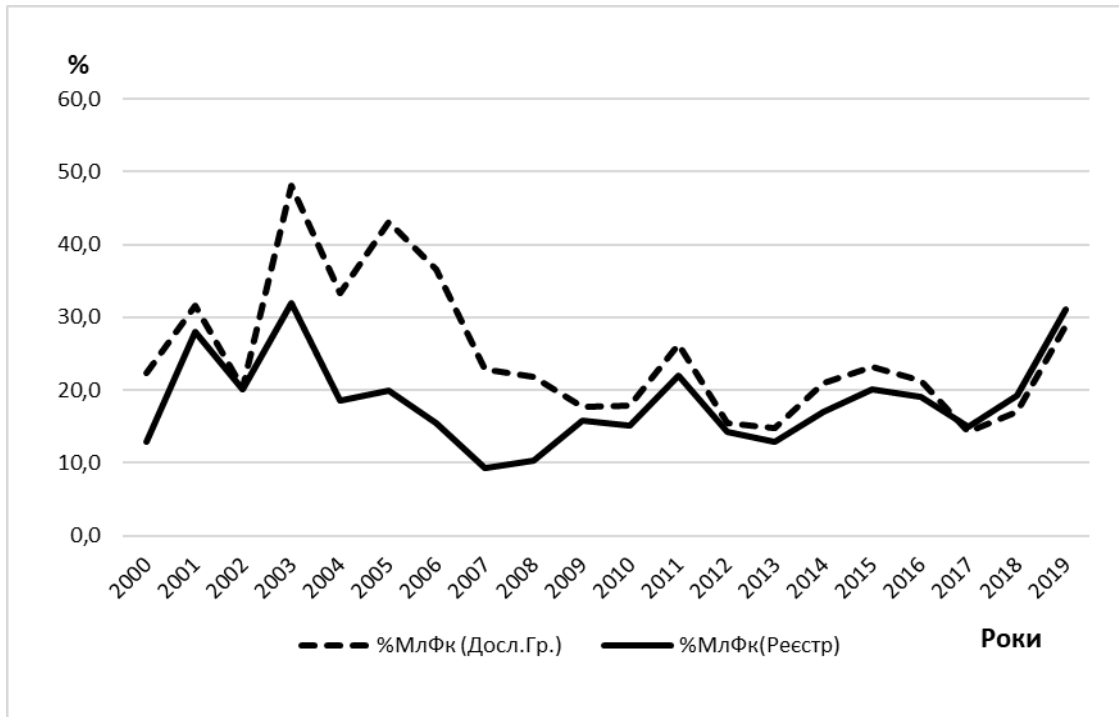


Рис. 3.1. Динаміка частки оперованих хворих на мультифокальну ВДТК за 2000–2019 роки (реєстр та група дослідження).

Водночас загальний відсоток хворих з мультифокальною карциномою коректніше визначати за всіма оперованими пацієнтами. Зрозуміло також, що дані окремого госпітального реєстру не можуть дати остаточну епідеміологічну картину розповсюдження мультифокальної карциноми, але, тим не менше, залучення всіх, кого оперували в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» за певний значний проміжок часу, дає змогу більш коректно відобразити загальну картину.

Співвідношення мультифокальних карцином серед усіх пацієнтів госпітального реєстру та в дослідженій групі дозволяють стверджувати про достатню кількість клінічного матеріалу та адекватне відображення в цілому. Треба зазначити, що фактично були відібрані всі випадки, які можливо було включити до групи дослідження за умови наявності даних післяопераційного спостереження.

Серед спостережених нами пацієнтів на долю хворих з монофокальною ВДТК приходилось 78,6 %, а на долю хворих з мультифокальною

карциномою – 21,4 %. Порівняння частоти морфологічних типів пацієнтів відібраної групи (папілярних та фолікулярних ТК) наведено на рисунку 3.2. Можна бачити, що мультифокальність статистично значимо частіше зустрічається саме серед папілярних карцином щитоподібної залози.

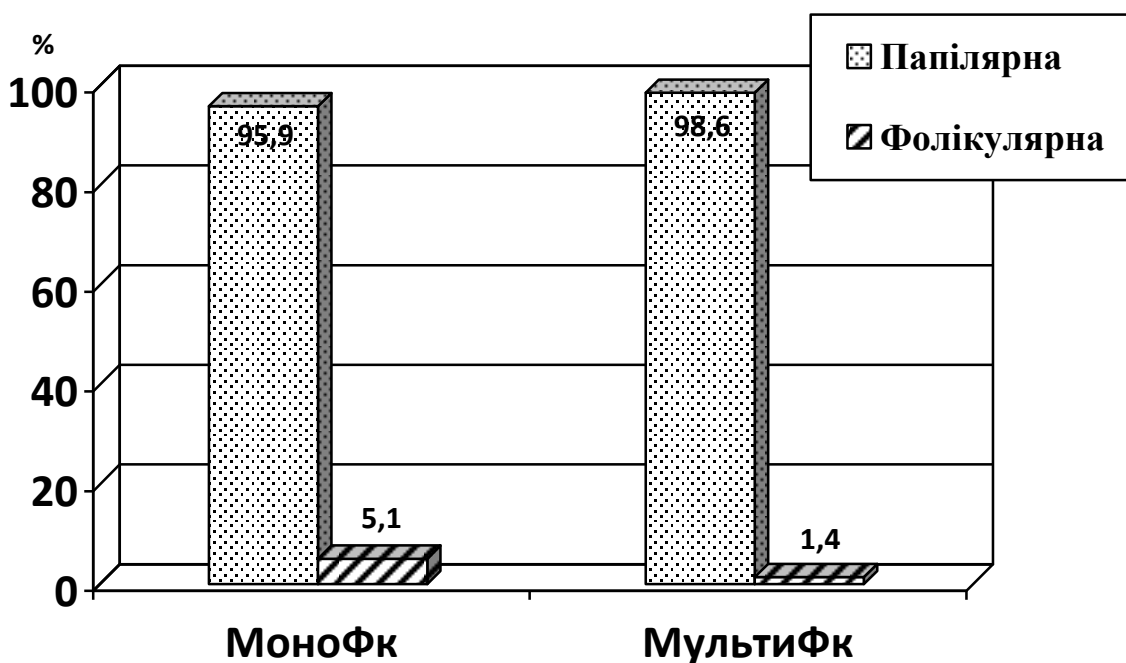


Рис. 3.2. Розподіл хворих з моно- та мультифокальними ВДТК за морфологічними типами ($\chi^2 - 24,7$; $p < 0,001$).

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

3.2. Статеві-вікова характеристика хворих моно- та мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми

Порівняння груп пацієнтів з моно- та мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою за статтю було проведено з використанням критерію узгодженості Пірсона χ^2 . Отримані результати щодо співвідношення чоловіків та жінок представлено на рисунку 3.3. Як можна бачити з таблиці, при монофокальній карциномі на долю чоловіків приходилось 20,5 % (706 випадків), а жінок – 79,5 % (2744 випадків). При мультифокальній карциномі чоловіки склали 18,7 % (175 випадків), а жінки – 81,3 % (762 випадки). Досліджені групи хворих за статевим складом між собою статистично значимо не відрізнялись за розрахунками χ^2 ,

ураховуючи розрахунки з поправками Йейтса та на правдоподібність ($p > 0,05$). Зауважимо, що визначення показників окремо при папілярній та фолікулярній карциномі також не мало статистично значимих розбіжностей.

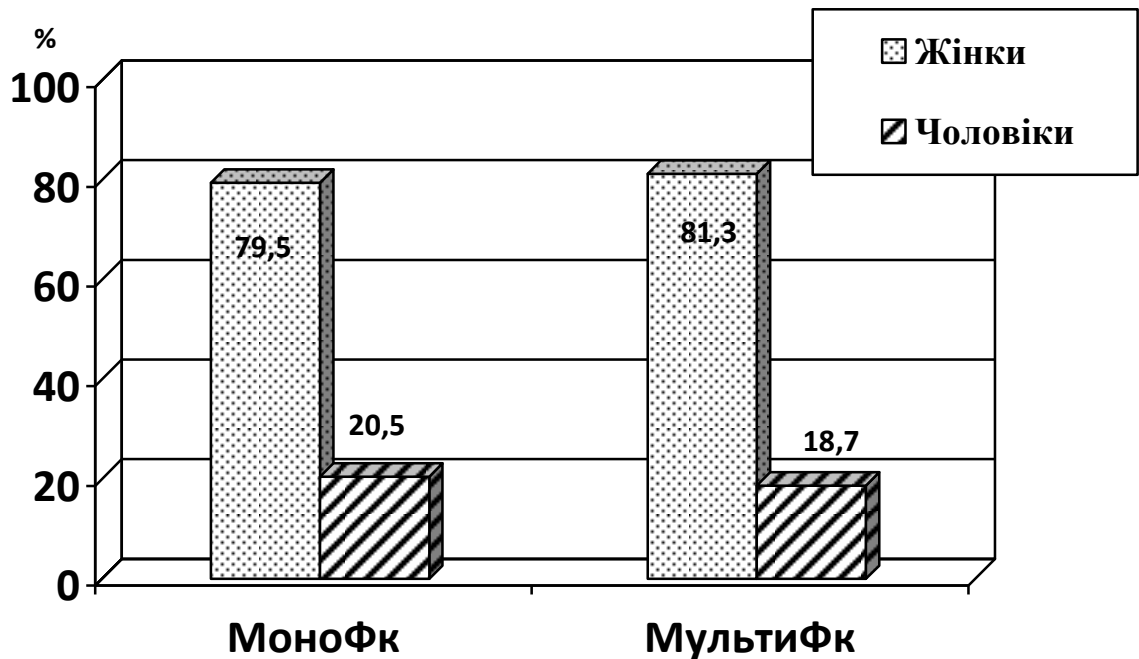


Рис. 3.3. Статевий розподіл хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному ($\chi^2 - 1,5$; $p > 0,05$).

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Аналіз вікового складу було розпочато із загальних параметрів, що характеризують вибірки віку пацієнтів на час первинної операції (середня арифметична, медіана, мода, дисперсія, тощо). В таблиці 3.1 наведено дані щодо порівняння середніх арифметичних за F-тестом Фішера та t-тест. Треба зазначити, що загальна кількість випадків монофокальної ВДТК, безумовно, більша (більш ніж у 3,5 раза), але і сама абсолютна кількість випадків мультифокальної карциноми достатня для статистичного аналізу (більше 900).

Отже, стало можливим проведення адекватних статистичних порівнянь цих вибірок, що і було проведено. За середніми арифметичними вибірками віку пацієнтів з моно- та мультифокальними ВДТК достатньо близькі, але мають статистично значиму розбіжність як за F-критерієм Фішера ($p < 0,05$),

так і за критерієм t-тест ($p < 0,001$). Параметри вибірок підтверджують нормальний розподіл вибірок віку, що є важливим для застосування зазначених критеріїв.

Таблиця 3.1

**Статистичні показники вибірок віку хворих на час операції з моно-
та мультифокальною ВДТК**

Параметри/Групи	МоноФк	МультиФк
Кількість (n)	3450	937
Середня арифметична	39,760±0,246	41,920±0,444
F-тест Фішера	1,133 $p < 0,05$	
t-тест	4,11 ($p < 0,001$)	

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Було також проаналізовано аналогічні показники окремо за папілярними та фолікулярними карциномами у таблиці 3.2 наведені дані щодо папілярних карцином.

Таблиця 3.2

**Статистичні показники вибірок віку хворих на час операції з моно-
та мультифокальною папілярною ТК**

Параметри/Групи	МоноФк	МультиФк
Кількість (n)	3262	922
Середня арифметична	39,933±0,493	41,774±0,873
F-тест Фішера	1,129 $p < 0,05$	
t-тест	3,48 ($p < 0,001$)	

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Показники вибірок віку на час операції при папілярній карциномі мали аналогічні співвідношення. Відносно невелика кількість фолікулярних

карцином, тим не менше, дозволила зафіксувати статистично значимі зміни в тому ж напрямі. Це стосується переважної частини хворих старшого віку серед оперованих з приводу мультифокальної ВДТК (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Статистичні показники вибірок віку хворих на час операції з моно- та мультифокальною фолікулярною ТК

Параметри/Групи	МоноФк	МультиФк
Кількість (n)	176	13
Середня арифметична	36,619±2,353	54,917±7,612
F-тест Фішера	1,401 p<0,05	
t-тест	3,88 (p<0,001)	

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Наявність статистично значимих розбіжностей вибірок віку пацієнтів з моно- та мультифокальними карциномами поставила питання, більш конкретного відокремлення вікових груп з найбільш суттєвими коливаннями та пошуку інших можливих причин цього явища. Загальний вигляд розподілу пацієнтів з ВДТК за віком (точніше за віковими групами) наведено на рисунку 3.4. Він демонструє нормальний розподіл за віком обох груп (як моно-, так і мультифокальних ВДТК). Зазначимо, що й окремо тільки за папілярними та тільки за фолікулярними карциномами картина аналогічна.

Розподіл часток вікових груп згідно з класифікацією ВООЗ наведено на рисунку 3.5. Як бачимо, існує статистично значима різниця в цьому розподілі. Так, мультифокальна карцинома переважно зустрічається в усіх вікових групах після 45 років.

Подальший пошук вікових особливостей призвів до визначення найбільш показової межі, яка склала 34 роки. Різниця між пацієнтами старше 34 роки та молодшого віку виявилась статистично значимою. На рисунку 3.6 наведені дані щодо статистичного аналізу цих груп.

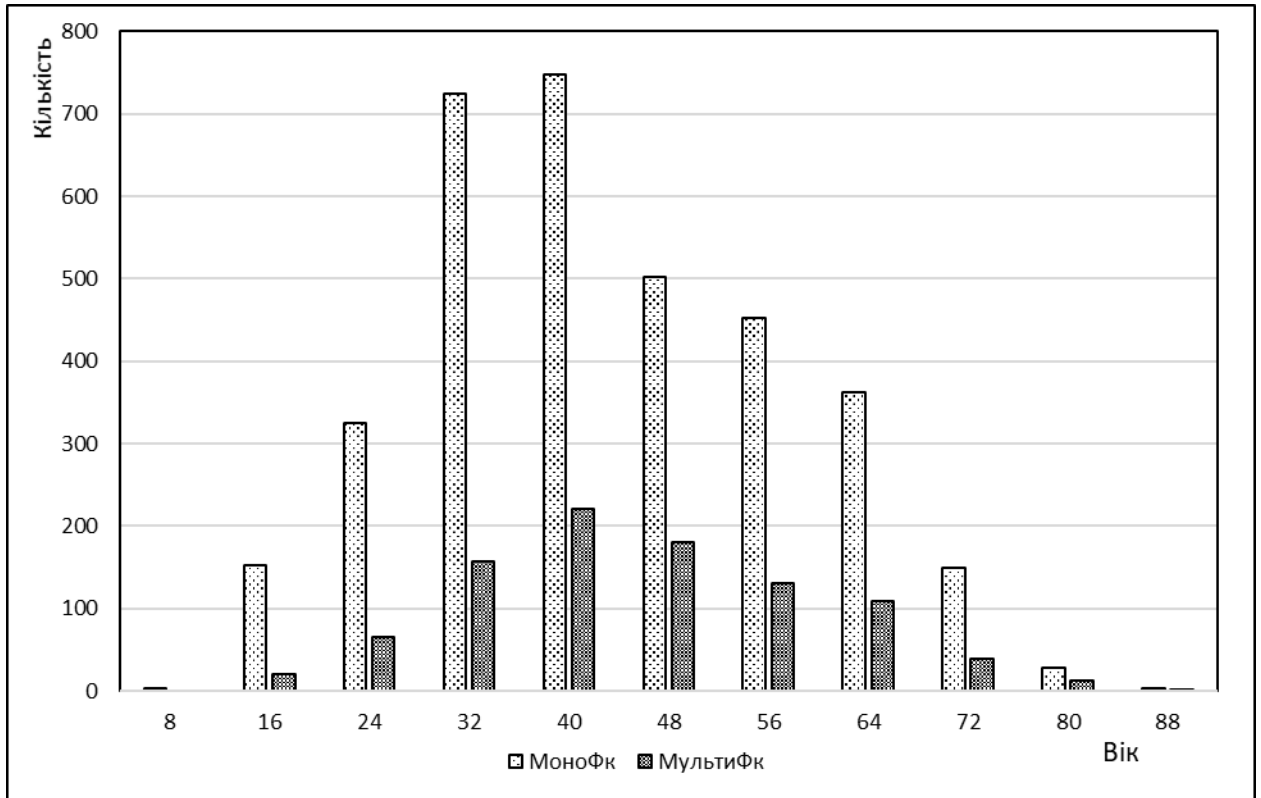


Рис. 3.4. Розподіл за віком на час операції хворих з моно- та мультифокальною ВДТК

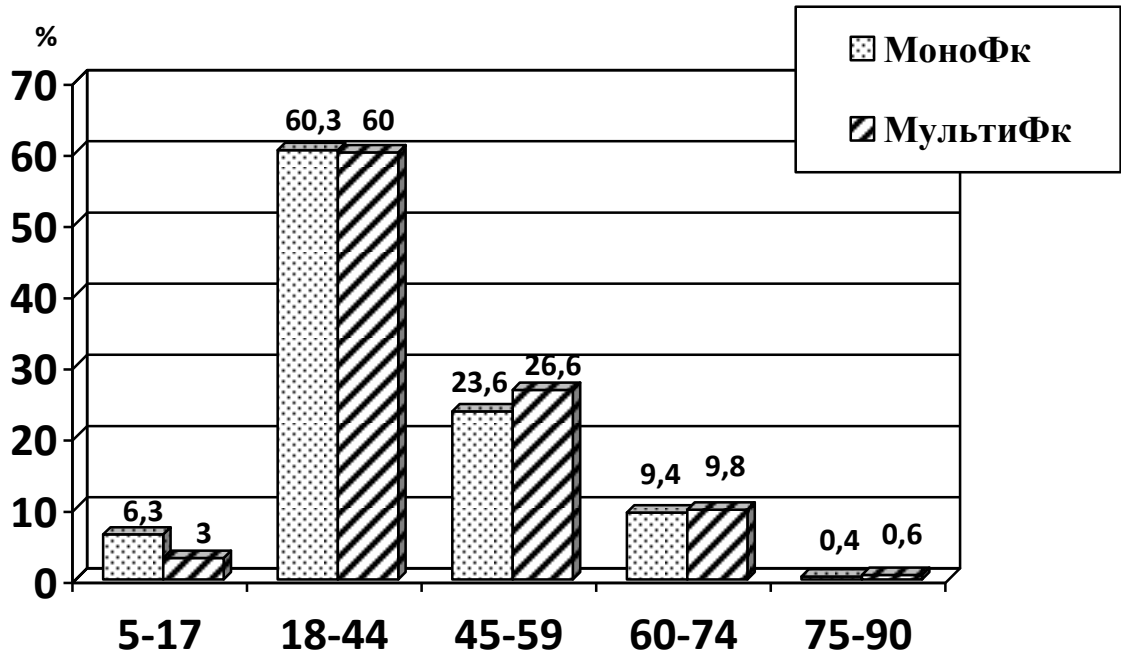


Рис. 3.5. Розподіл за віковими групами хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному ($\chi^2 - 18,0$; $p < 0,01$).

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

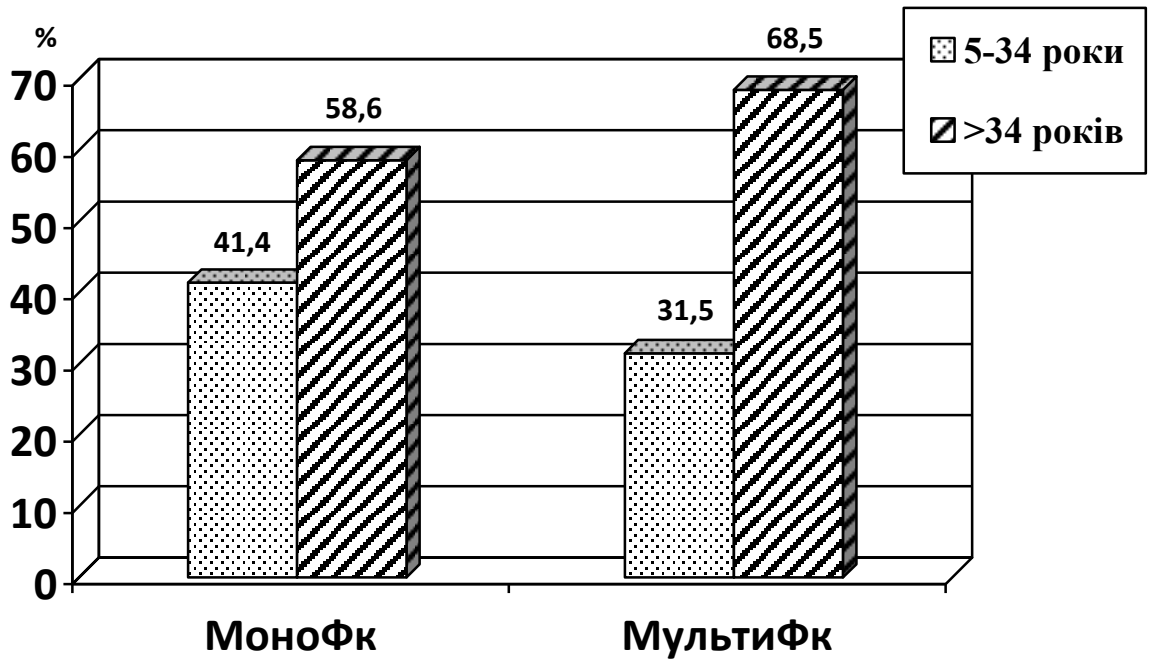


Рис. 3.6. Віковий склад хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за групами до та після 34 років ($\chi^2 - 30,4$; $p < 0,001$).

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Окремий внесок у віковий розподіл можна було очікувати від групи хворих, що були дітьми та підлітками на час Чорнобильської катастрофи в 1986 році. Нами було проведено порівняння моно- та мультифокальних ВДТК у пацієнтів 1968–1986 років народження (тобто тих, кому було до 18 років на час Чорнобильської катастрофи) та інших. Результати наведено на рисунку 3.7.

Отримані дані переконливо свідчать, що серед групи дітей та підлітків на час Чорнобильської катастрофи (0–18 років) частка мультифокальних карцином не мала статистично значимих змін. Ураховуючи відомий факт про переважну більшість радіогенних папілярних карцином, ми провели розрахунки окремо за папілярними та фолікулярними карциномами. Результати за папілярними карциномами наведено в таблиці 3.4.

Як можна бачити з таблиці 3.4, за розподілом моно- та мультифокальних папілярних карцином між пацієнтами 1968–1986 років

народження та інших має аналогічну картину та підтверджує відсутність статистично значимих розбіжностей.

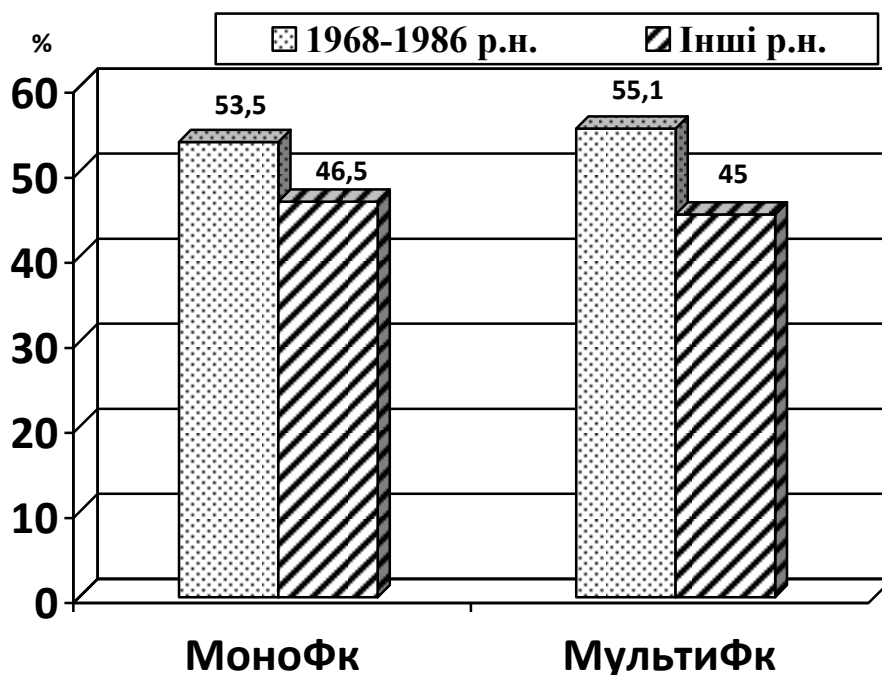


Рис. 3.7. Порівняння хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за групами 1968–1986 рр. та інших років народження ($\chi^2 - 0,78$; $p > 0,05$).

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Таблиця 3.4

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну папілярну ТК за групами 1968–1986 років народження на інших

Роки народження	Папілярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
1968–1986	1747	53,56	513	55,64	$\chi^2 - 1,26$ χ^2 Йейтса – 1,17 χ^2 правд. – 1,26	>0,05
Інші	1515	46,44	409	44,36		
Усього	3262	100	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

У таблиці 3.5 наведено результати порівняння за фолікулярними карциномами.

Таблиця 3.5.

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну фолікулярну ТК за групами 1968–1986 років народження на інших

Роки народження	Фолікулярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
1968–1986	88	50	1	7,69	$\chi^2 - 8,69$ χ^2 Йейтса – 7,08 χ^2 правд. – 10,32	<0,01
Інші	88	50	12	92,31		
Усього	176	100	13	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Розуміючи, що наведена таблиця, яка містить одиницю серед числових даних, не дозволяє коректно оцінювати значимість розподілу за χ^2 , було розраховано точний критерій Фішера в обох варіантах: одnobічний склав 0,002, двобічний виявився 0,003.

Отже, мультифокальність серед фолікулярних ВДТК не тільки не збільшена в групі народжених у 1968–1986 роках, а ще й статистично значимо зменшена при $p < 0,01$.

3.3. Моно- та мультифокальна високодиференційована тиреоїдна карцинома в регіонах, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС

До регіонів, що вважаються найбільш постраждалими внаслідок Чорнобильської катастрофи, відносяться Чернігівська, Житомирська, Рівненська, Черкаська, Київська області та місто Київ. Результати порівняння моно- та мультифокальних карцином за цими регіонами та іншими наведено

в таблиці 3.6. Із неї можна бачити відсутність статистично значимої різниці випадків мультифокальності за цим розподілом.

Таблиця 3.6

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за
«Чорнобильськими» регіонами* та іншими**

Регіони	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
«Чорнобильські»	1977	57,3	527	56,24	$\chi^2 - 0,34$	>0,05
Інші	1473	42,7	410	43,76	χ^2 Йейтса – 0,30	
					χ^2 правд. – 0,34	
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: «Чорнобильські» регіони: Чернігівська, Житомирська, Рівненська, Черкаська, Київська області та місто Київ; МоноФк – монофокальна; МультиФк – мультифокальна.

У таблиці 3.7 наведено аналогічний розподіл окремо за випадками папілярної карциноми. Із даної таблиці можна бачити таку ж відсутність статистично значимих змін у розподілі випадків моно- та мультифокальних папілярних карцином за регіонами, що найбільше постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи та іншими.

У таблиці 3.8 наведено результати порівняння за постраждалими регіонами та іншими при фолікулярних ТК. Наявність кількості менше 5 серед кількісних показників не дозволяє адекватно оцінювати статистичну значимість, тому було також розраховано обидва варіанти точного критерію Фішера: однобічний склав 0,005, а двобічний – 0,008.

Отже, можна стверджувати, що саме фолікулярні тиреоїдні ТК мають статистично значиму перевагу серед мешканців регіонів, що найбільше постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи.

Таблиця 3.7

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну папілярну ТК за «Чорнобильськими» регіонами* та іншими

Регіони	Папілярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
«Чорнобильські»	1872	57,39	515	55,86	$\chi^2 - 0,69$	>0,05
Інші	1390	42,61	407	44,14	χ^2 Йейтса - 0,63	
					χ^2 правд. - 0,69	
Усього	3262	100	922	100	—	—

Примітки: «Чорнобильські» регіони: Чернігівська, Житомирська, Рівненська, Черкаська, Київська області та місто Київ; МоноФк – монофокальна; МультиФк – мультифокальна.

Таблиця 3.8

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну фолікулярну ТК за «Чорнобильськими» регіонами* та іншими

Регіони	Фолікулярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
«Чорнобильські»	96	54,55	12	92,31	$\chi^2 - 7,05$	<0,01
Інші	80	45,45	1	7,69	χ^2 Йейтса - 5,59	<0,05
					χ^2 правд. - 8,56	<0,01
Усього	176	100	13	100	—	—

Примітки: «Чорнобильські» регіони: Чернігівська, Житомирська, Рівненська, Черкаська, Київська області та місто Київ; МоноФк – монофокальна; МультиФк – мультифокальна.

3.4. Особливості моно- та мультифокальної ВДТК за класифікацією TNM

Міжнародна класифікація пухлин за TNM є важливим рубрикатором, за яким визначається ступінь агресивності та поширення пухлин. Для кожної локалізації виділяють клінічні класифікації та патологоанатомічні, які визначаються після операції за даними гістологічного висновку. У нашому дослідженні аналізувались лише рубрики, які належать до другої групи, тобто позначаються як pTNM. Треба зазначити, що протягом часу виходять нові редакції класифікації pTNM, які дещо змінюють ключові ознаки щодо віднесення пухлин до деяких рубрик. Зрозуміло, що в ідеалі в межах одного дослідження використовують одну редакцію pTNM, що дозволяє визначати максимально коректні співвідношення різних груп досліджених пухлин, проте в нашому ретроспективному дослідженні є обставини, на наш погляд, поважні, які не дозволили виконати цю умову.

По-перше, сама ретроспективність означає, що аналізу піддаються вже проліковані пацієнти з установленими діагнозами, інколи за давністю навіть з неможливістю перегляду гістологічних препаратів.

Крім того, наше дослідження не є суто морфологічним та не передбачає ретельного визначення всіх дрібних гістологічних особливостей ВДТК. У цілому ж рубрики класифікації pTNM складаються таким чином, що як за всіма категоріями більший номер відповідає більшому ступеню поширеності та агресивності пухлини. Незважаючи на велику кількість редакцій класифікації pTNM (щодо терміну спостереження в дослідженій групі, яка складає майже 20 років), розбіжності віднесення до тих чи інших рубрик здебільшого стосуються гістологічних тонкощів та мало впливають на загальну клінічну оцінку ситуації. До цих аргументів треба додати обсяг інформації, який налічує тисячі хворих та фактично унеможливорює практичну реалізацію приведення всіх наявних даних до останньої класифікації. Можна провести паралель у тому, що можливість аналізу багатосоттисячних баз даних за десятки років вимагає «плати» у вигляді

примирення з деякими похибками за рахунок як помилок, так і змін у класифікаціях та підходах до діагностики та лікування.

Зважаючи на вищезазначені міркування, ми дозволили собі проведення аналізу за класифікацією pTNM лише за рубриками, які було свого часу виставлено лікарями на підставі сформованого гістологами висновку.

У таблиці 3.9 наведено розподіл пацієнтів з моно- та мультифокальною ВДТК за рубрикою «Т» класифікації pTNM. Зауважимо, що один випадок у дослідженій групі мав рідку категорію T0, тобто при наявності гістологічно підтверджених метастазів у тканині ЩЗ не було знайдено пухлинного вогнища навіть після виконання тиреоїдектомії. Його виключено з таблиці з метою проведення адекватного порівняння інших груп.

Таблиця 3.9

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за рубриками «Т» класифікації pTNM

Рубрика «Т» за pTNM	ВДТК				Критерій χ^2	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
T1	2161	62,66	543	57,95	$\chi^2 - 7,48$	>0,05
T2	573	16,61	170	18,14		
T3	568	16,47	174	18,57		
T4	147	4,26	50	5,34		
Усього	3449	37,34	937	42,05	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Результати порівняння груп за всіма категоріями «Т» не виявила статистично значущих розбіжностей. Розподіл папілярних моно- та мультифокальних ТК за рубрикою «Т» класифікації pTNM наведено в таблиці 3.10.

Як можна бачити з таблиці 3.10 серед папілярних карцином фіксується статистично значуща розбіжність груп моно- та мультифокальних ТК. Це змусило нас провести пошук найбільш суттєвих відмінностей при поєднанні деяких категорій «Т».

Таблиця 3.10

Розподіл хворих на папілярну моно- та мультифокальну ТК за рубриками «Т» класифікації pTNM

Рубрика «Т» за pTNM	Папілярна ТК				Критерій χ^2	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
T1	2093	64,16	535	58,03		
T2	501	15,36	168	18,22		
T3	525	16,09	173	18,76		
T4	143	4,38	46	4,99		
Усього	3262	99,99	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Оптимальним, із точки зору наявності розбіжностей, виявилось групування категорій «Т3»-«Т4» та порівняння цієї групи з категорією «Т1» класифікації pTNM. Результати наведено в таблиці 3.11.

Із наведених у таблиці 3.11 даних бачимо, що з надійністю на рівні 99 % і більше можна стверджувати, що за стадією за класифікацією pTNM хворі на монофокальну і мультифокальну папілярну карциному суттєво розрізняються між собою. У хворих на мультифокальну карциному значно частіше реєструються пухлини в ЩЗ з більшими категоріями «Т» ніж у хворих на монофокальну карциному. Так, якщо у хворих на монофокальну карциному пухлини стадії «Т3»-«Т4» виявились у 35,84 % осіб, то в хворих з мультифокальною карциномою – 41,97 %. Подібний розподіл за стадіями «Т»

усіх ВДТК як папілярних, так і фолікулярних також виявив статистично значимі розбіжності, але з меншим ступенем значущості – $p < 0,01$ (табл. 3.12).

Таблиця 3.11

Розподіл хворих на папілярну моно- та мультифокальну ТК за рубриками «Т1» та «Т2-Т4» класифікації pTNM

Рубрика «Т» за pTNM	Папілярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Т1	2093	64,16	535	58,03	$\chi^2 - 11,59$	<0,001
Т2, Т3, Т4	1169	35,84	387	41,97	χ^2 Йейтса – 11,33 χ^2 правд. – 11,46	
Усього	3262	100	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Таблиця 3.12

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за рубриками «Т1» та «Т2-Т4» класифікації pTNM

Рубрика «Т» за pTNM	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Т1	2093	64,16	535	58,03	$\chi^2 - 11,59$	<0,001
Т2, Т3, Т4	1169	35,84	387	41,97	χ^2 Йейтса – 11,33 χ^2 правд. – 11,46	
Усього	3262	100	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Кількість фолікулярних карцином виявилась недостатньою для проведення порівняння. Так, серед мультифокальних фолікулярних карцином

категорії «Т2» було всього 2 випадки, категорії «Т3» – не було зовсім, категорії «Т4» – усього 4. До речі, і монофокальних ТК категорії «Т4» виявлено 4. Усі ці показники не дозволяють проводити порівняння груп за критерієм χ^2 рубрик «Т» без їхнього поєднання. У таблиці 3.13 наведено розподіл категорій «Т3»-«Т4» порівняно з категорією «Т1» класифікації pTNM при наявності фолікулярної ТК. Розрахунок точного критерію Фішера також демонструє статистично не значимі розбіжності в групах (однобічний склав 0,08, двобічний – 0,14).

Таким чином, при фолікулярній мультифокальній карциномі не фіксуються переважання більших категорій старших рубрик «Т» над «Т1».

Таблиця 3.13

Розподіл хворих на фолікулярну моно- та мультифокальну ТК за рубриками «Т1» та «Т2-Т4» класифікації pTNM

Рубрика «Т» за pTNM	Фолікулярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Т1	58	33,14	7	53,85	$\chi^2 - 2,30$	>0,05
Т2, Т3, Т4	117	66,86	6	46,15	χ^2 Йейтса – 1,48 χ^2 правд. – 2,18	
Усього	175	100	13	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Розподіл пацієнтів з моно- та мультифокальною ВДТК за категоріями «N» наведено в таблиці 3.14. Із неї випливає, що мультифокальні карциноми статистично значимо частіше супроводжуються наявністю регіонарних метастазів.

Аналогічна картина розподілу спостерігається при розрахунку окремо тільки за папілярними ТК. Результати наведено в таблиці 3.15.

Таблиця 3.14

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за рубриками «N»
класифікації pTNM**

Рубрика «N» за pTNM	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
N0	2667	77,3	635	67,77	$\chi^2 - 35,99$ χ^2 Йейтса – 35,48 χ^2 правд. – 34,51	<0,001
N1	783	22,7	302	32,23		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Таблиця 3.15

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну папілярну ТК за
рубриками «N» класифікації pTNM**

Рубрика «N» за pTNM	Папілярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
N0	2481	76,06	622	67,46	$\chi^2 - 27,72$	<0,001
N1	781	23,94	300	32,54	χ^2 Йейтса – 27,27 χ^2 правд. – 26,77	
Усього	3262	100	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Статистичні розрахунки за категорією «N» при фолікулярній карциномі виявились неможливими у зв'язку з недостатньою кількістю випадків. Так, мультифокальних фолікулярних ТК з категорією «N1» було всього два, а

монофокальних – один випадок. Практично всі спостереження в нашій групі (175, що складає 99,4 %) були монофокальними з категорією «N0» за класифікацією pTNM. Проте 11 випадків відсутності регіонарних метастазів при мультифокальній фолікулярній карциномі проти двох випадків «N1» кількісно розрізняються. За однобічним точним критерієм Фішера статистична значимість складає 0,012. Двобічний критерій не розраховується з такими кількісними показниками таблиці.

Порівняння моно- та мультифокальних ВДТК за категорією «M» було проведено лише за всіма типами (папілярними та фолікулярними), бо подальше розподілення також не підлягає адекватному статистичному аналізу. Результати проведеного порівняння представлені в таблиці 3.16. Дуже мала кількість віддалених метастазів не дозволяє робити обґрунтовані висновки, отримані показники свідчать про відсутність статистично значущих розбіжностей ($p > 0,05$).

Таблиця 3.16

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за рубрикою «M» класифікації pTNM

Рубрика «M» за pTNM	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
M0	3428	99,36	931	99,36	$\chi^2 - 0,0001$	>0,05
M1	22	0,64	6	0,64	χ^2 Йейтса – 0,0494 χ^2 правд. – 0,0001	
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

3.5. Особливості моно- та мультифокальної ВДТК за інкапсульованістю, розмірами та макроскопічною множинністю

Порівняльні дані про інкапсульованість пухлин у ЩЗ у хворих дослідженої групи з моно- та мультифокальними ВДТК представлені в таблиці 3.17. Представлені дані свідчать про те, що групи хворих на моно- та мультифокальну карциному статистично значимо ($p < 0,001$) розрізняються між собою за інкапсульованістю пухлинних утворень у ЩЗ. У хворих з монофокальною карциномою інкапсульовані пухлинні утворення реєструвались у ЩЗ – у 65,04 % осіб, тоді як у хворих з мультифокальною карциномою частіше реєструвались неінкапсульовані пухлинні утворення в ЩЗ – у 47,6 % осіб, проти 34,96 при монофокальній ВДТК.

Таблиця 3.17

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за інкапсульованістю пухлин у ЩЗ

Інкапсульованість	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Зазначено	2244	65,04	491	52,4	$\chi^2 - 50,17$	<0,001
Відсутня	1206	34,96	446	47,6	χ^2 Йейтса – 49,63 χ^2 правд. – 49,22	
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Дані щодо папілярних карцином наведено в таблиці 3.18. Вони свідчать про аналогічну статистично значиму перевагу неінкапсульованих пухлин серед мультифокальних папілярних ТК.

Розподіл за інкапсульованістю фолікулярних пухлин представлені в таблиці 3.19.

Таблиця 3.18

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну папілярну ТК за
інкапсульованістю пухлин у ЩЗ**

Інкапсульова- ність	Папілярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Зазначено	2062	63,21	482	52,28	$\chi^2 - 36,06$ χ^2 Йейтса – 36,06 χ^2 правд. – 35,56	<0,001
Відсутня	1200	36,79	440	47,72		
Усього	3262	100	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Таблиця 3.19

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну фолікулярну ТК за
інкапсульованістю пухлин у ЩЗ**

Інкапсульовані сть	Фолікулярні ТК				Критерій χ^2 з поправками	р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Зазначено	173	98,3	8	61,54	$\chi^2 - 40,37$	<0,001
Відсутня	3	1,7	5	38,46	χ^2 Йейтса – 31,87 χ^2 правд. – 18,56	
Усього	176	100	13	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

У зв'язку з недостатньою кількістю даних було розраховано точний критерій Фішера, який склав 0,00003, що доводить статистично значиму різницю.

Аналіз моно- та мультифокальних ВДТК за розмірами утворень було розпочато з аналізу показників відповідних вибірок (табл. 3.20). Треба зазначити, що розмір фіксувався в мм за даними останнього передопераційного УЗД. При наявності декількох утворень до розрахунків включали тільки один максимальний розмір вогнищевого утворення.

Таблиця 3.20

Статистичні показники вибірок максимальних розмірів утворень у хворих з моно- та мультифокальною ВДТК

Параметри/Групи	МоноФк	МультиФк
Кількість (n)	3450	937
Середня арифметична	20,972±0,479	20,043±0,821
F-тест Фішера	1,80 (p>0,05)	

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Наведені загальні показники вибірок свідчать про відсутність статистично значимих розбіжностей за F-тест Фішера. Розподіл в обох вибірках є нормальним, але має суттєве зміщення вліво, про що також свідчать коефіцієнти асиметрії.

Пошук межі розбіжностей за розмірами моно- та мультифокальних ВДТК привів до наступного: найбільш показовим є розподілення максимального розміру до 31 мм (включно) з усіма більшими (табл. 3.21, рис. 3.8).

Отримані результати свідчать, що максимальний розмір вогнищевого утворення до 31 мм (включно) переважно притаманний мультифокальним ВДТК. Аналіз окремо папілярних ТК не дозволив виявити статистично значимих розбіжностей за будь-якою межею максимального розміру вогнищевого утворення. У таблиці 3.22 наведено дані за фолікулярними ТК при групуванні до 31 мм (включно) проти більших.

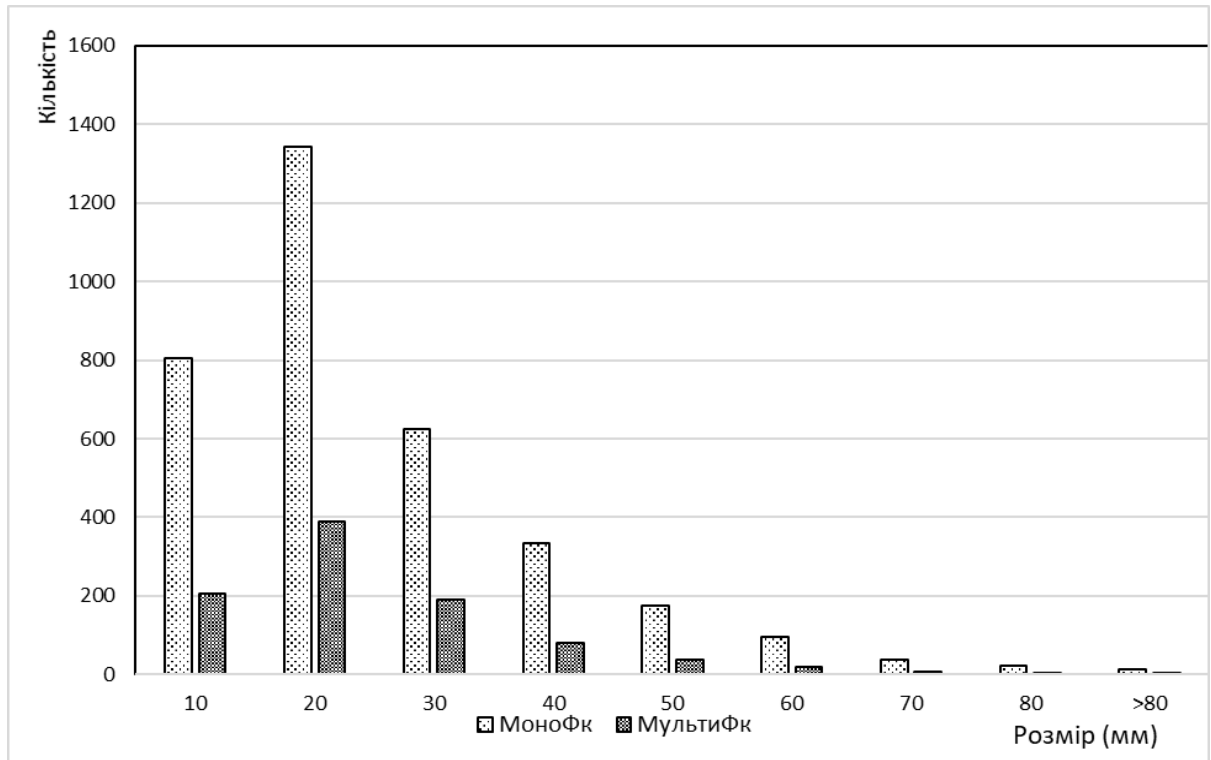


Рис. 3.8. Розподіл хворих з моно- та мультифокальною ВДТК за максимальним розміром вогнищевого утворення.

Таблиця 3.21

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за групами з максимальним розміром вогнищевого утворення в ЩЗ

Макс. розмір (мм)	ВДТТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
≤ 31 мм	2797	81,1	799	85,3	$\chi^2 - 8,8$	<0,01
>31 мм	653	18,9	138	14,7	χ^2 Йейтса - 8,5 χ^2 правд. - 9,1	
Усього	3450	100	937	100	-	-

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Таблиця 3.22

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну папілярну ТК за групами з
максимальним розміром вогнищевого утворення в ЩЗ**

Макс. розмір (мм)	Папілярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
≤31 мм	2705	82,92	785	85,14	$\chi^2 - 2,55$	>0,05
>31 мм	557	17,08	137	14,86	χ^2 Йейтса – 2,39 χ^2 правд. – 2,61	
Усього	3262	100	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Статистичних розбіжностей за фолікулярними карциномами також не було виявлено. Критерій χ^2 неможливо було застосувати у зв'язку з тим, що випадок мультифокальної карциноми з максимальним розміром вогнищевого утворення більше 31 мм був усього один. Однобічний точний критерій Фішера склав 0,26, двобічний – 0,32.

Мультифокальність за своєю суттю передбачає декілька вогнищ, але далеко не завжди вони визначаються макроскопічно. У частині випадків множинність пухлини (мультифокальність) є лише мікроскопічним явищем. Зрозуміло, що сам факт наявності декількох вогнищ є самостійним несприятливим фактором (власне, його аналізу, за великим рахунком, присвячено наше дослідження), але відокремлення макроскопічної множинності та співставлення її з наявністю мультифокальності як такої має свою самостійну вагу і потребує розгляду.

Макроскопічну мультицентричність ми визначали за даними останнього передопераційного УЗД. Ми не оцінювали кількість вогнищ, насамперед тому, що в первинній документації (протоколах УЗД) досить

часто зустрічаються формулювання типу «множинні утворення діаметром від ... до ...». Зрозуміло, що така ситуація унеможлиблює ретроспективний аналіз за кількістю вогнищ. У таблиці 3.23 наведено результати порівняння випадків наявності та відсутності макроскопічної множинності вогнищ у тканині ЩЗ за УЗД у хворих з моно- та мультифокальними ВДТК. Треба зазначити, що статистично значима перевага ($p < 0,001$) макроскопічної множинності серед мультифокальних ВДТК, на відміну від монофокальних, не є дивною. Скоріше звертає на себе увагу факт великого відсотка мультифокальних карцином (83,2 %), які макроскопічно (тобто доопераційно) вважались монофокальними ураженнями.

Таблиця 3.23

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за макроскопічною множинністю вогнищевих утворень у ЩЗ

Макроск. множинність	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Відсутня	3092	89,6	780	83,2	$\chi^2 - 28,93$	<0,001
Зазначено	358	10,4	157	16,8	χ^2 Йейтса – 28,32 χ^2 правд. – 26,83	
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

До клінічних доопераційних показників агресивності пухлини належить також виявлення уражених лімфовузлів за даними УЗД. Ми провели порівняння таких випадків серед моно- та мультифокальних карцином. У таблиці 3.24 наведено результати, які свідчать про статистично значиму перевагу доопераційного виявлення уражених чи підозрілих регіонарних лімфовузлів саме серед мультифокальних карцином. Треба зауважити, що це порівняння проведено без урахування цитологічного

підтвердження. З одного боку, це можна вважати недоліком. У тому розумінні, що відсутність морфологічного висновку не дає змоги стверджувати та залишає більше сумнівів, що метастатичне ураження присутнє. Але на практиці незавжди є технічна можливість виконати пункційну біопсію. Мова йде про маленькі та «невдало» розташовані об'єкти. Інколи немає клінічного сенсу виконувати пункційну біопсію, якщо дисекція лімфовузлів (зазначеної ділянки) хірургом планується в будь-якому випадку. Тому вважаємо за доцільне використання зазначеного показника як самостійного фактора.

Таблиця 3.24

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за наявністю уражених лімфовузлів за даними передопераційного УЗД

Ураження регіонарних лімфовузлів	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Відсутнє	1904	55,19	453	48,35	$\chi^2 - 13,88$ χ^2 Йейтса - 13,60 χ^2 правд. - 13,84	<0,001
Наявне	1546	44,81	484	51,65		
Усього	3450	100	937	100	—	—

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

3.6. Особливості хірургічного та радіоїодного лікування хворих на моно- та мультифокальну ВДТК

Головні види операцій на ЩЗ, які виконувались пацієнтам з моно- та мультифокальними ВДТК, наведено в таблиці 3.25.

Як можна бачити з наведених даних, розподіл за типами оперативних втручань статистично значимо ($p < 0,001$) констатує різницю в їхньому

розподілі між пацієнтами з моно- та мультифокальними ВДТК. Виглядає логічним, що це відбувається за рахунок зменшення кількості органозберігаючих операцій у пацієнтів з мультифокальними ВДТК.

Таблиця 3.25

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за типами оперативних втручань

Види операцій*	ВДТК				Критерій χ^2	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Органозберігаючі	678	19,65	58	6,19	$\chi^2 - 124,35$	<0,001
ТЕ	1800	52,18	496	52,93		
ТЕ+ЦДс	540	15,65	205	21,88		
ТЕ+ОбБкДс	345	10	128	13,66		
ТЕ+ДбБкДс	87	2,52	50	5,34		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна, ТЕ – тиреоїдектомія, ТЕ+ЦДс – ТЕ із центральною дисекцією шиї; ТЕ+ОбБкДс – ТЕ з одnobічною дисекцією шиї; ТЕ+ДбБкДс – ТЕ з двобічною дисекцією шиї.

Водночас, збільшення в них тиреоїдектомій, включаючи всі види дисекцій шийних лімфатичних вузлів. Практично тотожна картина спостерігається при розподілі за головними типами втручань при папілярній тиреоїдектомії (таблиця 3.26). Тільки тиреоїдектомії без дисекцій було дещо більше виконано при монофокальних папілярних ТК (53,03 %), проти 52,49 % – при мультифокальних. Усі тиреоїдектомії, доповнені дисекціями шийних лімфовузлів, були переважно виконані при мультифокальних

папілярних ТК, тоді як органозберігаючі операції переважали при монофокальних.

Таблиця 3.26

Розподіл хворих на папілярну моно- та мультифокальну ТК за типами оперативних втручань

Види операцій*	Папілярна ТК				Критерій χ^2	р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Органозберігаючі	565	17,32	55	5,98	$\chi^2 - 100,38$	<0,00 1
ТЕ	1730	53,03	484	52,49		
ТЕ+ЦДс	536	16,43	205	22,23		
ТЕ+ОбБкДс	345	10,58	128	13,88		
ТЕ+ДбБкДс	86	2,64	50	5,42		
Усього	3262	100	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна, ТЕ – тиреоїдектомія, ТЕ+ЦДс – ТЕ із центральною дисекцією шиї; ТЕ+ОбБкДс – ТЕ з однобічною дисекцією шиї; ТЕ+ДбБкДс – ТЕ із двобічною дисекцією шиї.

Розподіл хворих з фолікулярними карциномами проведено лише при поєднанні всіх видів тиреоїдектомій (ізолюваних та з усіма типами дисекцій) та органозберігаючих операцій (таблиця 3.27). У зв'язку з невеликою кількістю мультифокальних фолікулярних карцином статистичний аналіз за χ^2 , вважається ненадійним, тому було проведено визначення точного критерію Фішера, який склав 0,001 в однобічному варіанті, та 0,002 – у двобічному. Переважна більшість тиреоїдектомій серед мультифокальних фолікулярних ТК не викликає сумнівів.

Таблиця 3.27

Розподіл хворих на фолікулярну моно- та мультифокальну ТК за типами оперативних втручань

Види операцій	Фолікулярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Органо-зберігаючі	108	61,36	2	15,38	$\chi^2 - 10,54$ χ^2 Йейтса – 8,73	<0,01
TE+*	68	38,64	11	84,62	χ^2 правд. – 10,94	
Усього	176	100	13	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна, TE*+тиреоїдектомія із центральною, однобічною чи двобічною дисекцією шиї.

Хірургічне лікування пацієнтів з ВДТК незавжди виконується одним етапом. Найчастіше приводом для виконання остаточної тиреоїдектомії стає отримання гістологічного висновку, який змінює оцінку поширеності чи/та агресивності пухлини. Ці оперативні втручання не розцінюються як операції при рецидивах та не можуть бути маркером якості виконання первинної операції (у переважній своїй кількості). У першу чергу, кількість остаточної тиреоїдектомій відображає надійність передопераційної діагностики. У цьому сенсі саме мультифокальні тиреоїдектомії є однією з важливих груп цього ризику. Зважаючи на загальновизнані труднощі в цитологічній діагностиці саме фолікулярних тиреоїдектомій, розподіл за остаточною тиреоїдектоміями бажано було б провести окремо за папілярними та фолікулярними карциномами, але в досліджуваній групі пацієнтів з мультифокальною фолікулярною карциномою, яким би була виконана

остаточна тиреоїдектомія, не було. Усього пацієнтів з мультифокальною фолікулярною ТК було 13 та всім не проводилась остаточна тиреоїдектомія.

У таблиці 3.28 наведено розподіл за ознакою виконання остаточної тиреоїдектомії пацієнтам з моно- та мультифокальними ВДТК. Наявні результати статистично значимо свідчать, що виконання остаточної тиреоїдектомії не може бути пов'язано з мультифокальністю, швидше навпаки. Така операція була проведена у 6,29 % монофокальних проти 3,2 % випадків при наявності мультифокального пухлинного росту ВДТК. Одним із важливих показників ефективності лікування ВДТК ЩЗ є безрецидивний післяопераційний період. У свою чергу, одним із таких важливих маркерів є повторні оперативні втручання. Їхня кількість відображає обидва фактори: агресивність пухлини (давність, поширеність) та якість первинно виконаної операції. Однозначно відокремити вплив кожного з них практично неможливо.

Таблиця 3.28

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за ознакою виконання остаточної тиреоїдектомії

Остаточна тиреоїдектомія	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Відсутня	3233	93,71	907	96,8	$\chi^2 - 13,23$	<0,001
Виконана	217	6,29	30	3,2	χ^2 Йейтса – 12,66 χ^2 правд. – 14,96	
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

У таблиці 3.29 можна бачити результати порівняння груп з відсутністю повторних втручань з приводу рецидивів, одним втручанням та двома чи трьома. Більшої кількості повторних втручань з приводу рецидивів ВДТК у

досліджуваній групі не спостерігалось. Отримані дані свідчать про статистичну значимість розбіжності в групах. При невисокому загальному відсотку повторних втручань як одна операція, так і більше (дві чи три) частіше виконувались у пацієнтів з мультифокальними ВДТК. Це можна пов'язувати з більшою їхньою агресивністю.

Таблиця 3.29

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за кількістю операцій з приводу рецидивів

Кількість повторних втручань з приводу рецидивів	ВДТК				Критерій χ^2	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
0	3325	96,38	880	93,92	$\chi^2 - 11,22$	<0,01
1	110	3,19	50	5,34		
≥ 2	15	0,43	7	0,74		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Як відомо, при лікуванні ВДТК ЩЗ часто застосовується радіоїодотерапія та радіоїододіагностика. Про те, як часто застосовувалась радіоїодотерапія у групі досліджених хворих, можна судити за даними, що наведені в таблиці 3.30.

За наведеними даними можна бачити статистично значиму різницю в розподілах. У всіх групах застосування відсоток курсів радіоїодотерапії переважав серед мультифокальних ВДТК. Аналогічна картина спостерігається серед папілярних ТК (табл. 3.31).

Таблиця 3.30

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за кількістю курсів радіойодотерапії

Кількість курсів радіойодотерапії	ВДТК				Критерій χ^2	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Не проводився	1399	40,55	329	35,11	$\chi^2 - 12,64$	<0,05
1	1712	49,62	491	52,4		
2–3	296	8,58	99	10,57		
4–5	27	0,78	10	1,07		
>5	16	0,47	8	0,85		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Таблиця 3.31

Розподіл хворих на папілярну моно- та мультифокальну ТК за кількістю курсів радіойодотерапії

Кількість курсів радіойодотерапії	Папілярна ТК				Критерій χ^2	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Не проводився	1320	40,47	319	34,6	$\chi^2 - 13,76$	<0,01
1	1620	49,66	486	52,71		
2–3	279	8,55	99	10,74		
4–5	27	0,83	10	1,08		
>5	16	0,49	8	0,87		
Усього	3262	100	922	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Розподіл за кількістю курсів радіоїодотерапії серед фолікулярних ТК наведено в таблиці 3.32. Групування кількості відповідає наявності даних. Зважаючи на недостатню кількість в одній комірці (3 випадки), було розраховано точний критерій Фішера: однобічний склав 0,01, двобічний – 0,02.

Отже, можна стверджувати, що при фолікулярних ТК переважно радіоїодотерапія проводилась при монофокальному типі ураження.

Таблиця 3.32

Розподіл хворих на фолікулярну моно- та мультифокальну ТК за кількістю курсів радіоїодотерапії

Кількість курсів радіоїодотерапії	Фолікулярна ТК				Критерій χ^2 з поправками	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Не проводився	75	42,61	10	76,92	$\chi^2 - 5,75$ χ^2 Йейтса – 4,45 χ^2 правд. – 5,91	<0,05
1–3 курси	101	57,39	3	23,08		
Усього	176	100	13	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Суттєвою характеристикою агресивності (водночас якості проведеного хірургічного лікування) є виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах при скануванні після радіоїодотерапії.

Ураховуючи те, що надійно засвідчити відсутність накопичення можна тільки з плином часу, при цьому порівняльному аналізі було враховано тільки тих пацієнтів дослідженої групи, які спостерігались не менше року. Їхня загальна кількість виявилась цілком достатньою для розрахунку статистично значимих розбіжностей (усього 3116 випадків).

У таблиці 3.33 наводяться дані про кількість курсів радіоїодотерапії, під час яких при скануванні виявлено накопичення радіофармпрепарату в регіонарних лімфатичних вузлах.

Наведені дані свідчать, що за всіма кількостями курсів радіоїодотерапії (із накопиченням у регіонарних лімфатичних вузлах за сцинтиграфією) у пацієнтів з мультифокальними ВДТК, це збільшення має статистично значиму перевагу ($p < 0,05$).

Таблиця 3.33

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за кількістю курсів радіоїодотерапії з виявленням накопичення в лімфовузлах шії

Кількість курсів радіоїодотерапії	ВДТК				Критерій χ^2	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Не виявлено	1907	77,24	474	73,26	$\chi^2 - 6,15$	<0,05
1	459	18,59	134	20,71		
2 та більше	103	4,17	39	6,03		
Усього	2469	100	647	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Таблиця 3.34

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за кількістю курсів радіоїодотерапії з накопиченням у легенях

Кількість курсів РІТ з накопиченням у легенях	ВДТК				Критерій χ^2	p
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Не виявлено	3409	98,81	919	98,08	$\chi^2 - 6,77$	<0,05
1–3	30	0,87	9	0,96		
>3	11	0,32	9	0,96		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Ураження легень не є розповсюдженим явищем при ВДТК ЩЗ. Так, за нашими даними, серед 4387 пацієнтів досліджуваної групи в 4328 не було накопичення в легенях, що склало 98,7 %, але випадки метастазів у легенях трапляються, особливо у зв'язку з мультифокальністю.

За отриманими даними при скануванні після радіойодотерапії спостерігалась статистично значуща різниця в групах хворих з моно- та мультифокальними ВДТК ЩЗ за накопиченням у легенях (таблиця 3.34).

3.7. Деякі показники результатів лікування моно- та мультифокальної ВДТК

Зрозуміло, що в хірургічній клініці головним результатом лікування є одужання пацієнта, проте кількісна оцінка цього факту є непростим завданням, тоді як безпосередня оцінка якості проведеного оперативного втручання на ЩЗ має достатньо чіткі критерії (наявність порушень фонації, гіпокальціємія, запалення, кровотеча), оцінка віддалених результатів є нешвидкою та багатофакторною. Ця проблема набуває ще більшої критичності, коли мова йде про порівняння в цілому подібних захворювань, якими є моно- та мультифокальна ВДТК. Утім ознаки такі є, і саме за деякими з них ми провели порівняння. Так, розподіл за середнім рівнем ТГ за весь період післяопераційного спостереження за моно- та мультифокальними ВДТК наведено в таблиці 3.35.

Треба зауважити, що за рахунок ретроспективності дослідження на основі даних електронного реєстру не в усіх хворих були присутні дані післяопераційного визначення ТГ, однак, на наш погляд, наявні дані дозволяють робити висновки, за якими рівень ТГ більше 10 нг/мл статистично значимо частіше спостерігався у хворих на мультифокальну ВДТК.

Наявність великої маси даних за майже 20 років спостереження дозволила нам провести порівняння загальних результатів лікування моно- та мультифокальних карцином.

Таблиця 3.35

Розподіл хворих на моно- та мультифокальну ВДТК за максимальним рівнем ТГ у післяопераційному періоді

Максимальний рівень ТГ (нГ/ мл)	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
≤10	1549	85,49	447	81,42	$\chi^2 - 5,33$	<0,05
>10	263	14,51	102	18,58	χ^2 Йейтса – 5,02 χ^2 правд. – 5,15	
Усього	1812	100	549	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

За даними електронного реєстру було створено так звану «безрецидивну» групу, куди включались пацієнти з терміном спостереження не менше року та відсутністю будь-яких проявів продовження захворювання. До таких проявів віднесено повторні втручання (з приводу рецидивів та метастазів), наявність накопичення в лімфовузлах шії чи легенях при сцинтиграфії після радіойодотерапії, наявність підозрілих на метастатичне ураження лімфовузлів чи вогнищевих утворень у ділянці ЩЗ (за даними УЗД). Усі інші випадки, зрозуміло, потрапили в іншу «рецидивну» групу. Результати наведено в таблиці 3.36.

Треба зазначити, що наведена оцінка не висвітлює реальної кількості рецидивів. Так, наявність підозрілих лімфовузлів чи вогнищ за даними УЗД не може бути доказовим свідченням наявності рецидиву без проведення ТАПБ, а частіше за все і операції.

Наявність накопичення радіофармпрепарату в лімфовузлах шії може бути не рецидивом, а дрібними пухлинними вогнищами, знищення яких і є метою радіойодотерапії, не кажучи про «абсолютність» ознак відокремлення

накопичення в паратрахеальних лімфовузлах та накопичення остаточної тканини ЩЗ.

Таблиця 3.36

Загальні результати післяопераційного спостереження та лікування хворих на моно- та мультифокальну ВДТК

Ознаки рецидиву	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Нема жодних	1728	50,09	422	45,04	$\chi^2 - 7,52$	<0,01
≥ 1	1722	49,91	515	54,96	χ^2 Йейтса – 7,32 χ^2 правд. – 7,53	
Усього	3450	100	937	100	–	–

Примітки: МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Загальна оцінка всіх випадків за багато років спостереження, на наш погляд, є коректною, бо дозволяє визначити долю випадків повністю «чистого» післяопераційного періоду. За нашими даними, частина випадків повністю безрецидивного післяопераційного періоду (терміном спостереження не менше року) є статистично значно меншою серед мультифокальних карцином порівняно з монофокальними.

Потрібно окремо зупинитись на випадках виконання органозберігаючих операцій при мультифокальних ВДТК. Усього таких випадків було 58, з них два при фолікулярній ВДТК та один – при поєднанні папілярної та фолікулярної ВДТК. При цьому множинність ураження за даними УЗД була лише в трьох випадках. В одному з них у подальшому виконано остаточно тиреоїдектомію. У цілому в групі первинно органозберігаючих операцій при мультифокальних ВДТК виконано 29 остаточно тиреоїдектомій (50 %), тобто в переважній більшості (95 %) при виконанні органозберігаючих операцій це були випадки клінічно солітарних

вогнищ невеликого розміру. Вважаємо, що було б важливим порівняти віддалені результати за тиреоїдектоміями та органозберігаючими операціями. Слід зауважити, що за двома випадками клінічно множинних утворень порівняння неможливі. Усі інші були клінічно солітарними, при чому 7 із них мали розмір 10 мм та менше. Якщо враховувати всі 29 випадків, які не були дооперовані у вигляді остаточної тиреоїдектомії, то 9 з них не мали терміну спостереження більше року. Серед тих 20 випадків, що залишились, у двох виявлено додаткові утворення в ділянці ЩЗ протягом подальшого спостереження, що складає 10 %. Це менше ніж у цілому за групами як з монофокальними (50 %), так і з мультифокальними (55 %). Ураховуючи невелику кількість випадків, мінімальні розміри утворень та їх клінічну солітарність, ми не вважаємо можливим стверджувати, що органозберігаючі операції є методом вибору при мультифокальній ВДТК. Крім того, виконання органозберігаючої операції не дає змоги виявляти рецидиви за допомогою радіойоду та ТГ.

Із зазначених даних можна зробити висновок про те, що за багатьма ознаками моно- та мультифокальні карциноми суттєво відрізняються між собою. Так, хворі з мультифокальною ВДТК статистично значимо є старшими за пацієнтів з монофокальними карциномами. У них частіше виявляють більш високу категорію «Т» за класифікацією pTNM та частіше фіксують метастатичне ураження лімфатичних вузлів. Проте кількість мультифокальних ВДТК у пацієнтів 1968–1986 років народження (найбільш вразливої групи віком до 18 років на час Чорнобильської катастрофи) статистично значимо не збільшена порівняно з іншими. Тільки фолікулярні мультифокальні ТК мають статистично значиму переважність серед мешканців регіонів, що найбільше постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Цієї переваги не спостерігається за всіма типами мультифокальних ВДТК. Отримані дані також свідчать, що мультифокальні ВДТК статистично значимо мають максимальний розмір вогнищевого утворення 31 мм та менше. Аналіз результатів післяопераційного

спостереження доводить, що, за даними УЗД (наявності підозрілих на метастатичне ураження лімфовузлів та вогнищ), мультифокальна карцинома виглядає більш агресивною. При ній статистично значимо частіше виконуються більш об'ємні хірургічні втручання (рис. 3.9), однак, рідше трапляються випадки виконання остаточних тиреоїдектомій. Кількість повторних хірургічних утручань та інші дані післяопераційного спостереження також свідчать про те, що мультифокальні ВДТК мають особливості та, як наслідок, потребують їх урахування на етапах діагностики і лікування.



Рис. 3.9. Зовнішній вигляд препарату після тиреоїдектомії та двобічної дисекції шиї з приводу мультифокальної ВДТК.

Основні положення розділу 3 опубліковані в роботах автора [222], [223], [224], [227].

РОЗДІЛ 4

ЗАПРОПОНОВАНІ ПІДХОДИ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНИХ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ТИРЕОЇДНИХ КАРЦИНОМ ТА ЇХ ОБҐРУНТУВАННЯ

При розробленні оптимальних хірургічних підходів до лікування мультифокальної ВДТК постає важливе питання про доцільність профілактичної дисекції шиї. У літературі є протилежні точки зору на це питання. Ми провели аналіз за власними даними, для чого відібрано всіх пацієнтів, яким виконувалась тиреоїдектомія та тиреоїдектомія із центральною дисекцією. Із них було залишено тільки тих, у кого на доопераційному УЗД не зазначено наявності підозрілих на метастатичне ураження лімфовузлів.

Таким чином, у сформованій групі (284 пацієнти) залишились тільки випадки, коли центральна дисекція, якщо виконувалась, то була тільки профілактичною. За описаною в попередньому підрозділі методикою було відокремлено пацієнтів з безрецидивним післяопераційним періодом.

Отже, стало можливим порівняння результатів виконання профілактичної центральної дисекції шиї з випадками виконання тільки тиреоїдектомії за результатами всього післяопераційного спостереження. Результати наведено в таблиці 4.1. Ці дані свідчать, що статистично значимої розбіжності в групах немає. Відповідно доцільність виконання профілактичної дисекції, зокрема центральної, підлягає сумніву.

Головним у хірургічному лікуванні, безперечно, є виконання операції. Із 2011 року в нашій клініці почалось упровадження апарата вітчизняного розроблення Патонмед ЕКВЗ-300 (рис. 4.1).

Із 2012 року ми почали активне використання цього апарату при операціях на ЩЗ за безлігатурною методикою, головні аспекти якої складають основу впровадженого нами підходу. Головні технічні характеристики апарата наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.1

**Порівняння загальних результатів післяопераційного спостереження
хворих з мультифокальною ВДТК за ознакою виконання
профілактичної центральної дисекції ший**

Ознаки рецидиву	ВДТК				Критерій χ^2 з поправками	р
	ТЕ		ТЕ+ЦДис*			
	абс.	%	абс.	%		
Нема жодних	154	70,32	44	67,69	$\chi^2 - 0,16$	>0,05
≥ 1	65	29,68	21	32,31	χ^2 Йейтса – 0,06 χ^2 правд. – 0,16	
Усього	219	100	65	100	–	

Примітки: ТЕ – тиреоїдектомія; ТЕ+ЦДис – тиреоїдектомія із центральною дисекцією лімфовузлів ший.



Рис. 4.1. Апарат Патонмед ЕКВ3-300.

Таблиця 4.2

Основні технічні показники апарата Патонмед ЕКВЗ-300

Частота зварювального струму, що протікає через тканину, кГц	1) $66 \pm 6,6$ 2) 440 ± 44
Амплітуда вихідної напруги при навантаженні 100 Ом, В, не більше	200
Вихідна потужність, ВА, не більше	300
Діапазон навантажень, Ом, у межах	10–500

За класичним підходом оперували в клініці до впровадження методів роботи з апаратом Патонмед ЕКВЗ-300. На рисунку 4.2 наведено типовий вигляд операційної рани під час втручання з приводу мультифокальної ВДТК.



Рис. 4.2. Типовий вигляд операційної рани під час втручання з приводу ВДТК до впровадження апарату Патонмед ЕКВЗ-300.

Використання апарата Патонмед ЕКВЗ-300, можливо і проводилось декількома хірургами ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» та при багатьох типах операцій. Ми ж особливу увагу приділяли використанню розробленої методики саме при операціях з приводу мультифокальної карциноми. Ураховуючи, що незавжди мультифокальність може бути визначена доопераційно, то ми всі операції на ЩЗ виконували за розробленою методикою. Отже, стало можливим провести порівняльний аналіз використання розробленої методики при мультифокальних ВДТК до розроблення методу та після його впровадження.

Із 2013 року ми відмічали всі операції, що було виконано за новим підходом. Використання електрохірургічних інструментів уже давно увійшло в хірургічну практику, але розроблений в Інституті ім. Є. О. Патона апарат Патонмед ЕКВЗ-300, на наш погляд, дозволив зробити суттєвий позитивний внесок в якість операцій на ЩЗ взагалі та, зокрема, при мультифокальних ВДТК. Водночас, операції на ЩЗ мають достатньо важливі особливості порівняно з більшістю інших хірургічних втручань. У першу чергу, це інтенсивність кровопостачання, яка є однією з найбільших в організмі на одиницю об'єму. Безліч маленьких судин, які зустрічаються по всій поверхні ЩЗ, вимагає від хірурга максимальної обережності та накладання багаточисленних лігатур. Сама тканина ЩЗ часто буває пухкою та легко кровоточить при мінімальній травмі. У той же час саме по краю ЩЗ розташовані дуже важливі утворення такі, як прищитоподібні залози та зворотний гортанний нерв, навіть незначне травмування яких може бути причиною післяопераційних ускладнень, інколи значно інвалідизуючих. Водночас ретельність видалення саме всієї тканини ЩЗ є однією з головних передумов ефективності операції як з точки зору органної онкорадикальності, так і ефективності радіоїодотерапії, яка здебільшого потрібна при лікуванні ВДТК.

Отже, постає головна проблема хірургії ЩЗ, яка полягає в тому, що видалення органу з великою кількістю маленьких судин є передумовою

нааявності крові в рані, тоді як орієнтування в усіх дрібних анатомічних обставинах у край важливо для забезпечення як збереження прищитоподібних залоз і зворотного гортанного нерва, так і повноти видалення всієї тканини ЩЗ. Треба зауважити, що ЩЗ часто має не рівний край, а безліч маленьких відходжень, інколи таких, які йдуть на декілька сантиметрів у бік від основної маси органу, а інколи в ретротрахеальний простір чи в середостіння. Усі ці обставини і призвели до того, що класична операція на ЩЗ супроводжується накладанням десятків, а в деяких випадках і сотень кровозупиняючих лігатур, а використання електрохірургічних інструментів несе ризики термічного пошкодження згаданих прищитоподібних залоз та зворотного гортанного нерва, особливо, коли в рані вже є навіть невелика кількість крові. Накладання лігатур само по собі вносить труднощі в орієнтацію хірурга, займає значний час операції, вимагає залишати нав'язані вузли, які є чужорідним тілом та несуть, хоч і невеликі, але ризики запальних реакцій та ускладнюють можливі повторні втручання.

Ключові особливості розробленої нами методики полягають у декількох принципах, головними з яких є майже повна відмова від використання лігатур. Ми пропонуємо роботу з апаратом Патонмед ЕКВЗ-300 за допомогою інструмента, ззовні схожого на затискач типу «москіт» (рис. 4.3).

Це невеличкий інструмент з тонкими (декілька міліметрів товщиною) браншами, що звужуються до кінця (рис. 4.4). Саме це дозволяє виконувати коагуляцію мінімальних судин з чітким контролем термічного ефекту, який напряду залежить від кількості тканин між браншами. Тобто, якщо обробляється маленька судина, то виникаючий електричний ефект не призводить до сильного нагрівання, але дозволяє провести ефективну коагуляцію цієї судини.

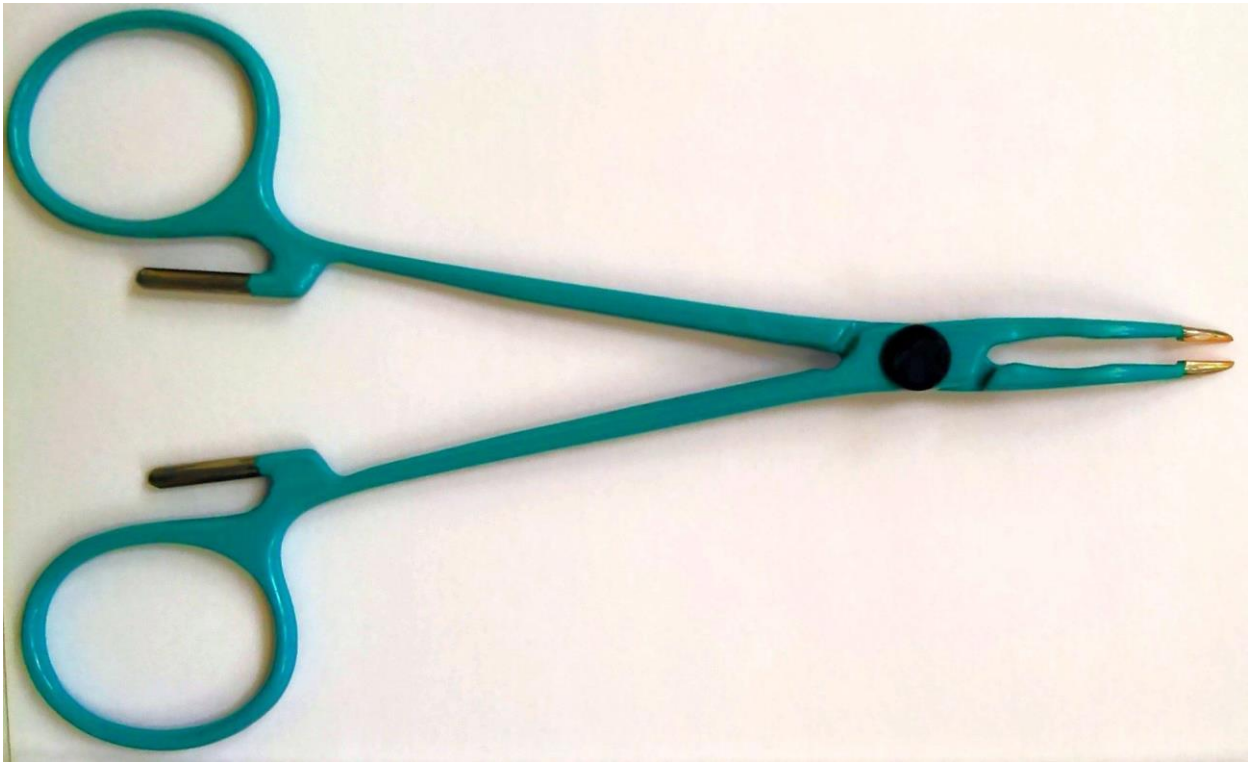


Рис. 4.3. Зовнішній вигляд обраного інструменту для виконання операцій за допомогою апарату Патонмед ЕКВЗ-300.

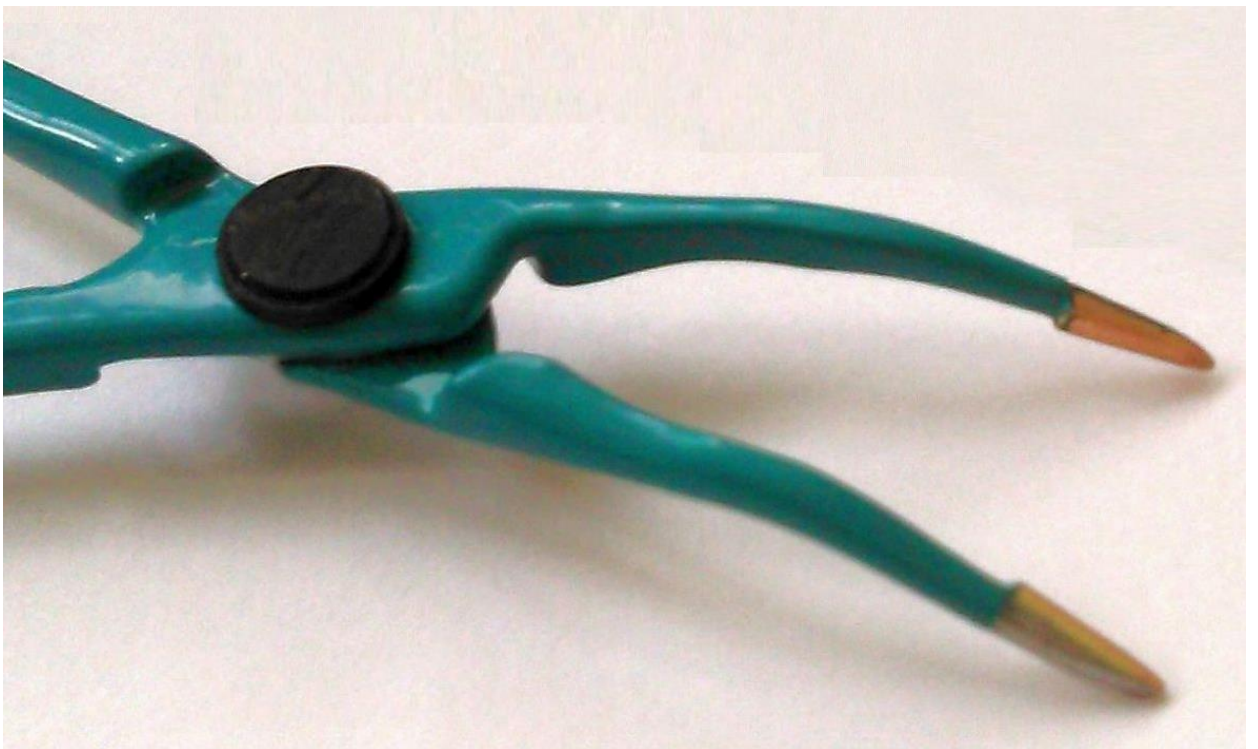


Рис. 4.4. Збільшений зовнішній вигляд бранш обраного інструменту для виконання операцій за допомогою апарату Патонмед ЕКВЗ-300.

Отже, починаючи з розкриття передтиреоїдних м'язів, усі етапи виділення ЩЗ виконуються за допомогою Патонмед ЕКВЗ-300. Якість апарата (велика подяка розробникам!) дозволяє його ефективно використовувати в режимі різання як для дуже маленьких судин (частини міліметра), так і для судин до 6-7 мм. Для кожної ситуації апарат автоматично підбирає необхідні параметри струму. Ми також пройшли через це. Від хірурга вимагається розуміння як переваг, так і особливостей використання електрохірургічного інструмента Патонмед ЕКВЗ-300. Спочатку, при відсутності досвіду роботи з ним, можуть бути розчарування та кровотечі після обробки судини інструментом. Дуже важливо перед початком коагуляції забезпечити відсутність натягнення судини. Це просте правило здебільшого є головним і з часом стає майже «автоматичним»: зменшив тяжіння, виконав коагуляцію, можливе збільшення тяжіння для продовження виділення. Важливо також проводити коагуляцію (різання) інструментом тільки при розташуванні всієї судини в межах бранш інструмента, оптимально з мінімальною, але вільною ділянкою при їх кінці. Якщо частина судини знаходиться поза межами бранш інструмента, то можлива часткова коагуляція судини зі зрозумілим наслідком у вигляді кровотечі. Про це треба пам'ятати, бо використання апарата Патонмед ЕКВЗ-300 відкриває недосяжні до нього можливості роботи на ЩЗ при мінімальних розмірах оперативного простору. Достатньо лише можливості бачити та провести бранші інструмента – і можливо забезпечити ефективну коагуляцію навіть таких судин, як верхня щитоподібна артерія. Зрозуміло, що одним із критеріїв якості операції для пацієнта є довжина розтину. Тому, маючи таку можливість, зрозуміле бажання хірурга виконати якісну операцію, а саме на декілька сантиметрів зробити менший шкірний розтин ніж раніше. Але це бажання повинно «контролюватись» чітким відчуттям раціонального вибору кута роботи, надійності захоплення судини, адекватним зменшенням тяжіння.

Зазначені особливості роботи з інструментом Патонмед ЕКВЗ-300 складають лише частину розробленої методики. Іншою складовою є поєднання так званого латерального підходу (коли ЩЗ виділяється одним блоком) та методики, яка веде свій початок від О. В. Ніколаєва. Указана методика передбачає спочатку розсічення перешийка, а лише потім виокремлення часток. Ми вважаємо за доцільне поєднувати ці підходи та використовувати переваги кожного залежно від конкретної інтраопераційної картини. Так, коли перешийок містить вогнищеве утворення (тим більше злякисну пухлину) або просто має значну товщину, то слід використовувати латеральний підхід (виділення окремо кожної частки, візуалізацію прищитоподібних залоз та зворотних гортанних нервів) та завершувати перешийком, який тоді стає доступним для повноцінної анатомічної оцінки та максимально ефективних хірургічних дій. Коли, навпаки, перешийок слабо виражений, то його пересічення на початку операції дозволяє мати більшу мобільність часток, прискорити їхнє виділення та, головне, покращити анатомічну орієнтацію хірурга при роботі в найбільш критичних ділянках.

Отже, на відміну від прихильників виключно тиреоїдектомії одним блоком та хірургів, які пропонують завжди починати з розсічення перешийка, ми вважаємо, найбільш адекватним володіння обома підходами та застосування їх виключно залежно від конкретної ситуації.

Треба зазначити, що на перший погляд акцентування уваги на цьому аспекті може здаватися зайвим, адже зрозуміло, що хірург може йти з будь-якої сторони ЩЗ, розсікати чи не розсікати перешийок, виходячи з наявної інтраопераційної картини. На практиці різниця виділення частки «від перешийка» чи з латерального боку є суттєвою. Хірургам, які вчилися виконувати операцію на ЩЗ, починаючи з розсічення перешийка, дуже важко починати з латерального боку, бо закінчення виділення частки, коли вона тримається лише на капсулі в латеральній частині дуже відрізняється від початкових етапів латерального підходу. Техніка «від перешийка»

передбачає візуалізацію зворотного гортанного нерва та прищитоподібних залоз на інших етапах операції та в прямому сенсі «під різними кутами» за інших анатомічних умов. Ця методика була розроблена ще тоді, коли вважалось за необхідне в будь-якому випадку залишати частину тканини ЩЗ у ділянках нерва та прищитоподібних залоз. Навіть існувало правило, що краще їх не бачити, бо це дає найкращу гарантію відсутності їхнього пошкодження. Треба погодитись, що за умов тодішньої техніки (та відсутності препаратів тироксину), це здебільшого відповідало дійсності. Згодом, після збільшення випадків онкологічних захворювань, широкого впровадження радіоїодотерапії та появи доступних та ефективних препаратів тиреоїдних гормонів, ця ситуація змінилась. Більшість хірургів, які працювали за методикою О. В. Ніколаєва «від перешийка», почали все частіше проводити візуалізацію зворотного гортанного нерва та прищитоподібних залоз і поступово перейшли до максимально повного видалення часток ЩЗ. Початок операції з латерального боку для них завжди є незручним, якоюсь іншою та незвичною операцією, де все «не так» та «не там». Навпаки, ті хірурги, яких спочатку навчали виділяти частки ЩЗ, знаходити прищитоподібні залози та зворотний гортанний нерв і лише після цього приступати до, власне, операції з видалення. Вважають за незручне ризиковане та невиправдане починати з розсічення перешийку, вони не бачать ніяких переваг у цьому. Ми ж можемо стверджувати адекватність такої оцінки завдяки наявності власного досвіду. У хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» багато десятиріч панувала методика «від перешийка» О. В. Ніколаєва.

Так і тільки так навчали оперувати молодих хірургів. Лише згодом більш широкі контакти між різними клініками та із закордонними спеціалістами (поїздки з обміну досвідом) призвели до розуміння, що є окремий латеральний підхід, яким користується також багато хірургів та який має свої переваги. Можемо засвідчити, що навчання «латеральній»

методиці було не простим та зайняло багато часу. Спочатку треба було себе змушувати не розтинати перешийок ні в якому разі, ні за будь-яких обставин. Тільки такі умови дозволили поступово опанувати видалення ЩЗ одним блоком. Нам доводилось спостерігати аналогічні труднощі в хірургів, які володіли виключно латеральним підходом, але, безперечно, тільки однакове володіння обома напрямками дає хірургу можливість стати на новий «ступінь свободи», коли залежно від ситуації він взмозі однаково ефективно працювати як від перешийка, так і від латерального краю частки ЩЗ.

Із цих міркувань ми дозволили собі окремо винести такий важливий аспект у вигляді окремої вимоги до розробленої методики оперативного втручання та привести його докладне обґрунтування. Зовнішній вигляд операційної рани під час виконання втручання за розробленою методикою наведено на рисунку 4.5.

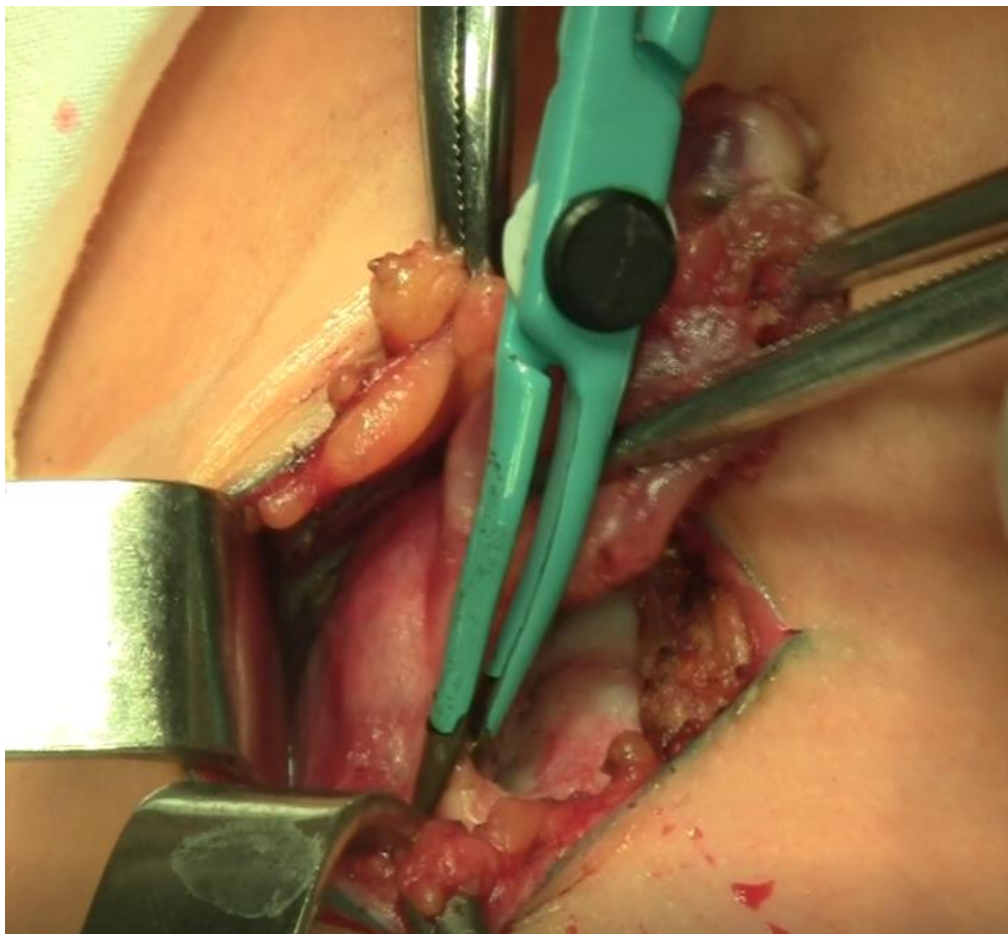


Рис. 4.5. Типовий вигляд операційної рани під час втручання з приводу ВДТК за розробленою методикою (збільшено, довжина розтину: 3,5 см).

Наступна складова запропонованого підходу базується на доведеному в попередньому розділі факті відсутності статистично значимої різниці у випадках виконання та невиконання профілактичної дисекції шиї з точки зору віддалених результатів лікування. У зв'язку з цим ми вважаємо недоцільним її виконання. Хоча проведений аналіз стосувався лише центральної дисекції, то зрозуміло, що подальше збільшення «профілактичного» обсягу операції є тим більше невиправданим. Слід зауважити, що це не стосується необхідності ревізії регіонарних лімфатичних колекторів (у першу чергу, центрального відсіку шиї, який класифікується як VI). Ревізію ми вважаємо обов'язковою в усіх випадках операцій з приводу злоякісних ТК, так само як і видалення всіх макроскопічно підозрілих лімфовузлів у межах групи.

Загалом усі зазначені особливості складають запропоновану нами методику операції на ШЗ. З одного боку така методика не має виключного значення в лікуванні саме мультифокальних ВДТК, а з іншого, саме на прикладі мультифокальних карцином, більша агресивність яких нами доведена, можуть бути отримані найбільш вагомі підтвердження її ефективності. З метою її визначення було проведено порівняння віддалених результатів лікування мультифокальних ВДТК у пацієнтів, які оперовані за розробленою методикою, з такими, що оперувались ще до її розроблення (група порівняння).

Оперованих за розробленою методикою було 165, усі вони оперувались з приводу мультифокальних ВДТК протягом 2013–2019 років. Групу порівняння сформовано автоматично (рандомізовано) серед усіх тих, кого оперували до початку розроблення методики, що виключає «перетинання». Усі аспекти нашої розробки не були таємницею. Вони обговорювались серед співробітників хірургічного відділу та використовувались лікарями в практичній діяльності паралельно нашому дослідженню. Саме тому групу порівняння ми відбирали виключно з тих пацієнтів, кого оперували до початку впровадження апарата Патонмед ЕКВЗ-300. Співставну за кількістю

групу пацієнтів відібрано як оперованих з приводу мультифокальної ВДТК за період 2005–2010 рр. їх було 183 особи.

У таблиці 4.3 наведено загальне порівняння віддалених результатів оперованих за розробленою методикою та контрольної групи. Критерії віднесення до так званої «безрецидивної» групи описано в підрозділі 3.7.

Таблиця 4.3

Порівняння загальних результатів післяопераційного спостереження хворих з мультифокальною ВДТК у контрольній групі та оперованих за розробленою методикою

Ознаки рецидиву	Методика операції				Критерій χ^2 з поправками	p
	Контроль		Розроблена			
	абс.	%	абс.	%		
Немає жодних	114	62,3	132	80	$\chi^2 - 13,12$	<0,001
≥ 1	69	37,7	33	20	χ^2 Йейтса – 12,28 χ^2 правд. – 13,37	
Усього	183	100	165	100	–	

За отриманими даними є статистично значима різниця між результатами в групі оперованих за розробленою методикою та контрольною групою. Ця значимість за всіма розрахованими різновидами χ^2 складає <0,001, що відповідає вірогідності 99,9 %. При цьому точний критерій Фішера однобічний складає 0,0001, а двобічний 0,0004. Ці дані, безперечно, доводять, що використання розробленої методики призводить до покращення результатів лікування.

Крім загального аналізу віддалених результатів, проведено розрахунки за окремими показниками. Так, за кількістю повторних втручань (з приводу рецидивів та метастазів) також було отримано статистично значиму різницю ($p < 0,01$), яка свідчить про ефективність упровадження розробленої методики

(табл. 4.4). Одно- та двобічний точний критерій Фішера склав 0,001, та 0,0013 відповідно.

Таблиця 4.4

Порівняння за кількістю повторних втручань хворих з мультифокальною ВДТК у контрольній групі та оперованих за розробленою методикою

Кількість повторних втручань	Методика операції				Критерій χ^2 з поправками	p
	Контроль		Розроблена			
	абс.	%	абс.	%		
0	161	87,98	160	96,97	$\chi^2 - 9,8$	<0,01
1-2	22	12,02	5	3,03	χ^2 Йейтса - 8,58 χ^2 правд. - 10,62	
Усього	183	100	165	100	—	—

Проведено також порівняння результатів за наявністю підозрілих на метастатичне ураження лімфовузлів чи вогнищевих утворень. Результати наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Порівняння за результатами післяопераційного УЗД хворих з мультифокальною ВДТК у контрольній групі та оперованих за розробленою методикою

Підозрілі вогнища за УЗД	Методика операції				Критерій χ^2 з поправками	p
	Контроль		Розроблена			
	абс.	%	абс.	%		
Немає	165	90,16	161	97,58	$\chi^2 - 8,05$	<0,01
Наявні	18	9,84	4	2,42	χ^2 Йейтса - 6,84 χ^2 правд. - 8,75	
Усього	183	100	165	100	—	—

Статистично значима різниця, яка також свідчить на користь більшої ефективності використання розробленої методики, доводиться також за розрахунком точного критерію Фішера (одно- та двобічний склади 0,003).

Наступним кроком було порівняння результатів за ознакою наявності накопичення радіофармпрепарату в лімфовузлах ший при скануванні після радіоїодотерапії. Результати наведено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Порівняння за результатами сканування після радіоїодотерапії з виявленням накопичення в лімфовузлах ший хворих з мультифокальною ВДТК у контрольній групі та оперованих за розробленою методикою

Кількість курсів радіоїодотерапії	Методика операції				Критерій χ^2 з поправками	p
	Контроль		Розроблена			
	абс.	%	абс.	%		
Нема	141	77,05	137	83,03	$\chi^2 - 1,93$	>0,05
Наявні	42	22,95	28	16,97	χ^2 Йейтса - 1,58 χ^2 правд. - 1,95	
Усього	183	100	165	100	—	

Отримані дані за методом χ^2 доводять лише дольову перевагу розробленої методики, але вона не є статистично значимою. Натомість за однобічним точним критерієм Фішера така перевага (у вигляді значущості p) складає 0,04. Тобто, на одну соту вона «перевищує» межу 0,05. Уже двосторонній точний критерій Фішера складає 0,1, тобто, також засвідчує відсутність статистичної значимості різниці на рівні вірогідності 95 %.

Ще одним окремим порівнянням ми визначили різниці в кількостях пацієнтів з максимальним рівнем ТГ у післяопераційному періоді. Як і при порівнянні пацієнтів з моно- та мультифокальною ВДТК межею було вибрано 10 мг/дл. Результати наведено в таблиці 4.7. З них можна бачити, що статистично значимої різниці за χ^2 не виявляється, хоча відсотки зміщені на перевагу кращих показників при використанні розробленої методики.

Лише однобічний точний критерій Фішера міг би засвідчити статистичну значимість він склав 0,02, двосторонній виявився 0,06.

Таблиця 4.7

Розподіл хворих з мультифокальною ВДТК за максимальним рівнем ТГ у післяопераційному періоді в контрольній групі та оперованих за розробленою методикою

Максимальний рівень ТГ (мг/дл)	Методика операції				Критерій χ^2 з поправками	р
	Контроль		Розроблена			
	абс.	%	абс.	%		
≤ 10	88	79,28	99	88,39	$\chi^2 - 3,42$	$>0,05$
>10	23	20,72	13	11,61	χ^2 Йейтса - 2,78 χ^2 правд. - 3,46	
Усього	111	100	112	100	—	—

На рисунку 4.6. представлені результати порівняння традиційної та розробленої методики за окремими показниками.

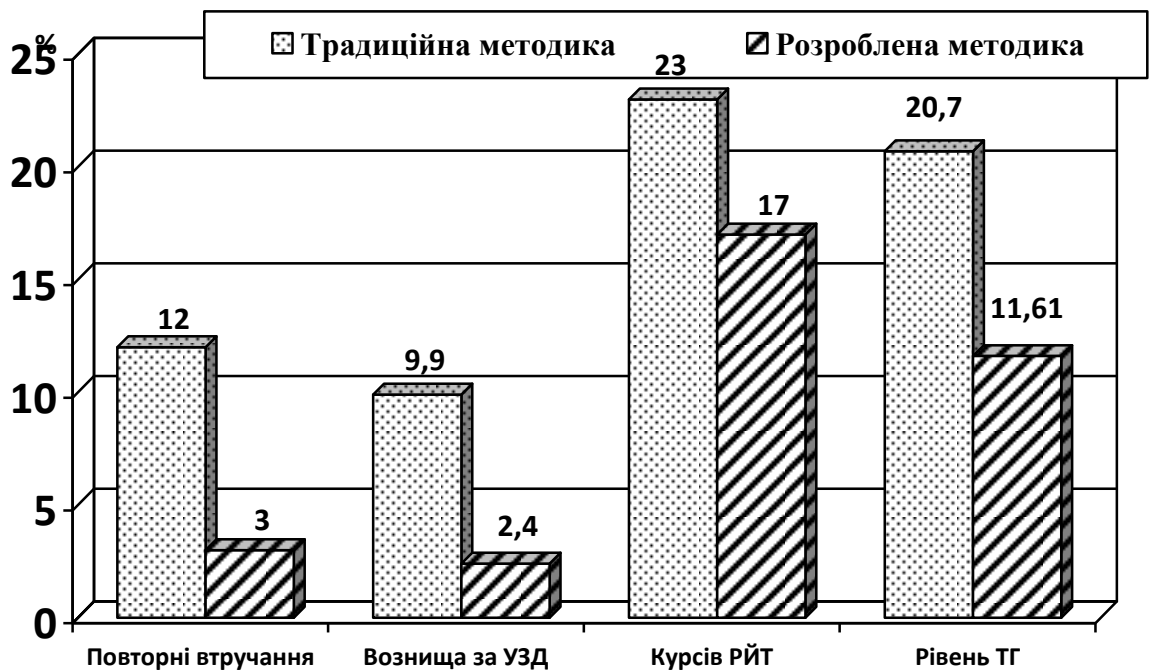


Рис. 4.6. Порівняння деяких віддалених результатів оперативних втручань за традиційною та розробленою методиками.

Серед специфічних післяопераційних ускладнень (гіпопаратиреозу та порушень голосової функції) у хворих, оперованих за розробленою методикою, було виявлено лише 2 випадки транзиторної гіпокальціємії (зниження рівня кальцію плазми нижче 2,0 ммоль/л). Порушень голосової функції гортані виявлено не було. Кровотеч та запальних процесів у післяопераційному періоді не спостерігалось.

На основі отриманих даних зроблено висновок, що розроблена методика оперативного втручання при лікуванні пацієнтів з мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою є ефективною, що доведено аналізом віддалених результатів лікування. Треба зауважити, що використання розробленої методики зменшує час втручання та дозволяє виконувати всі етапи через розтин шкіри меншої довжини. Зовнішній вигляд шиї пацієнтки після операції з приводу мультифокальної ВДТК, що виконана за розробленою методикою, наведено на рисунку 4.7.



Рис. 4.7. Зовнішній вигляд шиї після оперативного втручання з приводу ВДТК за розробленою методикою (довжина розтину: 3,5 см).

В таблиці 4.8 наведено розподіл пацієнтів основної та контрольної групи за максимальним розміром утворення в щитоподібній залозі.

Таблиця 4.8

Розподіл пацієнтів по групам в залежності від максимального розміру вогнищевого утворення за даними передопераційного УЗД

Розмір вогнищевого утворення, мм	Оперовані за розробленою методикою		Контрольна група		Всього
	ad block (lateral)	from istmus	Ad block (lateral)	from istmus	
До 21 мм	113		115		228
21–40 мм	47		53		100
Більше 40 мм	5		15		20
Всього	165		183		348

Розподіл за часом операції представлено в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Розподіл пацієнтів по групам в залежності від тривалості операції

Тривалість операції, хвилини	Оперовані за розробленою методикою		Контрольна група		Всього
	ad block (lateral)	from istmus	Ad block (lateral)	from istmus	
До 40	24	19	16	17	76
40 – 60	27	24	23	22	96
60 – 80	17	19	23	26	85
80 – 100	9	12	11	17	49
Більше 100	7	7	13	15	42
Всього	84	81	86	97	348

Статистично значимої розбіжності в групах виявлено не було, спостерігається лише тенденція до зменшення часу операції за розробленою методикою. Треба зауважити, що час операції суттєво залежить від навичок конкретного хірурга, тобто для при наявності достатнього досвіду використання методики час буде зменшуватись, але це в даному дослідженні не було принциповим.

Розроблена методика виконання оперативного втручання при мультифокальній ВДТК має переваги, які доведені статистично значимими розбіжностями. Порівняно із загальними та більшістю окремими віддаленими результатами, головними з яких є кількість повторних оперативних втручань та виявлення підозрілих вогнищ на УЗД. Отримані дані дозволяють стверджувати, що саме така методика здатна забезпечити більшу кількість випадків повністю безрецидивного післяопераційного періоду.

Основні положення розділу 4 опубліковані в роботах автора [225], [226].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У літературі зустрічаються дуже різноманітні дані стосовно відсотка мультифокальних тиреоїдних карцином з коливаннями за даними різних авторів від 10 до 87 % [1, 31, 32, 36, 161], залишаючи морфологам з'ясування складнощів виявлення багатофокусного росту ВДТК, треба зазначити, що, безперечно, чи не найголовнішим чинником таких розбіжностей є кількість виготовлених препаратів, тобто, іншими словами, налаштованість саме на виявлення мультифокальності ураження. Якщо для цього не шкодувати часу і матеріалів, то стає зрозумілим, що з кожним новим десятком препаратів вірогідність виявлення локусів карциноми пропорційно зростає. Ми також розуміємо, що і сама морфологічна оцінка тих чи інших гістологічних картин не завжди є легкою справою, навіть для досвідченого спеціаліста, але це вже повністю сфера інтересів патоморфологів. Нам, клініцистам (хірургам, терапевтам, радіологам та іншим), залишається виходити з наявних даних та шукати чинники розбіжностей, урахувавши достатню точність гістологічних заключень.

Відповідно до сучасних рекомендацій АТА і ЕТА, діагностичне УЗД повинно проводитися всім пацієнтам з підозрою на вузол ЩЗ, вузловий зоб, а також з випадково знайденими на комп'ютерній томографії, магнітно-резонансній томографії або FDG-PET вузлами [102, 103]. У досвідчених руках УЗД з високою роздільною здатністю дуже ефективно для оцінки ризику малігнізації вузлів ЩЗ і дозволяє класифікувати вузли наступним чином: з низьким, проміжним або високим ризиком злякисності [162]. Навіть ураження розміром 1–2 мм можуть виявлятися УЗД з високою роздільною здатністю [163]. У докладному корейському дослідженні методом доопераційного УЗД оцінювалася точність доопераційного встановлення категорії за класифікацією TNM, зокрема виявлення мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином у 722 пацієнтів. Чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність, негативна

прогностична цінність і точність виявлення мультифокальності за допомогою УЗД становили 61,7, 87,6, 69,9, 83 і 79,4 %, відповідно. Для прогнозування двостороннього пухлинного росту відповідні цифри становили 67,1, 94,2, 75,2, 91,7 і 88,6 %. У цій серії частка невеликих пухлин розміром менше 1 см у діаметрі становила 70% [164].

ТАПБ є найбільш точним і економічно вигідним методом для цитологічної оцінки тиреоїдних вузлів. Чутливість ТАПБ для діагностики вогнищевих утворень ЩЗ вважається рівною 70-98 %, а специфічність – 55-100 % [165]. У ретроспективних серіях відзначаються більш низькі показники недіагностованих і помилково негативних результатів ТАПБ, що проводиться під УЗД-контролем порівняно з ТАПБ, що спрямовується пальпацією. Чутливість ТАПБ під УЗД-контролем складає 60–90 % при специфічності 100 % [166]. Маленькі тиреоїдні вузли, які не пальпуються, але за ехографічними даними мають високий ризик малігнізації, потребують ТАПБ під УЗД-контролем.

Існує певна складність отримання адекватного цитологічного матеріалу при біопсії маленьких тиреоїдних вузлів. Визначено, що до 20 % біопсій можуть давати невизначені результати [165–169]. Для поліпшення цитологічного діагнозу проведено пошук біомолекулярних маркерів. Визначено, що точкова мутація BRAF виявляється приблизно в 50 % випадків при ПТК і може служити для доопераційної оцінки злоякості вперше виявлених тиреоїдних вузлів [170–175].

Крім того, вивчена можливість визначення RET/PTC-транслокацій при доопераційній цитологічній оцінці тиреоїдних вузлів. Ці дослідження показали, що аналіз BRAF-мутацій може допомогти в поліпшенні передопераційного цитологічного діагностування ПТК і мати прогностичну значимість, оскільки пухлини, які експресують BRAF-мутацію, можуть бути більш агресивними [176].

Отже, мультифокальна ПТК може діагностуватися передопераційно за допомогою ТАПБ і УЗД як «золотий стандарт», але чутливість для клінічно

маленьких окультних поразок розміром усього кілька міліметрів є низькою. З метою підвищення діагностичної точності перспективне застосування молекулярного аналізу конкретних мутацій.

Досвід ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» налічує багато десятиріч. Після Чорнобильської катастрофи Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка надавав допомогу хворим з вогнищевою патологією ЩЗ, насамперед, з карциномами здебільшого дітям та підліткам з постраждалих регіонів. Постійно проводилась наукова робота в цьому напрямі. Саме тому отримані вперше дані цієї когорти стосовно мультифокальних карцином, заслуговують на увагу, і можуть бути співставлені з існуючими в літературі. Особливої значущості це дослідження набуває, ураховуючи той факт, що багатофокусне ураження сьогодні розглядається як один із факторів ризику для більш несприятливого прогнозу ТК [14–18].

За результатами дослідження до незалежних суттєвих факторів післяопераційного прогресування для папілярних мікрокарцином було віднесено: інвазію в оточуючу тканину ЩЗ, солідний компонент при гістологічному дослідженні, мультифокальність та неінкапсульованість пухлинного зростання. Крім того, випадки мультифокальної карциноми показали більшу частоту прогресування хвороби після операції, ніж монофокального ураження як для мікро-, так і для макрокарцином. Порівняння в групі з 483 пацієнтів з мультифокальними тиреоїдними карциномами показало більш високу частоту прогресування у випадках наявності макрокарцином. Вживання для мультифокальних папілярних мікрокарцином, за даними авторів, було статистично нижче ніж у монофокальних, при чому не було розбіжностей між макро- та мікрокарциномами.

S. Rubenfeld стверджує, що пацієнти з одиночною папілярною карциномою мають кращі прогнози на одужання, ніж ті, хто мають мультифокальну папілярну карциному [177]. Майже 90 % усіх пацієнтів

можуть одужати, хоча швидкість їхнього одужання буде різною. За його словами, науковці-медики намагалися зпрогнозувати шанси на одужання в пацієнтів з різним типом раку та класифікувати цих пацієнтів на дві категорії – з низьким ризиком та високим ризиком. Хворі на множинні папілярні раки (мультифокальна ПТК) були віднесені до другої категорії з високим ризиком.

Автори роботи [178], обстеживши 496 пацієнтів, яким здійснено повну тиреоїдектомію, прийшли до висновку, що збільшення кількості пухлин у ЩЗ (мультифокальність), пов'язане з тенденцією до більш агресивних ознак і передбачає поганий прогноз для папілярного раку ЩЗ.

У деяких роботах до факторів негативного прогнозу відносять розмір пухлини більше 5–10 мм та мультифокальний і контрлатеральний ріст [179–182]. Результати досліджень Al Afif Ayham [141] та Salvador J. Diaz-Cano [142] також підтверджують мультифокальність як ознаку агресивності пухлини, про що свідчить більша схильність до утворення метастазів у лімфатичних вузлах. За даними Geron Y зі співавторами, мультифокальність у пацієнтів із ПТК є маркером більш розповсюдженого ураження, але не є незалежним прогностичним фактором щодо віддалених результатів [183].

У деяких дослідженнях відзначається, що мультифокальність може бути асоційована з підвищеним ризиком розвитку метастазів у лімфатичних вузлах ший [14, 96, 111, 133, 145, 185–187]. Zhao Q зі співавторами провели метааналіз, що включає 1798 пацієнтів, порівнюючи поширеність метастазування в лімфовузлах при уні- та мультифокальних папілярних мікрокарциномах [144]. Ризик метастазів у лімфовузлах ший при мультифокальних пухлинах був майже подвоєний порівняно з уніфокальними пухлинами.

Zheng X-Q. зі співавторами ретроспективно вивчили 512 папілярних тиреоїдних карцином, з яких 27 % були мультифокальними. Мультифокальність пов'язана з підвищеним ризиком метастазів і рецидиву. Метастази в лімфовузлах асоціювалися з більш молодим віком, великими

розмірами пухлин, екстратиреоїдною інвазією та BRAF-мутацією, однак 10-річна виживаність і ризик віддаленого метастазування не відрізнялися в групах уні- та мультифокальних пухлин. Наявність BRAF-мутацій була більш частою в декількох пацієнтів з ПТК з метастазами в лімфатичних вузлах шії та на більш пізніх стадіях захворювання [188].

Отже, можна констатувати, що за висновком багатьох досліджень мультифокальність є фактором ризику метастатичного ураження, рецидиву і навіть смерті [108, 41, 80, 146]. Schlumberger M. зі співавторами відзначили чіткий взаємозв'язок між легневими метастазами і мультифокальними пухлинами з капсулярною інфільтрацією [189].

Існують дослідження, у яких не знайдено будь-якого зв'язку між підвищеним ризиком (гіршим прогнозом) і мультифокальністю. Так є дослідження швейцарських учених, у якому зазначено, що мультифокальність не була пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву [19]. У роботі Leboulleux S. зі співавторами цілеспрямовано вивчалися прогностичні фактори в пацієнтів з папілярною карциномою ЩЗ та метастазами в лімфатичних вузлах шії [20]. Кількість випадків мультифокального росту склала 60 %, але, за результатами статистичного аналізу, серед отриманих прогностичних факторів мультифокальність не зазначено. Там є кількість метастазів, екстракапсулярне поширення, розмір пухлини, навіть розташування метастазів у різних відсіках шії та рівень ТГ через 6–12 місяців, але мультифокальність не була означена прогностичним фактором. Подібні дані отримано в дослідженні італійських учених, які на 77 % мультифокальності в досліджуваній групі не зазначили її як прогностичний фактор [21].

Lin J. D. зі співавторами ретроспективно аналізували результати лікування 1682 пацієнтів з папілярною ТК, які перенесли тотальну тиреоїдектомію і ад'ювантну радіоїодотерапію. Мультифокальний характер пухлинного процесу було виявлено в 337 (20 %) спостереженнях. Ці пацієнти демонстрували більш високу частоту рецидивів і показник смертності від

раку, ніж пацієнти з уніфокальною папілярною тиреоїдною мікрокарциномою. Серед випадків рецидивуючих мультицентричних карцином 52,9 % були зафіксованими в перший рік після тиреоїдектомії, смертність від раку становила 27,8 %, однак 5-, 10- і 20-річні показники виживаності пацієнтів з мультифокальною карциномою становили 97,7, 94,4 і 84,7 % відповідно. Тобто вони статистично не відрізнялися від пацієнтів з уніфокальною карциномою [80].

У 2017 році оприлюднено результати масштабного багаточентрового дослідження взаємозв'язку між мультифокальністю та клінічними результатами лікування ПТК (усього проаналізовано 2638 пацієнтів). Авторами було встановлено, що мультифокальність не має незалежної прогностичної цінності ризику в клінічних результатах, вони однозначно пропонують уникати невибіркового використання її як незалежного фактора ризику, що спонукає до більш агресивної тактики [129]. Більш обережно висловлюються Jeon Y. W. зі співавторами, а саме вони зазначають, що лобектомія може бути безпечним варіантом в окремих пацієнтів з мультифокальним ураженням [128]. Слід зазначити, що це дослідження стосувалось виключно папілярних мікрокарцином ЩЗ.

La Greca A. зі співавторами формулюють свої висновки таким чином: пацієнти з папілярними мультифокальними макрокарциномами за відсутності широкого вузлового ураження чи широкого екстратиреоїдного розповсюдження мають низький ризик рецидиву за умови виконання тиреоїдектомії та лікування радіоактивним йодом. Отже, з одного боку, автори свідчать про гарний прогноз у пацієнтів з мультифокальними макрокарциномами, але, з іншого, визначають передумовою тиреоїдектомії та проведення радіойодотерапії [22].

У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» за останні 19 років (2000–2019) проведено 7905 первинних операцій при високодиференційованих ТК. Із них ознаки мультифокального росту були зафіксовані в 1458 випадках, що

складає 18,46 %. Ці дані дозволяють стверджувати, що загальний відсоток мультифокального ураження в останні 19 років не має суттєвого збільшення, зокрема і серед вікової групи до 18 років на час Чорнобильської катастрофи (рис. 3.3). За даними більшості дослідників (за межами України), відсоток мультифокальних карцином є більшим ніж 17 % [20, 34–37, 39, 40, 42]. Деякі автори зазначають і менші відсотки мультифокального ураження. Так, за даними Гащенко А. Д. [32], лише в 11,2 % хворих було виявлено мультифокальну ТК, а Li X. зі співавторами [31] повідомляє лише про 10 % мультифокальних карцином. Такі невеликі відсотки залишаються швидше виключенням. Про максимальну частоту виявлення мультифокальності за нашими даними повідомляє Maurizio Jacobone зі співавторами [1]. За його метааналізом мультифокальність становить 87 %.

За отриманими даними ми можемо стверджувати, що загалом за всіма віковими групами в останні 19 років госпітальний реєстр клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» не фіксує зростання відсотка мультифокального ураження серед пацієнтів, оперованих з приводу ВДТК. У той же час абсолютна кількість цих хворих (зокрема і з мультифокальним ураженням) постійно збільшується. Так, в останні 19 років абсолютна кількість випадків мультифокальних ВДТК (папілярної та фолікулярної) зросла з 25 до 193 і це зростання є здебільшого поступовим. При наявності зростання загальної кількості випадків ВДТК та абсолютної кількості випадків мультифокального росту зростання відсотка мультифокальних ВДТК, хоча і має тренд на збільшення, але не зазнає статистично значимих змін, коливаючись в межах 15–30 %.

Отже, думка Трошина В. П. стосовно збільшення мультифокальних карцином із впливом радіаційного фактора [193], не знаходить підтвердження за даними нашого госпітального реєстру, зокрема, якщо враховувати відсоток вікової групи до 18 років на час Чорнобильської катастрофи.

Детальне порівняння клініко-морфологічних характеристик моно- та мультифокальних високодиференційованих карцином було проведено за основною групою, яка складалась з 3450 пацієнтів з монофокальною та 937 з мультифокальною ТК, оперованих у нашій клініці протягом 2000–2019 рр. Головним критерієм включення до цієї групи була наявність достатніх даних щодо післяопераційного ведення пацієнтів, у першу чергу, УЗД. Треба зауважити, що аналіз проведено на великій кількості хворих переважно за даними електронного реєстру, тобто без виклику пацієнтів на обов'язковий огляд. Ураховуючи наявні в Україні економічні та соціальні складнощі, частина пацієнтів після декількох років благополучного спостереження перестають приїжджати на огляд до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». З огляду на це кількість пацієнтів, стосовно яких отримано результати, залишається, на наш погляд, суттєвою та презентативною.

Розподіл пацієнтів з ТК за статтю (рис. 3.3) не виявив статистично значимих розбіжностей між моно- та мультифокальним ураженням. Цей висновок співпадає з даними Kim H. J. та інші та Joseph K. R. зі співавторами [41, 87]. Водночас необхідно зазначити, що деякими авторами висловлюються думки щодо чоловічої статі як фактора ризику мультифокального ураження, зокрема при папілярних ТК [19, 190]. За даними аутопсійних досліджень Yamamoto Y. зі співавторами, серед чоловіків було виявлено більше багатофокусних карцином порівняно із жінками (38 проти 20 %) [85]. Подібні результати переваги відсотка мультифокальних ТК серед чоловіків отримані Nagach H. R. зі співавторами [86]. За даними Mazeh H. зі співавторами, багатофокусні папілярні ТК виявлено у 60 % чоловіків та в 56 % жінок [39]. На матеріалі 2095 тиреоїдектомій Kim H. J. зі співавторами не виявив статистично значимих розбіжностей між частотою мультифокального ураження у чоловіків та жінок [41]. У дослідженні швейцарських учених як фактор гіршого прогнозу було зазначено чоловічу стать поряд із віком більше 45 років, зниженням

гістологічної диференціації та розміром пухлини більше 3 см [19]. В одноцентровому ретроспективному дослідженні когорти з 1669 пацієнтів з папілярними мікрокарциномами ЩЗ на основі спостереження за ними протягом 47 років серед виявлених прогностичних факторів рецидиву, поряд із початковими метастазами в лімфовузлах та мультифокальністю, була окремо зазначена чоловіча стать [190].

Ураховуючи викладене, зауважуємо, що, незважаючи на переважну відсутність статистично значимої різниці у виявленні мультифокальних тиреоїдних карцином за статтю, усе ж таки за даними всіх дослідників у чоловіків спостерігався більш високий відсоток.

Треба наголосити, що наше дослідження проведене на когорті мешканців України і саме для цих пацієнтів подібні дані отримано вперше. Слід також зазначити, що в цілому в пацієнтів з ТК, що були дітьми та підлітками на час Чорнобильської катастрофи статистично значимо змінюється статевий розподіл, наближаючись до співвідношення 1:1 у найбільш уразливої групи дітей до 10 років [5].

Аналіз вікових груп пацієнтів з моно- та мультифокальною ТК показав, що середній вік у цих групах має статистично значиму розбіжність (табл. 3.1). Так, середній вік у пацієнтів з монофокальною ВДТК склав $39,8 \pm 0,5$, тоді як при мультифокальній $41,9 \pm 0,9$ (при розрахунку за F-тестом Фішера $p < 0,05$, за t-тест $p < 0,001$). Розрахунки окремо за папілярною ТК були майже ідентичні (табл. 3.2): середній вік при монофокальній $39,9 \pm 0,5$ та при мультифокальній $41,84 \pm 0,9$ (статистична значимість аналогічна). При фолікулярній карциномі принципове зміщення має той же напрям та таку ж статистичну значимість, але середні арифметичні дані дещо інші: $36,6 \pm 2,4$ при монофокальній та $54,9 \pm 7,6$ при мультифокальній карциномі (табл. 3.3).

Отже, можна стверджувати, що за нашими даними обом типам мультифокальної ВДТК притаманний більш старший вік. З метою визначення найбільш вагомої вікової межі цих розбіжностей ми провели порівняння за різними групами та визначили, що найбільші розбіжності в

дослідженій групі виникають при розподілі пацієнтів на вік до 35 років (рис. 3.4). За нашими даними з вірогідністю до 99,9 % впливає, що найбільш уразливою віковою групою щодо наявності мультифокального росту ТК є пацієнти, старші 34 років, тобто це частіше зустрічається в працездатному віці. Статистична значимість такої розбіжності склала $p < 0,001$. Отримані дані підтверджують думку багатьох авторів. Так, за даними Park S. Y. зі співавторами, мультифокальна папілярна ТК асоційована з більшим віком ніж солітарна [58]. До такої ж думки схиляється Lin X. зі співавторами, який виявив зв'язок старшого віку з більш високою частотою мультифокальності [55], та Kim H. J. зі співавторами [80]. Нашим внеском у ці дослідження є визначення чіткої вікової межі.

Треба зазначити, що існують і протилежні дані стосовно впливу віку на наявність мультифокального ураження, які, наприклад, наводить Mazeh H. зі співавторами, який виявив, що групи пацієнтів як до, так і після 40 років мають відсотки мультифокальності, що статистично значимо не відрізняються (55 та 59 % відповідно). При цьому автори зазначають, що молодші пацієнти мали більш високий відсоток уражень тільки в одній частці ЩЗ (42 проти 20 %) [39]. Однакову частоту двосторонніх уражень ТК у пацієнтів молодше та старше 45 років отримав у своїх дослідженнях також Rasini F. зі співавторами [81]. У роботі Moses W. зі співавторами проаналізовано 6 соматичних мутацій у 190 пацієнтів з папілярною ТК. Автори з'ясували, що генетичні порушення більше пов'язані з молодим віком ніж зі статтю, розмірами пухлини, мультицентричністю чи метастазами [82]. В одному з останніх досліджень (Feng Zhu зі співавторами, 2016 р.) також показано, що в пацієнтів молодше 45 років багатофокусне ураження зустрічається частіше ніж у більш старшої вікової групи [120].

Особливої уваги дослідників усього спектра тиреоїдної патології в мешканців України вже понад 30 років викликає її зв'язок з Чорнобильською катастрофою [44, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94]. Водночас серед численних публікацій фактор мультифокального ураження при ТК розглядається лише

як ще один додатковий фактор ризику більш агресивного перебігу захворювання поряд з іншими (розмір пухлини, вік хворого, наявність метастазів, гістологічні особливості). Так, в об'ємній роботі, присвяченій ТК у зв'язку з Чорнобильською катастрофою [6], було відокремлено фактор мультифокальності разом зі статтю, віком, розміром пухлини, наявністю капсулярної інвазії, підтипу гістологічної будови, наявністю регіонарних та віддалених метастазів, інтратиреоїдною, судинною та екстратиреоїдною інвазією. Результати мультиваріантного логістичного регресійного аналізу не виявили статистично значимої різниці між дітьми, підлітками та дорослими за наявністю мультифокального ураження. У нашому дослідженні мультифокальність розглядалась як ключовий параметр аналізу, тому, починаючи з загальної кількості, цьому була приділена максимальна увага.

Основним типом раку, пов'язаного з радіаційним опроміненням, є ПТК. Патогістологічна картина радіаційно індукованої папілярної ТК є типовою, з ростом пухлинних клітин у вигляді солідних «листів» і «гнізд», що утворюють солідно-фолікулярні папілярні структури [10, 45]. Молекулярні дослідження серед післячорнобильської популяції виявили в пухлинах високу поширеність (70–80 %) RET / PTC-3 транслокацій. Навпаки, поширені точкові BRAF-мутації були рідкісною знахідкою. Папілярні ТК, які розвивалися після Чорнобильської аварії, описані як агресивні, з більш частим екстратиреоїдним поширенням, мультифокальним ростом і метастазами порівняно з когортою неопромінених. У скринінговому дослідженні, проведеному в Україні через 12 і 18 років після Чорнобильської аварії, відзначені зміни патогістологічної картини [43]. Типовий радіоіндукований солідний тип ПТК переважав серед осіб, яким діагноз ставився в перші роки після аварії. Ці пухлини (як великі, так і малі) частіше відрізнялися мультифокальним ростом, екстратиреоїдним поширенням і метастазами. Поступово ця картина змінювалася на більш звичний розподіл з переважанням папілярно-фолікулярного варіанта з більш диференційованою картиною зростання.

Порівняння даних за різними типами високодиференційованих карцином ЩЗ було проведено, зокрема Буторіним О. С. зі співавторами. Вони встановили, що багатофокусний пухлинний ріст при раку ЩЗ виявляється в 75,8 % хворих папілярним раком ЩЗ і у 21,7 % хворих фолікулярним раком ЩЗ [194]. За даними інших авторів, наприклад, Маколіної М. П. і Платонової Н. М., не виявляється різниці між папілярним і фолікулярним типами раку ЩЗ за частотою випадків мультифокального росту [191].

Можна стверджувати, що мультифокальний папілярний рак має місце частіше, ніж монофокальний у результаті радіаційного випромінювання чи генетичної мутації [100, 192]. З цим погоджуються і Bansal M. зі співавторами, які зазначають, що радіація і сімейна немедулярна карцинома ЩЗ є умовами, сприятливими до появи мультифокальної ВДТК [53]. Fridman M. V. зі співавторами вивчали «спорадичну» папілярну ТК у дітей і дорослих через 20 років після Чорнобильської аварії в Білорусії і виявили подібний розподіл ПТК, що було відзначено і в інших країнах [46]. Авторами виявлялися в основному малі пухлини і лише 3,2 % карцином мали мультифокальний тип зростання, що, можливо, пояснюється скринінговим ефектом.

Трошін В. П., характеризуючи тиреоїдні раки потерпілим від аварії на ЧАЕС, наголошує, що багатофокусність раку ЩЗ є важливим фактором, який характеризує агресивність пухлинного процесу і обумовлює незадовільний прогноз для хворого. Збільшення числа мультифокальних карцином автор пов'язує з впливом радіаційного фактора [193]. Коваленко А. Є. зазначає, що необхідність здійснення тиреоїдектомії після раніше виконаної первинної органозберігаючої операції була обґрунтована багатьма факторами, зокрема, і наявністю ознак багатофокусного росту, віком хворого, радіаційного опромінення в анамнезі хворого [195].

З аналізу цих спостережень можемо зробити висновок, що найбільш ймовірно радіаційне опромінення викликає підвищення кількості

мультифокальних папілярних ТК, зокрема поблизу Чорнобиля, яка була забруднена радіоізотопами внаслідок аварії. Це дозволяє стверджувати, що радіація може бути фактором ризику індукування, зокрема мультифокального пухлинного росту папілярних ТК. Слід зазначити, що докладних робіт, особливо в напрямі врахування цього фактора в діагностично-лікувальних протоколах, усе ще бракує. Зазвичай факт опромінення виступає лише одним із предикторів негативного прогнозу в цілому.

Так, для з'ясування можливості впливу на виникнення багатофокусного росту радіаційного фактора, була окремо проаналізована група всіх пацієнтів, оперованих у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», що були народжені від 01.01.1968 до 31.12.1986. Тобто, це саме та вікова група (до 18 років на час Чорнобильської катастрофи), яка визнана найбільш вразливою щодо виникнення тиреоїдного раку [6,7, 196–201]. Отримані результати переконливо свідчать, що за даними нашого госпітального реєстру не спостерігається статистично значима залежність щодо зміни відсотка виявлення мультифокального росту серед ВДТК у пацієнтів 1968–1986 років народження. Те ж саме можна сказати про папілярну карциному ЩЗ (табл. 3.4), але розподіл за фолікулярними карциномами виявив зовсім іншу картину (табл. 3.5). Відсоток мультифокальних фолікулярних ТК серед народжених у 1968–1986 рр. виявився дуже низьким (7,7 %) проти відсотка за всіма іншими в дослідженій групі (4, 3). Ураховуючи наявність одиниці в таблиці даних, було розраховано також одно- та двобічні точні критерії Фішера, які засвідчили статистично значиму розбіжність. За таких результатів можна шукати причини зменшення відсотка фолікулярних карцином у хворих зазначених років народження, але зовсім не залишає шансів вважати наявність збільшення. Треба зауважити, що в процесі роботи з даними також були спроби виділити з вікової групи народжених у 1968–1986 рр. тільки мешканців найбільш постраждалих унаслідок

Чорнобильської катастрофи регіонів (Київська область та місто Київ, Житомирська, Чернігівська, Рівненська, Черкаська області), про які докладно йдеться в подальшому. Указані розрахунки дали принципово такий же результат та не змінили загальної картини, чому ми їх і не приводимо.

Важливо також зазначити, що в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» оперується біля третини всіх випадків ТК у м. Києві (біля 2/3 оперуються в усіх інших закладах).

Отже, дані госпітального реєстру клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», хоча і не мають остаточної епідеміологічної значущості, але все ж таки складають суттєву частину пацієнтів з ТК.

Порівняльний аналіз моно- та мультифокальних карцином за регіонами мешкання пацієнтів було проведено з розподілом на такі, що є найбільш постраждалими внаслідок Чорнобильської катастрофи (Київська область та місто Київ, Житомирська, Чернігівська, Рівненська, Черкаська області) та всіма іншими (табл. 3.6). Отримані результати доводять відсутність статистично значимої різниці у випадках мультифокальної ВДТК серед мешканців найбільш постраждалих регіонів порівняно з мешканцями інших регіонів ($p > 0,05$). Аналогічна картина з розподілом окремо папілярних ТК (табл. 3.7). Розподіл фолікулярних виявив співвідношення, яке майже до відсотків (випадків мультифокальності 1:12) нагадує розподіл за роками народження 1968–1986, але за регіонами спостерігається навпаки збільшення випадків мультифокальних ВДТК. Розраховано також точний критерій Фішера в обох варіантах одно- та двобічний (0,005 та 0,008 відповідно). Тобто в нас є підстави стверджувати, що за фолікулярними карциномами ЩЗ немає тенденцій до збільшення випадків мультифокальності серед осіб 1968–1986 років народження. Але можна досліджувати можливість впливу щодо збільшення частки в групах, які є мешканцями найбільш постраждалих унаслідок Чорнобильської катастрофи регіонів.

Загалом усі ці результати (за всіма типами ВДТК) дозволяють зробити висновок щодо відсутності зв'язку опромінення ЩЗ унаслідок Чорнобильської катастрофи з мультифокальним типом високодиференційованих карцином.

На відміну від отриманих даних, іншими дослідниками висловлювались думки щодо більшої кількості мультифокального ураження ТК у дітей та підлітків після Чорнобильської катастрофи [193, 202]. Так, при обговоренні результатів за 45 ТК у дітей та підлітків, оперованих у 1998–2000 рр. (з когорти українсько-американського проекту вивчення наслідків Чорнобильської катастрофи), було відмічено, що солідний гістологічний підтип папілярної карциноми характеризувався, зокрема, більш частим мультифокальним ростом [202]. Треба відмітити, що в статті не наводяться конкретні цифри випадків мультифокального ураження і загальна кількість пацієнтів значно менша, ніж в нашому дослідженні. У дослідженні білоруських авторів розглянуто 119 папілярних карцином у дітей та підлітків. Мультифокальне ураження виявлено в 3,2 % хворих [46]. Автори висловлюють думку, що збільшення випадків мультифокального ураження, швидше за все, мало місце впродовж короткого терміну післярадіаційного впливу та тільки на найбільш забруднених територіях. Зазначаємо, що це тільки припущення, яке досі не має обґрунтованих підтверджень.

Порівняння головних гістологічних типів ТК (папілярної та фолікулярної) переконливо свідчить, що саме папілярна карцинома статистично значимо частіше супроводжується багатофокусним ураженням, ніж фолікулярна (рис. 3.2). Подібні результати наводять й інші автори. Так, за даними Буторіна АС зі співавторами багатофокусний пухлинний ріст при папілярному раку ЩЗ виявлено у 75,8 % хворих, тоді як пацієнтів з мультифокальним фолікулярним раком ЩЗ було 21,7 % [194]. У той же час деякі дослідження не виявляють різниці мультифокального ураження папілярного та фолікулярного раку ЩЗ. Так, у дослідженні німецьких авторів, цілеспрямовано присвяченому порівняльному аналізу папілярних та

фолікулярних карцином зазначено, що мультифокальний характер ТК було зафіксовано в 92 пацієнтів з папілярною (10,5 %) та в 51 з фолікулярною (14,5 %) [203]. Тобто, з невеликою, але перевагою мультифокальність виявилась більш характерною для фолікулярної карциноми. Слід зазначити, що ця розбіжність статистично значимо не впливала на прогноз, зокрема на виживання пацієнтів. Треба зауважити, що загальна кількість хворих у цьому дослідженні була достатньо великою (875 пацієнтів з папілярною та 350 з фолікулярною тиреоїдною карциномою). Автори наголошують, що в їхньому ретроспективному аналізі не враховувались особливості гістологічної будови (підтипи) фолікулярних карцином, чому й отримані дані дисонують з усталеною думкою, що папілярні карциноми характеризуються більш частими випадками мультифокальності [2,108, 191].

У контексті порівняльної оцінки папілярних та фолікулярних ТК треба наголосити, що загально визнаним наслідком Чорнобильської катастрофи було статистично значиме підвищення випадків саме папілярних карцином ЩЗ. Фолікулярні карциноми не зазнали таких суттєвих змін і тому їх зв'язок з радіаційним фактором залишається в межах дискусії [6, 7, 196, 197].

Розподіл моно- та мультифокальних ВДТК за системою TNM (табл. 3.9) засвідчив відсутність статистично значимих розбіжностей за всіма рубриками «Т», якщо враховувати обидва типи разом (папілярні та фолікулярні). При розподілі тільки папілярних моно- та мультифокальних ТК (табл. 3.10) виявляється, що така статистично значима різниця прослідковується ($p < 0,01$). Тим більше вона значима, якщо порівнювати категорії «Т1» з усіма іншими (таблиця 3.11). При такому розподілі («Т1» та інші) виявляється статистично значима різниця і загалом за всіма типами ВДТК (табл. 3.12). Так, стадія «Т1» була зафіксована у 58 % мультифокальних карцином проти 64,2 % при монофокальних ($p < 0,001$). Таким чином, за нашими даними мультифокальні карциноми (перш за все, папілярні) характеризуються в цілому більш високою стадією за класифікацією TNM, тобто виявляють більшу агресивність, щонайменше

серед мешканців України. Такої ж думки дотримуються більшість авторів [2,34, 35, 39]. Хоча і в меншості, але існують дані щодо відсутності статистично значимої різниці між моно- та мультифокальними карциномами [37, 123]. Здебільшого в роботах, на основі ґрунтовних та об'ємних досліджень, висловлюється думка щодо статистично значимого впливу на прогноз мультифокальних пухлин більше 1 см, тоді як менші не мають такого статистично значимого впливу [1, 13, 101, 191]. Цікаво, що при фолікулярній карциномі (за нашими даними) навпаки виявляється статистично значимо більший відсоток саме категорії «Т1» порівняно з усіма іншими.

Важливим, якщо не найважливішим, показником агресивності пухлини є наявність метастатичного ураження. Результати порівняльного аналізу моно- та мультифокальних ТК (рубрика N за класифікацією TNM) наведено в таблиці 3.14. Більшість з пацієнтів або груп взагалі не мали метастазів на час операції, що є ще одним підтвердженням сприятливого прогнозу високодиференційованих тиреоїдних карцином. Випадки наявності ураження регіонарних лімфовузлів статистично значимо частіше виявлялись у групі мультифокальних карцином. За отриманими даними за категорією «N» мультифокальні ВДТК демонструють суттєву перевагу в наявності метастатичного ураження зі статистичною значимістю ($p < 0,001$). Аналогічна картина спостерігається при розрахунку окремо тільки папілярних карцином (табл. 3.15). Переважна більшість дослідників також відмічають наявність регіонарних метастазів однією з характерних ознак мультифокального ураження [31, 35, 58, 141]. Стосовно наявності віддалених метастазів (категорія M), то цих випадків усього за обома групами було лише 28 (табл. 3.16). Статистично значимої різниці між моно- та мультифокальними не було виявлено. Треба лише зауважити, що в Україні ці дані отримані вперше.

Важливою морфологічною характеристикою ТК є наявність інкапсульованості (чи неінкапсульованості) пухлин, що одностайно

пов'язується з більш агресивним перебігом [100, 5, 6]. За отриманими нами даними (табл. 3.17) випадки неінкапсульованих пухлин були наявні статистично значимо частіше серед мультифокальних ТК (446 пацієнт, що складає 47,6 %) проти 1206, що склало 35 %, при монофокальному ураженні. Ці дані також отримані вперше на когорті мешканців України і вони співпадають з висновками інших дослідників [100]. У той же час є дослідження, у яких на підставі отриманих даних наголошують, що ознака інкапсульованості пухлини не має кореляції з мультифокальністю [110]. Як попередній висловлюється погляд, згідно з яким немає статистично значимої різниці за наявністю капсули метастазуючих та неметастазуючих тиреоїдних карцином з розміром до 1см, тоді як для більших вона є, причому також з інвазією в тканину залози, екстратиреоїдною інвазією та трабекулярно-солідними ділянками [37]. Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що, принаймні, у нашої когорти мешканців України мультифокальність однозначно пов'язана зі статистично значимо більшим відсотком неінкапсульованих пухлин. Аналогічна картина виявилась при розрахунку окремо тільки за папілярними карциномами (табл. 3.18).

Визначення розподілу інкапсульованості за фолікулярними ТК (табл. 3.19) було ускладнено недостатньою для статистичного аналізу кількістю випадків, але можна бачити, що 98,3 % монофокальних карцином є інкапсульованими. Серед неінкапсульованих фолікулярних пухлин (усього 8) було 5 мультифокальних (серед 13), тоді як серед 176 монофокальних їх було виявлено усього 3. Точний критерій Фішера склав 0,00003. Тобто, ці дані красномовно свідчать самі за себе, незважаючи на недостатню кількість для виявлення статистично значимих розбіжностей, за критерієм χ^2 . Треба зауважити, що згідно з останніми рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації необхідно розрізняти фолікулярні мінімальноінвазивні та широкоінвазивні карциноми [104]. Фактично вони є захворюваннями з принципово різними потенціалами. Саме це, на наш погляд, і демонструють отримані дані. Більшість фолікулярних карцином є

мінімальноінвазивними (173 випадки, 98,3 %), а серед 8 широкоінвазивних 5 були ще й мультифокальними.

Дослідженням Jung-Soo Pyo зі співавторами встановлено, що мультифокальність пухлини була знайдена у 30,4 % хворих на папілярну карциному з 558 обстежених [35]. За їхніми даними мультифокальні пухлини були переважно пов'язані з екстратиреоїдним поширенням, метастазами в лімфовузлах та більш високою стадією пухлини. Автори вважають, що мультифокальна папілярна мікрокарцинома з загальною площею всіх вогнищ $>3,14 \text{ см}^2$ проявляє більш агресивну поведінку, ніж монофокальна папілярна карцинома та мультифокальна папілярна мікрокарцинома із загальною площею пухлини $\leq 3,14 \text{ см}^2$.

Отже, загальна площа пухлини може бути корисною у визначенні агресивних мультифокальних високодиференційованих мікрокарцином у більшості випадків. Цю думку розділяють Emine Ozlem Gur зі співавторами, які стверджують, що мультифокальність частіше зустрічається в пацієнтів з пухлинами $\geq 1 \text{ см}$ та в них частіше виявляються метастази в шийних лімфатичних вузлах [182].

Порівняння вибірок моно- та мультифокальних карцином за розміром максимального вогнища (за даними УЗД) виявило, що їх середнє арифметичне має статистично значиму розбіжність лише за t-тест ($p < 0,05$), тоді як за F-тестом Фішера вона відсутня в межах вірогідності 95 % ($p > 0,05$). Це співпадає з думкою багатьох дослідників [37, 58, 110]. Хоча існує пропозиція щодо однозначного впливу розміру на виявлення мультифокального росту та агресивність тиреоїдних карцином [35,83]. За даними Sheng-Fong Kuo, серед мультифокальних ТК було виявлено 22 % макро- та 19,5 % мікрокарцином [13], що також доводить відсутність впливу розміру на наявність мультифокальності.

З метою більш детального вивчення розподілу за максимальним розміром вогнища моно- та мультифокальних ВДТК ми провели пошук межі, за якою можна було б визначити статистично значиму різницю. Такою

межею для всіх ВДТК виявився розмір 31 мм (табл. 3.21). Випадки мультифокальної ВДТК з розміром максимального вогнища менше 31 мм траплялись статистично значимо частіше (85,3 %) ніж 31 мм та більше (81,1 %) з вірогідністю 99 % ($p < 0,01$) за критерієм χ^2 з усіма розрахованими поправками. За папілярними ТК такої межі виявити не вдалось. Треба також зазначити, що більш детальне групування за розмірами (за кожним сантиметром) показало відсутність суттєвих розбіжностей. Тому, сумуючи всі отримані дані, треба зазначити, що сам по собі розмір максимального вогнища не може вважатись фактором, який слід використовувати на практиці щодо визначення підвищеного (чи зниженого) ризику мультифокальності.

Принципово мультифокальна карцинома може або виникати з певних клітин-попередників незалежних пухлин, або бути інтратиреоїдним поширенням з одного первинного вогнища [23, 30, 52, 58, 61, 80, 204, 205]. Окремі відмінності в поглядах на поширеність того чи іншого механізму можна пояснити різними вибірками популяції пухлин. Наприклад, дослідженням обмеження тільки випадками множинної папілярної мікрокарциноми, що підвищує ймовірність незалежного канцерогенезу [59]. Безумовно, питання виникнення мультифокального росту є більш широким та водночас достатньо важливим для розуміння патогенезу та, як наслідок, адекватності діагностичних і лікувальних підходів. Ці обставини спонукають до більш докладного вивчення наявних даних щодо молекулярних механізмів розвитку високодиференційованих карцином та, зокрема виникнення мультифокального росту.

Ознака множинності ураження більш важлива для первинної оцінки клінічної ситуації (ніж розмір) і може бути аргументом на користь хірургічного лікування та визначення обсягу втручання. Дотримуючись послідовності в проведенні всебічного порівняльного аналізу моно- та мультифокальних карцином, ми провели таку оцінку щодо множинності вогнищ у ЩЗ (табл. 3.23). При монофокальних карциномах відсоток

множинності вогнищ склав 10,4 %. Тобто приблизно в десятої частини пацієнтів на доопераційному етапі виявляється декілька вогнищ, в одному з яких при гістологічному дослідженні виявляється карцинома. У той же час у 83,2 % (тобто переважної більшості) випадків наявності мультифокальної карциноми за клінічними доопераційними даними (у першу чергу, УЗД) виявляється лише один патологічний осередок у тканині залози. Це свідчить про значну частину невеликих вогнищ багатофокусного росту. Звичайно, різниця за множинністю ураження між моно- та мультифокальними карциномами є статистично значимою ($p < 0,001$). За даними Connor M., відносний ризик мультифокальної папілярної карциноми в обох долях ЩЗ мав місце в 10 раз частіше ніж у пацієнтів з монофокальним раком [116]. Інші автори також указують на перевагу мультифокального ураження при наявності множинних макроскопічних вогнищ [206]. Тобто, безперечно множинність ураження є фактором ризику і повинна викликати насторогу. Зокрема, підвищеного ризику можливості багатофокусної ВДТК, але і відсутність такої клінічної множинності в значній частини пацієнтів (більше 80 відсотків), таки супроводжується наявністю мультифокального ураження за гістологічним висновком.

Ще більш важливим у контексті доопераційного виявлення мультифокальних карцином є візуалізація за даними УЗД підозрілих на метастатичне ураження лімфатичних вузлів шиї. За нашими даними (табл. 3.24) наявність такого ураження виявлялась статистично значимо частіше при мультифокальних ВДТК (51,7 % проти 44,8 % при монофокальних з надійністю 99%). Таким чином, цей фактор може використовуватись як додатковий, адже при наявності підозрілих лімфатичних вузлів ризик виявлення мультифокальності є вищим. Ці висновки корелюють із відношенням більшості дослідників, які підтверджують прогностичну значимість ураження регіонарних лімфатичних вузлів як фактора гіршого прогнозу [16–18]. Ми в доступній літературі не

знайшли робіт, у яких саме доопераційне виявлення підозрілих вогнищ було б віднесено до самостійних факторів ризику мультифокальності.

Хірургічне лікування карцином ЩЗ у загальному випадку передбачає тиреоїдектомію за переважною більшістю публікацій, рекомендацій, консенсусів [104, 87, 34, 127]. Тим більше, слід очікувати, що наявність багатофокусного росту буде вимагати повного видалення ЩЗ. Про таку тактику, як стратегічний напрям, свідчать дані про виконані операції у хворих досліджених груп (табл. 3.25). Тиреоїдектомія (з чи без лімфодисекцією) була виконана 2772 пацієнтам з монофокальною карциномою, що склало 80,3 % та 879 пацієнтам з мультифокальною карциномою, що склало 93,8 %. Кінцева тиреоїдектомія (табл. 3.28) статистично значимо частіше виконувалась хворим з монофокальною карциномою (6,3 проти 3,2 % при мультифокальній ТК). При цьому тиреоїдектомія з дисекцією статистично значимо частіше була виконана в групі мультифокальних ТК (40,9 проти 28,2), $p < 0,001$. Аналогічна картина виявляється при розрахунку окремо за папілярними ТК (табл. 3.26) та фолікулярними (табл. 3.27). Ці дані узгоджуються з результатами більшості інших досліджень [13, 34, 39]. При цьому деякі рекомендації дозволяють виконувати навіть органозберігаючі операції за умови розміру пухлини не більше 1 см [1, 111, 207], хоча частіше лунає думка щодо обов'язкової профілактичної центральної лімфодисекції в усіх хворих з мультифокальною ТК [141, 148].

Стосовно кількості перенесених повторних операцій (табл. 3.29) зі статистичною значимістю на рівні 99 % можна стверджувати, що більше їх виконано у хворих з мультифокальною ТК (5,3 проти 3,2 % однократних та 0,7 та 0,4 % дві чи три повторних втручання відповідно).

Останні рекомендації не радять абляцію радіоактивним йодом у пацієнтів з папілярною ТК, що класифікується як pT1aN0, тобто низького ризику [104, 105, 208]. Це логічно співвідноситься з тим, що сама по собі мультицентричність, як вже було докладно розглянуто, не є

загальноновизнаним самостійним прогностичним фактором ризику. Специфічна для ПТК виживаність може досягати 100 % у пацієнтів з низьким ризиком незалежно від мультицентричності і радіоїдної абляції залишкової тканини [123, 209]. Висловлюється думка, що мультицентричність сама по собі навряд чи є показанням до рутинного введення радіоїоду, а може бути лише показанням до тотальної тиреоїдектомії замість гемітиреоїдектомії, що підтверджується кращими показниками безрецидивної виживаності [123].

Дослідження, що підтверджують клінічну значимість мультифокальності як прогностичного маркера рецидиву захворювання в пацієнтів з низьким ризиком також існують і вони не є поодинокими. Наведемо найбільш показові з них. Так було проведено аналіз результатів лікування 149 пацієнтів з папілярними тиреоїдними мікрокарциномами. У 28 (19 %) випадках відзначався рецидив захворювання. Автори за допомогою мультिवаріантного статистичного аналізу ідентифікували екстратиреоїдну інвазію, солідну морфологічну картину, мультифокальність та відсутність капсули пухлини як статистично значимі і незалежні фактори ризику виникнення рецидивів папілярної тиреоїдної мікрокарциноми та, відповідно, свідчення необхідності проведення радіоїодотерапії [210]. Buffet С. зі співавторами досліджували 1669 пацієнтів з папілярними тиреоїдними мікрокарциномами, у яких зазначено 68 рецидивів. Лімфогенні метастази, мультифокальність і чоловіча стать були статистично значимо пов'язані з рецидивом. Автори роблять висновок, що в Nx пацієнтів з папілярною тиреоїдною мікрокарциномою оцінка мультифокальності важлива для планування стратегії лікування, зокрема визначення необхідності проведення радіоїодотерапії [190].

Незважаючи на те, що папілярна тиреоїдна мікрокарцинома характеризується дуже низькими показниками смертності та відносно не частими рецидивами, наявність мультифокального пухлинного ураження, регіонарного і віддаленого метастазування, агресивнішої гістології, можуть бути додатковими аргументами для застосування більш високих доз

радіоактивного йоду [211]. У літературі також висловлено думку, що відбір пацієнтів з низьким ризиком для абляції радіоїодом може проводитися на основі післяопераційного рівня стимульованого ТГ, зокрема, запропоновано вважати такою межею рівень вище 1,0 нг/мл [212, 213].

Необхідність проведення радіоїодної абляції після тиреоїдектомії на цей час піддається обговоренню лише в контексті мікрокарцином та первинно виконаних органозберігаючих операцій. Наявність мультифокального ураження, на думку переважної кількості дослідників, вимагає тиреоїдектомії та радіоїодотерапії [106, 126, 210, 211]. Позиція щодо вибірковості цієї процедури також існує [104, 105, 145, 152, 208,]. За нашими даними (табл. 3.30) радіоїодотерапія не застосовувалась у хворих обох груп лише трохи більше ніж у третини пацієнтів (35,1 % при мультифокальній та 41 % при монофокальній). У кількості 2–3 курсів радіоїод застосовувався приблизно в однаковому відсотку випадків (8,6 % при монофокальній та 10,6 % при мультифокальній). У всіх групах відсоток проведення радіоїодотерапії при мультифокальних ВДТК був вищим та розподіл мав статистичну значимість відмінностей на рівні 95 %. Це ще раз доводить більшу активність у лікуванні мультифокального ураження та опосередковано є маркером підвищеної агресивності, зокрема в мешканців України, які складають наш госпітальний реєстр. Подібний розподіл спостерігається при розрахунку окремо за папілярними карциномами (табл. 3.31). За фолікулярними ТК розподіл має статистичну значимість в інший бік. Радіоїодотерапія проведена в 57,4 % хворих з монофокальною ТК, проти 23,1 % з мультифокальною. Це може бути ще одним підтвердженням вірності погляду щодо окремого розгляду фолікулярних мінімально інвазивних ТК як окремої групи зі своїми властивостями [104].

За кількістю наявних метастазів у лімфовузлах ший (за даними радіоїодотерапії) моно- та мультифокальні ТК статистично значимо відрізняються (табл. 3.33). Лише по 1 разу метастази було виявлено в 134 (20,7 %) мультифокальних та 459 (18,6 %) монофокальних карциномах.

Наявність метастазів за двома та більше курсами радіоїодотерапії була виявлена відповідно в 39 (6 %) та 103 (4,2 %) випадках. Метастази в легені є найбільш частими серед усіх інших локалізацій віддалених, хоча загалом, серед усіх хворих на ТК вони складають незначну частину. У нашому дослідженні статистично значимо частіше у хворих на мультифокальну карциному було виявлено метастатичні вогнища в легенях (табл. 3.32). Ця перевага не дуже показова (на наш погляд, у першу чергу, за невеликої абсолютної кількості). Так, у 9 пацієнтів, що склало 1 % серед групи з мультифокальним ураженням, було знайдено метастатичні вогнища в легенях (у групах 1–3 курси та більше трьох курсів радіоїодотерапії) проти 30 випадків 1–3 курсів, що склало 0,9 % та 11 випадків більше 3 курсів (0,3 %) у хворих на монофокальну карциному. Ця перевага є ще одним свідченням більшої агресивності мультифокальних ТК, що узгоджується з висновками більшості авторів [34, 38, 142]. Треба зазначити, що дані щодо наявності та кількості регіонарних та віддалених метастазів (за даними радіоїодотерапії) у пацієнтів згідно з реєстром ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» з моно- та мультифокальних ТК нами отримано вперше.

Зрозуміло, що головним параметром усього лікування карцином взагалі та тиреоїдних і мультифокальних зокрема є наявність та тривалість післяопераційного безрецидивного спостереження. При цьому головним фактором, що свідчить про наявність такого благополучного терміну, є відсутність за даними УЗД будь-яких додаткових утворів [191]. Безумовно, сьогодні також широко використовується визначення ТГ та антитіл до нього в сироватці крові. На початку спостереження за обраною групою хворих ТГ лише з'являвся та не був обов'язковим показником, тим більше для занесення в електронний реєстр. Тоді більше уваги приділяли діагностичному скануванню. Час минув, але подібні ретроспективні обстеження вже не можуть відновити втрачений час та дані. Тим не менше, ми провели дослідження максимального рівня післяопераційного ТГ за

наявними в реєстрі даними (табл. 3.35). Усього пацієнтів дослідженої групи з наявністю даних післяопераційного ТГ було 2361. Результати засвідчили, що максимальний рівень ТГ більше 10 нг/мл був статистично значимо частіше серед пацієнтів з мультифокальними ВДТК. Так, серед мультифокальних ТК пацієнтів з максимальним зафіксованим рівнем ТГ у післяопераційному періоді більше 10 нг/мл було 102, що склало 18,6 %. У той же час аналогічні показники за монофокальними ТК склали 263 випадки (14,5 %). Різниця не дуже показова, але вона є з вірогідністю 95 % за розрахунками χ^2 з урахуванням двох поправок.

Стосовно оцінки даних післяопераційних УЗД треба наголосити, що наші спеціалісти УЗД набули високої кваліфікації завдяки сумнозвісній Чорнобильській трагедії. У сукупності із сучасними апаратами УЗД ми маємо змогу стверджувати, що отримані на УЗД дані в переважній більшості відображають реальну картину післяопераційного спостереження. Крім того, відомо, що переважна більшість ТК, у першу чергу, метастазують у регіонарні колектори лімфовідтоку, спостереження за якими є найбільш ефективним саме за УЗД.

Головне питання щодо прогностичної значимості мультифокальності при ВДТК, безперечно полягає в результатах післяопераційного спостереження. З метою відповіді на нього ми сформували групу так званого «безрецидивного перебігу», до якої включили всі випадки, які не супроводжувались будь-якими проявами рецидивування. Такими вважали підозрілі на метастатичне ураження лімфовузла чи утворення в залишковій тканині ЩЗ за даними УЗД, накопичення за даними радіоїодотерапії (крім ділянки ложа ЩЗ), повторні втручання на ЩЗ та регіонарних колекторах лімфовідтоку. Усі інші випадки розглядались як «безрецидивний перебіг». Ми беремо цей термін у лапки, оскільки розуміємо, що 100 % методів виявлення рецидивів не існує, а подальший нагляд може змінити цю ситуацію. Але на час дослідження, ми вважаємо за виправдане порівняти ці випадки як «безрецидивні» з «рецидивними».

Отримані дані наведено в таблиці 3.36. Вони свідчать, що з вірогідністю 99 % мультифокальні ВДТК мають менший відсоток випадків «чистого» «безрецидивного перебігу» (45 % проти 50 при монофокальній карциномі). Ці результати свідчать, що наявність мультифокального ураження є фактором ризику, який призводить до більш агресивного перебігу ТК. У дослідженні Kim H. J. зі співавторами також підтвердили кореляцію між мультифокальними папілярними карциномами та властивостями, пов'язаними з агресивністю пухлини (старший вік, наявність метастазів у лімфатичних вузлах шії та більш пізня стадія захворювання на час первинної операції) [41].

Треба зауважити, що при папілярних ТК, насамперед уражуються лімфатичні вузли шії, які найбільш ефективно досліджуються за допомогою УЗД. І, навіть, коли виявлено підвищений рівень ТГ, якщо за даними УЗД не виявлено підозрілих утворень у ділянці шії, то хворому можна запропонувати, крім подальшого спостереження, лише онкоскрінінг за допомогою комп'ютерної томографії, що має сенс при високих титрах ТГ. Діагностичне сканування з радіоїодом сьогодні також не розглядається як альтернатива УЗД, а щонайбільше як допоміжний метод [214, 215]. Хоча є дослідники, які вважають його важливим у післяопераційному спостереженні [216, 217]. У будь-якому разі сонографічне дослідження займає беззастережно найважливіше місце серед усіх діагностичних заходів для пацієнтів з високодиференційованими карциномами. Зокрема, мультифокальними як до, так і після оперативного лікування [218]. Тому, ми вважаємо, що орієнтація головним чином на УЗД у післяопераційному періоді є виправданою.

Одним із принципових та невирішених одностайно питань є необхідність виконання профілактичної дисекції лімфатичних вузлів шії [1, 111, 122, 148, 207]. Зрозуміло, що необхідність такого етапу при мультифокальних ТК має не меншу важливість ніж при ВДТК взагалі. Для ґрунтовної відповіді на це питання було проведено дослідження всіх випадків

виконання та невиконання профілактичної центральної дисекції шиї серед випадків мультифокальних ВДТК у досліджуваній групі. Профілактичною вважалась центральна дисекція, яку було виконано за відсутності доопераційної підозри за УЗД на ураження шийних лімфатичних вузлів. Випадки невиконання такої дисекції («чисті» тиреоїдектомії) склали контрольну групу для порівняння. Усього було проаналізовано 284 операції, з яких 219 «чистих» тиреоїдектомій та 65 профілактичних дисекцій. Статистичний аналіз (табл. 4.1) показав, що «безрецидивний перебіг» в обох групах не має статистично значимої розбіжності ($p > 0,05$). Навпаки, відсоток безрецидивного перебігу та виконання тільки тиреоїдектомії є навіть більшим (70 %) проти відсотка при виконанні профілактичної центральної дисекції (67,7 %). Ця різниця не перевищує межі 95 % надійності. Отримані дані дозволяють стверджувати, що виконання профілактичної центральної дисекції при мультифокальних карциномах за нашими даними не є виправданим. Такий висновок є менш поширеним у літературі, але він також знаходить прихильників [143, 147, 148].

Треба ще раз підкреслити, що ці результати отримані в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», де кваліфікація лікарів УЗД знаходиться на високому рівні, завдяки чому випадки наявності метастазів тільки під час операції чи гістологічного дослідження є дуже рідкісними. Швидше за все, саме цей факт найбільше вплинув на отриманий результат. Слід також зауважити, що аргументом проти профілактичної центральної дисекції є також підвищення вірогідності травмування поворотного гортанного нерва та прищитоподібних залоз, хоча це, безумовно, залежить, перш за все, від майстерності та досвіду хірурга. Можливо у відповідь на питання доцільності профілактичної центральної дисекції шиї при мультифокальних ТК слід включити уточнення щодо місця проведення операції. Мається на увазі протизвага: «спеціалізована клініка та досвідчений хірург» чи «багатопрофільна лікарня та хірург загальної практики». Зрозуміло, що це не просте питання, якщо намагатись його

конкретизувати та довести до рівня доказової медицини. Стосовно мультифокальних карцином, які діагностовані та оперовані в спеціалізованій клініці, – отримані дані однозначно свідчать на користь недоцільності виконання профілактичної центральної дисекції. Зрозуміло, що краще для хворого, щоб ця операція (як і решта операцій на ЩЗ) виконувалась високопрофесійними спеціалістами, які здебільшого працюють у спеціалізованих медичних закладах.

Визначення діагностично-лікувальних підходів при мультифокальній ВДТК має одну окрему суттєву проблему, яка полягає в тому, що в значній кількості випадків мультифокальність важко визначити на до- та інтраопераційному етапі. Якщо казати стовідсотково, то взагалі тільки після отримання патогістологічного висновку можливо стверджувати, що в цьому конкретному клінічному випадку має місце мультифокальний характер росту пухлини. Саме так ми визначали групу в нашому ретроспективному дослідженні, адже на практиці хірург повинен приймати рішення, зокрема про обсяг операції, не пізніше ніж під час операції. Тому будь-які алгоритми на доопераційному етапі захищають суттєвий відсоток невизначеності.

Зазначені обставини змусили нас зосередитись, перш за все, на інтраопераційному етапі. Фактично тільки обґрунтована нами рекомендація недоцільності виконання профілактичної дисекції лімфовузлів ший є тією складовою діагностично-лікувального алгоритму, яку можна використати вже наприкінці клінічного обстеження для визначення обсягу операції. Безумовно, такий підхід, як і переважна більшість будь-яких клінічних рекомендацій, не може біти стовідсотковим та мати виключення, зокрема, у тому разі, коли під час втручання хірург виявить підозрілі лімфовузли. Як уже було зазначено, при якісній доопераційній діагностиці такі випадки є рідкісними, а в усіх інших профілактичну дисекцію можна не здійснювати на підставі проведеного аналізу віддалених результатів. Решта рекомендацій, які є наслідком доопераційного обстеження, не можуть враховувати мультифокальність як вагомий фактор, перш за все тому, що в значній

кількості випадків (за нашими даними 83,2 %) у ЩЗ може виявлятися лише одне вогнище.

Тому головним у контексті розробки ефективних лікувальних підходів було визначено саме методику та техніку виконання оперативного втручання. Розроблені нами підходи докладно розглянуті в розділі 4 власних даних разом із формуванням контрольної групи. Обґрунтування впровадження було проведено за допомогою порівняння віддалених результатів у пацієнтів з мультифокальними ВДТК, оперованих із використанням розробленої методики та контрольної групи.

За отриманими даними (табл. 4.3) відсоток випадків «безрецидивного перебігу» у групі пацієнтів, які були оперовані за розробленою методикою, склав 80 %, у той час, як у контрольній групі він становив 62,3 %. При цьому статистична значимість цього висновку не менше 99,9 %. На наш погляд, це дозволяє стверджувати, що ефективність запропонованих підходів заслуговує на увагу. Крім загального порівняння випадків безрецидивного протікання всього періоду спостереження, ми провели також дослідження за окремими ознаками. Так, за кількістю повторних втручань (з приводу рецидивів та метастазів ВДТК) у групі оперованих за розробленою методикою 1–2 операції виконано в 3 % випадків, а в контрольній групі 12 % (табл. 4.4). Статистична значимість на рівні $p < 0,01$, що дозволяє підтвердити ефективність нашої методики.

Окремо було також визначено різницю у виявленні підозрілих лімфатичних вузлів та вогнищ у ділянці ЩЗ за УЗД (табл. 4.5). За отриманими результатами зі статистичною значимістю $p < 0,01$ менше випадків наявності вогнищ було при використанні розробленого підходу (2,4 проти 9,9 % у контрольній групі). Порівняння груп за результатами виявлення накопичення у лімфовузлах ший при скануванні після радіойодотерапії (табл. 4.6) показало наявність такого в контрольній групі у 23 % випадків, тоді як при використанні запропонованої методики – лише у 17 %. Ця різниця має статистичну значимість на рівні вірогідності 95 %.

Заключним порівнянням було визначення розбіжностей за максимальним рівнем післяопераційного ТГ (таблиця 4.7). Зі статистичною значимістю на рівні $p < 0,01$ групи розрізнялись між собою. Так, зокрема в контрольній групі випадків з ТГ вище 10 нг/мл було 20,1 %, тоді як у групі оперованих за розробленою методикою таких було 11,6 %.

Отже, за всіма проаналізованими критеріями та в сукупності за віддаленими результатами, запропонований підхід виявив свою перевагу. У доступній нам літературі ми не змогли знайти подібних рекомендацій. Стосовно застосування вітчизняного апарата Патонмед ЕКВЗ-300. Треба зазначити, що пріоритет його впровадження в ендокринній хірургії належить хірургічному відділу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» [219–222]. За кордоном на сьогодні використання апарата, наскільки нам відомо, ще не розпочалось, щонайменше в масштабах, які б дозволили аналіз накопичених даних. Тобто, аналізувати закордонні джерела також не має сенсу. Але залишається важливим питання причинно-наслідкових зв'язків, а саме, пояснення механізмів впливу використання запропонованої методики на результати лікування. Бо сам по собі, наприклад, факт невикористання профілактичної дисекції, зрозуміло, не може пояснити меншу кількість рецидивів. Він може лише зменшити час операції, довжину розтину чи загалом операційну травму. Фактично так можна було б сказати і про використання, але ми вважаємо, що є підстави побачити додаткові механізми ефективності запропонованої методики. Річ у тому, що використання апарата Патонмед ЕКВЗ-300 за описаними підходами значно підвищує орієнтацію хірурга в рані. У свою чергу, це є запорукою більш повного видалення тканини ЩЗ, що вже є фактором, який впливає на ефективність радіоїодотерапії та онкологічну радикальність операції. Коли операція виконується на «сухому полі», то виявлення всіх ділянок тканини ЩЗ, пошук, ідентифікація та видалення патологічно змінених лімфовузлів стають значно ефективнішими при тому самому досвіді та навичках хірурга.

Це також є запорукою від випадкового травмування зворотного гортанного нерва та прищитоподібних залоз. Крім зазначених факторів, треба звернути увагу на ще один аспект. Використання лігатур у безпосередній близькості до пухлинного вогнища (ЩЗ чи уражений лімфатичний вузол), завжди залишає можливість залишення в культурі мікроскопічних ділянок тканини, тобто зменшує онкологічну радикальність. Це особливо важливо саме в тиреоїдній хірургії. Як зворотний гортанний нерв, так і прищитоподібні залози розташовані настільки близько до ЩЗ (інколи навіть можуть нею охоплюватись), що повне видалення (до якого прагне хірург з метою онкологічної радикальності), вимушено ускладнюється вимогою збереження їх цілісності та кровопостачання. Саме в таких умовах постає питання: більше онкологічної радикальності – вище ризик специфічних післяопераційних ускладнень та навпаки. У цих обставинах використання розробленого підходу дозволяє, з одного боку, максимально близько підійти в усіх критичних ділянках (завдяки сухому операційному полю), а з іншого, не тільки не залишати мікроскопічних часточок тканини залози (чи пухлини) у лігатурі, але й забезпечити термічну обробку на лінії відсічення.

На наш погляд, ці механізми цілком можуть пояснити отриманий ефект, хоча вплив досвіду та кваліфікацію хірурга, безумовно, не можна виключити. Для його мінімізації як у групі використання запропонованої методики, так і в контрольній групі були задіяні декілька хірургів приблизно однакового досвіду та кваліфікації. Ураховуючи, що інші співробітники відділу також використовували апарат та інструмент Патонмед ЕКВЗ-300 і були знайомі з розробкою методики, ми групу порівняння сформували за ті роки, коли ще в клініці не було зазначеного апарата. При цьому час у декілька років не повинен суттєво вплинути на досвід та кваліфікацію хірургів, які вже працюють в ендокринній хірургії десятки років. Усе це дає нам підстави стверджувати, що отримані дані відображають реальні переваги запропонованої методики. Зрозуміло, що вона може бути використана при

лікуванні не тільки мультифокальних ВДТК, але саме вони були предметом нашого дослідження та пошуку вдосконалення.

Крім того, результати, отримані на мультифокальних пухлинах (як більш агресивних, що теж доведено в дослідженні), на наш погляд, лише додають значимості отриманим результатам.

Підсумовуючи всі отримані результати, треба зазначити, що існуючі в міжнародних рекомендаціях дані щодо значного ступеня безпечності мультифокальних ТК [123, 102, 103] не знайшли підтвердження за даними нашого госпітального реєстру. У той же час проведене нами дослідження охоплює значну кількість хворих (загалом 4387) та достатній період спостереження (загалом 19 років). Тобто отримані висновки заслуговують на сприйняття як обґрунтовані і репрезентативні. Ми розуміємо, що в останні десятиріччя у світі кількість тиреоїдних карцином збільшується в значній мірі за рахунок раннього виявлення невеликих вогнищ [95, 15]. Саме тому увага дослідників зосереджена, перш за все, на визначенні груп мінімального ризику та обґрунтуванні обсягів хірургічного лікування в бік відмови від недоведено перебільшеної оперативної активності та надлишково активного післяопераційного спостереження.

Так, висловлюється думка щодо відокремлення мультифокальних карцином до 1 см в окрему групу, яка, за наявними даними, статистично значимо не відрізняється від монофокальних карцином тієї ж групи за розміром вогнища [101]. Усе ж таки значна кількість учених схиляється до думки, що мультифокальна карцинома характеризується більш агресивним перебігом та вимагає більш активної та радикальної тактики, ніж монофокальна [13, 35, 58, 83, 115].

Наші дані переконливо свідчать про статистично значимо більш агресивний перебіг мультифокальних карцином, що вимагає більш якісної хірургічної допомоги. Головним практичним результатом проведеного дослідження стало розроблення методики операції при мультифокальних ВДТК, ефективність якої доведено на прикладі порівняння з контрольною

групою за ознаками безрецидивного перебігу. Можливо деякі аспекти можуть бути дискусійними, але у визначених межах саме вони витікають з проведеного достатньо масштабного дослідження, що дозволяє виносити їх на захист.

ВИСНОВКИ

У дослідженні шляхом проведення ретроспективного аналізу особливостей клінічного перебігу та хірургічного лікування хворих на мультифокальні тиреоїдні карциноми за даними госпітального реєстру хворих з хірургічною ендокринною патологією Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України вирішено нову ендокринологічну задачу. Установлено, що мультифокальні високодиференційовані тиреоїдні карциноми характеризуються більш агресивним клінічним перебігом, який вимагає вдосконалення технології виконання хірургічного втручання та спостереження за пацієнтами у віддаленому післяопераційному періоді.

1. За даними госпітального реєстру Інституту ендокринології в період з 2000 по 2019 рр. (на тлі зростання загальної кількості високодиференційованих тиреоїдних карцином та, зокрема, мультифокальних) не виявляється статистично значимого підвищення частоти мультифокальності, хоча і має місце тенденція до її збільшення.

2. Найбільш вразливою віковою групою щодо наявності мультифокального росту високодиференційованих тиреоїдних карцином є пацієнти, старші 34 років (вірогідність 99,9 %). При цьому статистично значимих розбіжностей за статтю не виявлено.

3. Мультифокальним високодиференційованим тиреоїдним карциномам притаманний більш агресивний перебіг у порівнянні з монофокальним ураженням. За високими категоріями Т та N за TNM-класифікацією, випадками неінкапсульованості (47,6 % – при мультифокальній тиреоїдній карциномі, проти 35 % – при монофокальній тиреоїдній карциномі), частотою та кількістю повторних втручань, курсами радіоїодотерапії та виявленням метастазів у лімфовузлах ший і легнях. Випадки з розміром максимального вогнища менше 32 мм трапляються частіше при мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карциномах (85,3 %), ніж при монофокальних (81,1 %) з вірогідністю 99 %.

4. Зв'язок збільшення частки папілярних мультифокальних карцином із впливом радіаційного фактора не знаходить підтвердження за даними госпітального реєстру Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України.

5. Виконання профілактичної центральної дисекції шиї не покращує віддалені результати лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином (безрецидивний перебіг виявляється в 67,7 % випадків за умови виконання профілактичної дисекції шиї та в 70,3 % – без неї).

6. Використання розробленої методики хірургічного втручання при мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карциномах значно поліпшує віддалені результати лікування, зокрема частота безрецидивного перебігу впродовж року збільшується з 62,3 до 80 %, кількість випадків післяопераційного підвищення тиреоглобуліну більше 10 зменшується з 20,1 до 11,6 % та кількість випадків накопичення радіофармпрепарату після радіойодотерапії відповідно зменшуються з 23 до 17 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Більш агресивний перебіг мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином вимагає обов'язкового виконання тиреоїдектомії та планування радіоїодотерапії. У випадках установлення мультифокальності лише за гістологічним дослідженням та первинно виконаної органозберігаючої операції обов'язковим є виконання остаточної тиреоїдектомії.

2. Вікова група до 18 років на час Чорнобильської катастрофи та регіон мешкання не збільшують частку виявлення мультифокального росту високодиференційованих тиреоїдних карцином, тобто не мають розглядатись як фактори ризику мультифокальності.

3. Наявність чи підозра на мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному не вимагає виконання профілактичної середньої дисекції шиї, але завжди потребує якісного передопераційного ультразвукового дослідження шиї та регіонарних колекторів лімфовідтоку.

4. Тиреоїдектомію при мультифокальній високодиференційованій тиреоїдній карциномі бажано виконувати за розробленою методикою (з використанням Патонмеду).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Iacobone M, Jansson S, Barczynski M, Goretzki P. Multifocal papillary thyroid carcinoma – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES): Review Article. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2014;399:141-54.
2. Giovanni Conzo, Ernesto Tartaglia, Nicola Avenia, Pier Giorgio Calò, Annamaria de Bellis, Katherine Esposito, et al. Role of prophylactic central compartment lymph node dissection in clinically N0 differentiated thyroid cancer patients: analysis of risk factors and review of modern trends. *World J Surg Oncol*. 2016;14:149 p.
3. Harries V, Wang LY, McGill M, Xu B, Tuttle RM, Wong RJ, et al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 2020. Jan;167(1):10-7.
4. Tronko M, Kiyohiko M, Bogdanova T, Hatch M, Likhtarev I, Bouville A, et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident (in the framework of the Ukraine–US Thyroid Project). Author manuscript; available in PMC 2014 Jan 27. Published in final edited form as: *J Radiol Prot*. 2012 Mar; 32(1):65–9. Published online 2012 Mar 6. doi: 10.1088/0952-746/32/1/N65
5. Тронько МД, Богданова ТИ. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия чернобыльской катастрофы). Киев: Чернобыльинтеринформ;1997:200 с.
6. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarev I, Samashita S. Thyroid Cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. *Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM)*;2014:175 с.
7. Тронько МД, Пастер ІП, Олійник ВА, Шпак ВМ, Терещенко ВП, Замотаєва ГА. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдних проект. III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скрінінгового обстеження учасників Проекту. *Ендокринологія*. 2010;1:4-19.

8. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(5):332-6.
9. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med.* 2014;65:125-37.
10. Bogdanova T, Zurnadzhy L, Masiuk S, Burko S, Degtyaryova T, Kovalenko A. Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncocytic changes availability in the tumor cells. *Exp Oncol.* 2019;41(3):235-41.
11. Xavier-Júnior JCC, Camilo-Júnior DJ, Conrado-Neto S, Lippe ACSC, Mattar NJ. Multifocal papillary carcinoma of the thyroid with heterotopic ossification and extramedullary hematopoiesis associated with a lipomatous follicular nodule. *Autops Case Rep* 2019;9(2):e2018083. doi: 10.4322/acr.2018.083. eCollection 2019 Apr-Jun.
12. Журнаджи ЛЮ. Папілярна карцинома щитовидної залози: морфологічна характеристика в різні періоди після Чорнобильської катастрофи. Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд: 14.01.14. К.; 2009. 24 с.
13. Kuo Sheng-Fong, Lin Shu-Fu, Chao Tzu-Chieh, Chuen Hsueh, Kun-Ju Lin, Jen-Der Lin. Prognosis of multifocal papillary thyroid carcinoma: clinical study. *International Journal of Endocrinology.* 2013;2013:6. [Електронний ресурс]. Режим доступу: 01.02.2016 <http://www.hindawi.com/iournals/ije/2013/809382>.
14. Baudin E, Travagli JP, Ropers J. Microcarcinoma of the thyroid gland. *Cancer.* 1998;83:553-9.
15. Lee KJ, Cho YJ, Kim JG. How many contralateral papillary thyroid carcinomas can be missed? *World J. Surg.* 2013;4:780-5.
16. Choi WR, Roh JL, Gong G2 Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Multifocality of papillary thyroid carcinoma as a risk factor for disease recurrence. *Oral Oncol.* 2019;94:106-10.

17. Wang W, Su X, He K, Wang Y, Wang H, Wang H. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: An updated study with more than 2000 consecutive patients. *Cancer*. 2016. Jan 15;122(2):198-206.
18. Jianhua Feng, Xiaoxiong Gan, Fei Shen, Wensong Cai, Bo Xu Int. The Role of Two Tumor Foci for Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *J Surg*. 2018;52:166-70.
19. Schindler AM, G van Melle, Evequoz B. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer*. 1991;68:324-30.
20. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90:5723-9.
21. Sciuto R, Romano L, Set Rea. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1,503 patients treated at a single institution. *Ann. Oncol*. 2009;20:1728-35.
22. Amanda La Greca, Bin Xu, Ronald Ghossein, R Michael Tuttle, Mona M Sabra. Patients with Multifocal Macroscopic Papillary Thyroid Carcinoma Have a Low Risk of Recurrence at Early Follow-Up after Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Treatment. *Eur Thyroid J* 2017;6(1):31-9.
23. Chen J. Multifocal papillary thyroid cancer in children and adolescents: 12-year experience in a single center. *Gland Surg* 2019;8(5):507-5.
24. Leenhardt L, Bernier MO, Boin Pineau MH. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer in cadence in France. *Eur. J. Endocrinol*. 2004;150:133-9.
25. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery*. 2010;148(6):1147-52.

26. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L. Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1996-2008: An investigation of changes in incidence. *Cancer Epidemiology*. 2013;37(1):e1-e6.
27. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. AA National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83:2638-48.
28. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361:501-11.
29. Grebe SK, Hay ID. Follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Cancer Treat. Res*. 1997;89:91-140.
30. Kuhn E, Teller L, Piana S. Different clonal origin of bilateral papillary thyroid carcinoma, with a review of the literature. *Endocr. Pathol*. 2012;23:101-7.
31. Li X, Zhao C, D hu, Yu Y, Gao J. Hemithyroidectomy increases the risk of disease recurrence in patients with ipsilateral multifocal papillary thyroid carcinoma. *Oncology Letters*. 2013;5(4):1412-6.
32. Гащенко АД. Лечение злокачественных опухолей головы и шеи в Краснодарском крае. *Сибирский онкологический журнал*. 2006;51:29.
33. Kucuk NO, Tari P, Tokmak E. Treatment for microcarcinoma of the thyroid_clinical experience. *Clin. Nucl. Med*. 2007;32(4):279–81.
34. Guomin Huang, Xiaofeng Tian, Yuhui Li, Fujian Ji. Clinical characteristics and surgical resection of multifocal papillary thyroid carcinoma: 168 cases. *International Journal of Clinical Exposure Medicine*. 2014;7(12):5802-7 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0002776.pdf>.
35. Jung-Soo Pyo, Jin Hee Sohn, and Guhyun Kang. Detection of Tumor Multifocality Is Important for Prediction of Tumor Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study and Meta-Analysis. *J Pathol Transl Med*. 2016;50(4): 278–86.
36. Черников РА. Диагностика, клинико-морфологические особенности и комбинированное лечение папиллярного рака щитовидной железы.

Автореферат дис... док. мед. наук: 14.01.12, 14.01.17. Санкт-Петербург; 2016. 47 с.

37. Ивахно ИВ. Основные морфологические признаки метастазирующих папиллярных микрокарцином щитовидной железы. Вестник проблем биологии и медицины. 2014;3(4):266-70.

38. Anulekha Mary John, Paul M Jacob, Regi Oommen, Sheila Nair, Aravindan Nair, Simon Rajaratnam. Our experience with papillary thyroid microcancer. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2014;3:410-3.

39. Mazeh H, Samet Y, Hochstein D. Multifocality in well differentiated thyroid carcinomas calls for total thyroidectomy. Am. J. Surg. 2011;201:770-5.

40. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of 105 consecutive patients. Cancer. 1992;70:1585-90.

41. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. World J. Surg. 2013;37:376-84.

42. So Y Kyoung, Kim M Woo, Y Son. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma. Clinica and Experimental Otorhinolaryngology. 2015;8(2):174-8.

43. Bogdanova TI, Zurnadzhy LY, Greenebaum E. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident. Cancer. 2006;107:2559-66.

44. Ron E, Lubin JH, Shore RE. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995;141:259-77.

45. Nikiforov YE. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl. Endocr. Pathol. 2006;17:307-17.

46. Fridman MV, Savva NN, Krasko OV. Clinical and pathologic features of «sporadic» papillary thyroid carcinoma registered in the years 2005 to 2008 in children and adolescents of Belarus. Thyroid. 2012;22:1016-24.

47. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A. Papillary carcinoma of the thyroid — A clinicopathologic study of 247 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985;55:805-28.

48. Schonberger J, Marienhagen J, Agha A. Papillary microcarcinoma and papillary cancer of the thyroid ≤ 1 cm: modified definition of the WHO and the therapeutic dilemma. *Nuklearmedizin*. 2007;46:115-20.

49. Pasiaka JL, Thompson NW, McLeod MK. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J. Surg*. 1992;16:711-6.

50. Втюрин БМ, Ильин АА, Румянцев ПО. Диффузный склерозирующий вариант папиллярного рака щитовидной железы. *Российский онкологический журнал*. 2001;4:50-1.

51. Iida F, Yonekura M, Miyakawa M. Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer. *Cancer*. 1969;24:764-71.

52. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2005;352:2406-12.

53. Bansal M, Gandhi M, Ferris RL, Nikiforova MN. Molecular and Histopathologic Characteristics of Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma. *American Journal Surgery Pathology*. 2013. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.humpath.com/spip.php.article19458>.

54. Jovanovic L, Delahunt B, McIver B. Most multifocal papillary thyroid carcinomas acquire genetic and morphotype diversity through subclonal evolution following the intraglandular spread of the initial neoplastic clone. *J. Pathol*. 2008;215:145-54.

55. Lin X, Finkelstein SD, Zhu B. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *J. Mol. Endocrinol*. 2008;41:95-203.

56. McCarthy RP, Wang M, Jones TD. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin. Cancer Res*. 2006;12:2414-8.

57. Wang W, Wang H, Teng X. Clonal analysis of bilateral, recurrent, and metastatic papillary thyroid carcinomas. *Hum. Pathol.* 2010;41:1299-309.
58. Park SY, Park YJ, Lee YJ. Analysis of differential BRAFV600E mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci. *Cancer.* 2006;107:1831-8.
59. Sugg SL, Ezzat S, Rosen I. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:4116-22.
60. Wang W, Zhao W, Whang H. Poorer prognosis and higher prevalence of BRAFV600E mutation in synchronous bilateral papillary thyroid carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2012;19:31-6.
61. Moniz S, Catarino AL, Marques AR. Clonal origin of nonmedullary thyroid tumors assessed by nonrandom X chromosome inactivation. *Eur. J. Endocrinol.* 2002;146:27-33.
62. Pancer J, Itmaker E, Ajise O, Tabah R, How J. A thyroid gland with over 30 foci of papillary thyroid carcinoma with activating BRAF V600E mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019.
63. DeVries JH. Multifocal papillary thyroid carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:1067.
64. Pak K, Suh S, Goh TS, Kim SJ, Oh SO, Seok JW. BRAF-positive multifocal and unifocal papillary thyroid cancer show different messenger RNA expressions. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(4):601-7.
65. Shuai Dong, Xiao-Jun Xie, Qing Xia, Yi-Jun Wu. Indicators of multifocality in papillary thyroid carcinoma concurrent with Hashimoto's thyroiditis. *Am J Cancer Res.* 2019;9(8):1786-95. Published online 2019 Aug 1. PMID: 31497359
66. Robinson DW, Orr TG. Carcinoma of the thyroid and other diseases of the thyroid in identical twins. *Arch. Surg.* 1955;70:923-28.
67. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Med. Pathol.* 2011;24:19-33.

68. Фридман МВ, Савва НН, Смолякова РМ. Папиллярная карцинома щитовидной железы с мутацией гена арс: клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности. Вопросы онкологии. 2009;3:369-74.

69. Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and high recurrence rate in a large population. *World J. Surg.* 2002;26:897-902.

70. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S. Familial nonmedullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr. Relat. Cancer.* 2008;15:1075-81.

71. McDonald TJ, Driedger AA, Garcia BM. Familial papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis. *J. Oncol.* 2011;10:1-8.

72. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J. Surg.* 2000;24:1409-17.

73. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta review of case series. *Thyroid.* 1997;7:107-13.

74. Alsanea O, Wada N, Ain K. Is familial nonmedullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery.* 2000;128:1043-50.

75. Sippel RS, Caron NR, Clark OH. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up. *World J. Surg.* 2007;31:924-33.

76. Hildebrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M. Familial nonmedullary thyroid carcinoma — clinical relevance and prognosis. A European multicenter study. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2010;395:851-8.

77. Kirath PÖ, Volkan Salanci B, Günay EC. Thyroid cancer in pediatric age group: an institutional experience and review of the literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011;35:93-7.

78. Enomoto Y, Enomoto K, Uchino S. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure. *World J. Surg.* 2012;36:1241-6.

79. Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents, and young adults. *Clin. Endocrinol.* 1997;49:619-28.

80. Lin JD, Chao TC, Hsueh C. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2009;16:2609-16.

81. Pacini F, Elisei R, Capezzone M. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and highrisk patients. *Thyroid.* 2001;11:877-81.

82. Moses W, Weng J, Khanafshar E. Multiple genetic alterations in papillary thyroid cancer are associated with younger age at presentation. *J. Surg. Res.* 2010;160:179-83.

83. Young Ah Leel, Hae Woon Jung, Hwa Young Kim, Hoonsung Choi, Hyun-Young Kim, J Hun Hah, Do Joon Park. Pediatric patients with multifocal papillary thyroid cancer have higher recurrence rates than adult patients: a retrospective analysis of a large pediatric thyroid cancer cohort over 33 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: 19.02.2016 http://www.thyroidcancer canada.org/userfiles/files/Lee_Pediatric_PTC_recurrence.pdf.

84. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:1447-63.

85. Yamamoto, Maeda T, Izumi K. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer.* 1990;65:1173-9.

86. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985;56:531-8.

87. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;50:121-5.
88. Thomas G. Radiation and thyroid cancer-an overview. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018 Dec 1;182(1):53-57.
89. Bogdanova TI, Saenko VA, Brenner AV, Zurnadzhy LY, Rogounovitch TI, Likhtarov IA. Comparative Histopathologic Analysis of "Radiogenic" and "Sporadic" Papillary Thyroid Carcinoma: Patients Born Before and After the Chernobyl Accident. *Thyroid*. 2018;28(7):880-90.
90. Alexey A Efanov, Alina V Brenner, Tetiana I Bogdanova, Lindsey M Kelly, Pengyuan Liu, Mark P Little. Investigation of the Relationship Between Radiation Dose and Gene Mutations and Fusions in Post-Chernobyl Thyroid Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Apr 1;110(4):371-8.
91. Abend M, Pfeiffer RM, Port M, Hatch M, Bogdanova T, Tronko MD. Utility of gene expression studies in relation to radiation exposure and clinical outcomes: thyroid cancer in the Ukrainian-American cohort and late health effects in a MAYAK worker cohort. *Int J Radiat Biol*. 2020;20:1-7.
92. Fridman M, Lam AK, Krasko O. Characteristics of young adults of Belarus with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up of patients with early exposure to radiation at the 30th anniversary of the accident. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Dec;85(6):971-8.
93. Drozdovitch V, Kryuchkov V, Bakhanova E, Golovanov I, Bazyka D, Gudzenko N. Estimation of Radiation Doses for a Case-control Study of Thyroid Cancer Among Ukrainian Chernobyl Cleanup Workers. *Health Phys*. 2020 Jan;118(1):18-35.
94. Bazyka D, Gudzenko N, Dyagil I, Iliencko I, Belyi D, Chumak V. Cancers after Chornobyl: From Epidemiology to Molecular Quantification. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 2;11(9):1291.
95. Davies L, Welsh HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.

96. Lombardi CP, Bellantone R, De Crea C. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. *World J. Surg.* 2010;34:1214-21.
97. Dideban S, Abdollahi A, Meysamie A, Sedghi S, Shahriari M. Thyroid papillary microcarcinoma: etiology, clinical manifestations, diagnosis, follow-up, histopathology and prognosis. *Iranian Journal of Pathology.* 2016;11(1):1–19.
98. Xin Wu, Binglu Li, Chaoji Zheng, Xiaodong He. Predicting factors of lateral neck lymph node metastases in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e16386.
99. Piersanti M, Ezzat S, Asa S. Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr. Pathol.* 2003;14:183-91.
100. Kuo S-F, Chao T-C, Chang H-Y, Hsueh C. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2011;110(8):511-17.
101. Kim KJ, Kim SM, Lee YS, Chung WY. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. *Ann Surgery Oncology.* 2015;22:25-31.
102. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:1-33.
103. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur. J. Endocrinol.* 2006;154:787-803.
104. Bryan R Haugen, Erik K Alexander, Keith C Bible, Gerard M Doherty, Susan J Mandel, Yuri E Nikiforov, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan 1;26(1):1–133.

105. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, Elisei R, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid*. 2019;29(1):7-26.

106. Ross DS, Litofsky D, Ain KB. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1043-8.

107. Neuhold N, Schultheis A, Hermann M. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid — further evidence of very low malignant potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up. *Ann. Surg. Oncol.* 2011;18:3430-6.

108. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.* 1994;97:418-28.

109. Pearce E, Braveman L. Papillary thyroid carcinoma outcomes and implications for treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;9(8) [Электронный ресурс].— <http://press.endocrine.org/doi/full/10.2010/jc.2004-1189>.

110. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Contralateral papillary thyroid cancer: does size matter? *Am J Surg*. 2009;197:342-7.

111. Ricci JA, Alfonso AE. Multifocal micropapillary thyroid cancer: a new indication for total thyroidectomy? *Am. Surg.* 2012;78:1211-4.

112. Polat SB, Cakir B, Evranos B, Baser H, Cuhaci N, Aydin C. Preoperative predictors and prognosis of bilateral multifocal papillary thyroid carcinomas. *Surg Oncol*; 2019.

113. Batool S, Afridi MS, Khoja A, Islam N. Pre-operative serum TSH levels: A risk factor for advanced metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Pak J Med Sci*. 2019.

114. Lv T, Zhu C, Di Z. Risk factors stratifying malignancy of nodules in contralateral thyroid lobe in patients with pre-operative ultrasound indicated

unilateral papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis from single centre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):279-84.

115. William D Drucker, Richard J Robbins. Papillary microcarcinoma of the thyroid. In *Practical Management of Thyroid Cancer*. 2005;371–89 (Eds Mazzaferri EL) Berlin: Springer.

116. Connor M, Schmalbach C. Analysis of focality in papillary thyroid microcarcinoma. *Surgery. Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. 2010;143(2) [Электронный ресурс]. Режим доступа: 20.02.2016 http://oto.sagepub.com/content/143/2_suppl/P55.2.full.

117. Molnár C, Molnar S, Bedekovics J, Mokanszki A, Gyory F, Nagy E, et al Thyroid Carcinoma Coexisting with Hashimoto's Thyroiditis: Clinicopathological and Molecular Characteristics Clue up Pathogenesis. *Pathol Oncol Res*. 2019.

118. Aleksander Konturek, Varcin Barzynsky, Wojciech Nowak, Wojciech Wierzchowski. Risk of lymph node metastases in multifocal papillary thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2014;399:229-36.

119. Xue S, Zhang L, Wang P, Liu J, Yin Y, Jin M, et al. Predictive Factors of Recurrence for Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma with $Braf_{v600e}$ Mutation: A Single Center Study of 1,207 Chinese Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 26;10:407.

120. Feng Zhu, Yi Bin Shen, Fu Qiang Li, Yun Fang, Liang Hu, Yi Jun Wu. The Effects of Hashimoto Thyroiditis on Lymph Node Metastases in Unifocal and Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma A Retrospective Chinese Cohort Study. *Lalit Banswal. Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):2674. Published online 2016 Feb 12. Feb;95(6):e2674.

121. AA Tam, D Özdemir, N Çuhacı, H Başer, A Dirikoç, C Aydın, et al. Can ratio of the biggest tumor diameter to total tumor diameter be a new parameter in the differential diagnosis of aggressive and favorable multifocal papillary thyroid microcarcinoma? *Oral Oncol*. 2017.

122. B Qiu, B Zhao, T Wang, DT Yin, Yi Zhonghua, Xue Za Zhi. Clinicopathologic implications of multifocal papillary thyroid carcinoma on poor prognostic outcomes: a propensity score matching analysis 2019 Aug 13;99(30):2332-2336.
123. Gemenjager EW, Heitz PU, Schweizer I. Multifocal papillary thyroid carcinoma. N. Engl. J. Med. 2005;353:1067-8.
124. Clark OH. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. Ann. Surg. 1982;196:361-70.
125. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: «complete» rational approach. World J. Surg. 2000;24:942-51.
126. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR. ATA Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19:1167-214.
127. Діагностика, лікування, спостереження та реабілітація хворих на рак щитовидної залози: Методичні рекомендації. Львівський НМУ ім. Данила Галицького МОЗ України та ін. Львів; 2006. 41 с.
128. YW Jeon, Gwak HG, ST Lim, J Schneider, YJ Suh. Long-MMTerm Prognosis of Unilateral and Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma After Unilateral Lobectomy Versus Total Thyroidectomy. Ann Surg Oncol 2019;26(9):2952-8.
129. F Wang, X Yu, X Sytn, G Zhu, Y Haung, R Liu. The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab 2017. Sep 1;102(9):3241-50.
130. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. Thyroid. 2009;19:1153-8.
131. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested casecontrol study. Cancer. 2006;106:524-31.

132. Tisell LE, Nilsson B, Mölne J. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J. Surg.* 1996;20:854-9.
133. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:3713-20.
134. Lim YC, Choi EC, Yoon YH. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Br. J. Surg.* 2009;96:253-7.
135. Shao Y, Cai XJ, Gao L. Clinical factors related to central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: clinical analysis of 117 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009;89:403-5.
136. Xu Y, Wang J. Analysis of lymph node metastasis factors in papillary thyroid microcarcinoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2007;21:679-82.
137. Wang Y, Ji QH, CP Huang. Predictive factors for level VI lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2008;46:1899-901.
138. Wada N, Duh QY, Sugino K. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann. Surg.* 2003;237:399-407.
139. Ito Y, Miyauchi A. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 2008;32:729-39.
140. Lee SH, Lee SS, Jin SM. Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma. *Laryngoscope.* 2008;118:659-62.
141. Al Afif Ayham, Williams Blair A, Rigby Mathew, Bullock Martin J. Multifocal Papillary Thyroid Cancer Increases the Risk of Central Lymph Node Metastasis. *Thyroid.* 2015;25(9):1008-12.

142. Salvador J Diaz-Cano. Multicentric papillary thyroid carcinoma: stratification for treatment. *Cytology and Histology*. 2014;5(4) [Электронный ресурс]. Режим доступа: 17.02.2016 <http://www.omicsonline.org/open-access/multicentric-papillary-thyroid-carcinoma-stratification-for-treatment-2157-7099.1000238.pdf>.
143. So YK, Son YI, Hong SD. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery*. 2010;148:526-31.
144. Zhao Q, Ming J, Liu C. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20:746-52.
145. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008;144:980-8.
146. Chow SM, Law SC, Chan JK. Papillary microcarcinoma of the thyroid — prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98:31-40.
147. Page C, Biet A, Boute P. «Aggressive papillary» thyroid microcarcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009;266:1959-63.
148. Barczynski M, Konturek A, Stopa M. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br. J. Surg.* 2013;100:410-8.
149. Kim ES, Kim TY, Koh JM. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004;61:145-8.
150. Kupferman ME, Mandel SJ, DiDonato L. Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2002;112:1209-12.
151. Dietlein M, Luyken WA, Schicha H. Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? *Nucl. Med. Commun.* 2005;26:3-8.

152. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2008;37:457-80.

153. Eva Krčálová, Jiří Horáček, Lubomír Kudlej, Viera Rousková, Blanka Michlová, Irena Vyhnánková, et al. Is Radioiodine Administration in Patients with Papillary Thyroid Multifocal Microcarcinoma Unnecessary? *Endocrinol Diabetes Metab. Case Rep.* 2016; 2016:150138. doi: 10.1530/EDM-15-0138. Epub 2016 May.

154. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP. Is diagnostic iodine¹³¹ scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:175-8.

155. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2002;12:707-11.

156. Heit Ph, Eng Ch, Delelis R, Lloyd R-IARC Press, Lyon. Pathology and genetic tumors of endocrine organs. WHO classification of tumors. 2004;351:1764-71.

157. Clarc O-Y, Duh Q. *Textbook of Endocrine Surgery.* Philadelphia: WB Saunders. 1997;688 p.

158. Комиссаренко ИВ, Рыбаков СИ, Болгов МЮ, Коваленко АЕ, Лысенко АГ, Чернышев СВ. Классификация операций на щитовидной железе. *Клиническая хирургия.* 1998;670(12):31-4.

159. Мінцер ОП, Вороненко ЮВ, Власов ВВ. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: Навч. посібник. К.: Вища школа. 2003;350 с.

160. Гойко ОВ. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних: Навч. посібник. К.: Київська медична академія післядипломної освіти ім. ПЛ Шупика, 2004;76 с.

161. Jung-Soo Pyo, Jin Hee Sohn, Guhyun Kang, Dong-Hoon Kim, Jisup Yun. Differentiating between Aggressive and Favorable Multifocal Papillary Thyroid Carcinomas. *Yonsei Medical Journal*. 2015;56(2):355-61. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2015.56.2.355>
162. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW. Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement 1. *Radiology*. 2005;237:794-800.
163. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat. Rev*. 2005;31:423-38.
164. Choi JS, Chung WY, Kwak JY. Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: performance in a large series. *Ann. Surg. Oncol*. 2011;18:3572-8.
165. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann. Intern. Med*. 1993;118:282-9.
166. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br. J. Surg*. 1996;83:1674-83.
167. Chong Hyun Suh, Jung Hwan Baek, Jeong Hyun Lee, Young Jun Choi, Kyung Won Kim, Jayoun Lee, et al. The Role of Core-Needle Biopsy in the Diagnosis of Thyroid Malignancy in 4580 Patients With 4746 Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine*. 2016;54(2):315-28. doi: 10.1007/s12020-016-0991-9. Epub 2016 May 25.
168. Guo HQ, Zhao H, Cao J, Zhao LL, Sun Y, Wang C, et al. Implementation of the Bethesda System for Reporting the Thyroid Cytopathology: Study on 5 729 Cases from a Cancer. 2020 Mar 7;55(3):258-62.
169. Min Ji Hong, Dong Gyu Na, Hunkyung Lee. Diagnostic Efficacy and Safety of Core Needle Biopsy as a First-Line Diagnostic Method for Thyroid Nodules: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*. 2020 Published Online:31 Mar 2020 <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0444>

170. Salvatore G, Giannini R, Faviana P. Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangements refines the fineneedle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:5175-80.

171. Xing M, Tufano RP, Tufaro AP. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:2867-72.

172. Lei Yin, Yi Tang, Shanshan Yu, Chenglong Wang, Ming Xiao, Yalan Wang, et al. The Role of BRAF V600E in Reducing AUS/FLUS Diagnosis in Thyroid Fine Needle Aspiration. *Endocr Pathol.* 2019 Dec;30(4):312-7. doi: 10.1007/s12022-019-09591-4.

173. Claudio Bellevicine, Ilaria Migliatico, Roberta Sgariglia, Mariantonia Nacchio. A Multicentric Prospective Study on the Validity of the 7-gene Panel Test in 1172 Thyroid FNAs Deriving From Different Hospitals in South Italy. *Cancer Cytopathol.* 2020 Feb;128(2):107-18. doi: 10.1002/cncy.22217. Epub 2019 Dec 10.

174. Zi-Mei Lin, Cao-Xin Yan, Yue Song, Yu-Rong Hong, Qing Wen, Yong-Yuan Xu, et al. The Features of Contrast Enhanced Ultrasound and BRAF V600E in Papillary Thyroid Carcinoma. *J Thorac Dis.* 2019 Dec;11(12):5071-5078. doi: 10.21037/jtd.2019.11.78.

175. Yong Joon Suh, Yeon Ju Choi. Online ahead of print. Strategy to Reduce Unnecessary Surgeries in Thyroid Nodules With Cytology of Bethesda Category III (AUS/FLUS): A Retrospective Analysis of 667 Patients Diagnosed by Surgery *Endocrine.* 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s12020-020-02300-w.

176. Sapiro RM, Posca D, Raggioli A. Detection of RET/PTC, TRK, and BRAF mutations in preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytological findings. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2007;66:678-83.

177. Rubinfeld S. Prognosis of patients with papillary or follicular thyroid cancer. Sheldon Rubinfeld. *ThyCa: Thyroid Cancer: Free Newsletter and Unformation Packet* [Электронный ресурс]. Режим доступа: 14.01.2016 <http://thyca.org/pap-fol/treatment/prog>.

178. Ning Qu, Ling Zhang, Q-H Ji, Yong-xue Zhu, Zhuo-ying Wang, Qiang Shen, et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer. *BioMed Central Cancer*. 2014 [Электронный ресурс]. Режим доступа: 16.01.2016 <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-914>.
179. Markovic I, Goran M, Besic N, Buta M, Djuriscic I, Stojiljkovic D. Multifocality as independent prognostic factor in papillary thyroid cancer. A multivariate analysis. *J BUON*. 2018.
180. Li Genpeng, Lei Jianyong, You Jiaying, Jiang Ke, Li Zhihui, Gong Rixiang. Independent predictors and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018.
181. P Jo, H Kesruek, M Nietert, CO Sahlmann, J Gaedcke, M Ghadimi, et al. Incidence and Predictive Factors for Bilaterality in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Zentralbl Chir*. 2018.
182. Gur EO, Karaisli S, Hacıyanlı S, Kamer E, Genc H, Atahan K, et al. Multifocality related factors in papillary thyroid carcinoma. *Asian J Surg*. 2019;42(1):297-302.
183. Geron Y. Multifocality Is not an Independent Prognostic Factor in Papillary Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matching Analysis. *Thyroid*. 2019;29(4):513-22.
184. He Q, Zhuang D, Zheng L. The surgical management of papillary thyroid microcarcinoma: a 162-month single-center experience of 273 cases. *Am. Surg*. 2012;78:1215-8.
185. Vasileiadis I, Karakostas E, Charitoudis G. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological characteristics and implications for treatment in 276 patients. *Eur. J. Clin. Investig*. 2012;42:657-64.
186. Zhou YL, Gao EL, Zhang W. Factors predictive of papillary thyroid microcarcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study. *World J. Surg*. 2012;10:67-72.

187. Zhang L, Wei W-J, Ji Q-H. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,066 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:1250-7.

188. Zheng X-Q, Xia T, Lin-Q L. BRAFV600E status and clinical characteristics in solitary and multiple papillary thyroid carcinoma: experience of 512 cases at a clinical center in China. *World J. Surg. Oncol.* 2012;10:104-10.

189. Schlumberger M, Travagli JP, Lemerle J. Differentiated thyroid carcinoma in childhood. Experience at Institut GustaveRoussy, Villejuif. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 1987;41:804-8.

190. Buffet C, Golmard JL, Hoang C. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;167:267-75.

191. Маколина НП, Платонова НМ. Современная парадигма послеоперационного ведения больных с дифференцированным раком щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* 2011;2(3):8-21.

192. Ivanova R, Soares P, Castro P, Sobrinho-Simoes M. Diffuse (or multinodular) follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of ten cases of an aggressive form of differentiated thyroid carcinoma. *Virchows Archiv.* 2002;(4):418-24.

193. Трошин ВП. Характеристика тиреоидных раков в регионе, пострадавшим от аварии на Чернобыльской АЭС (1986-2006 год.). Автореф. дис. на соискание учен. степени докт. мед. наук: 14.00.15. Санкт-Петербург; 2009. 40 с.

194. Буторин АС. Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения многофокусного рака щитовидной железы. *Современные аспекты хирургической эндокринологии: матер. XII (XIV) Рос. симпоз. с междунар. участ. по хир. эндокринол. 21-23 октября, 2004. Ярославль; 2004:49-51.*

195. Коваленко АЄ. Особливості клініки та хірургічного лікування хворих на рак щитовидної залози після аварії на Чорнобильській АЕС. Автореф. дис. на здобуття наук. ступення докт. мед. наук: 14.01.14. К., 2003. 28 с.
196. Тронько МД. Скринінгове обстеження - вірогідний метод оцінки впливу Чорнобильської катастрофи на стан щитовидної залози у дітей та підлітків України. *Ендокринологія: Наук. - практ. журн.* 2006;1:80-92.
197. Demidchik YE, Saenko VA, Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2007;51(5):748-62. ISSN 1677-9487.
198. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature*. 1992 Sep 3;359(6390):21.
199. Likhtarev IA, Sobolev BG, Kairo IA, Tronko ND, Bogdanova TI, Oleinic VA, et al. Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature*. 1995 Jun 1;375(6530):365 p.
200. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1222-6. doi: 10.1002/ijc.27749. Epub 2012 Aug 16.
201. Saenko V, Ivanov V, Tsyb A, Bogdanova T, Tronko M, Demidchik Y, et al. The Chernobyl accident and its consequences. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 May;23(4):234-43. doi: 10.1016/j.clon.2011.01.502. Epub 2011 Feb 22.
202. Bogdanova TI, Zurnadzhy LY, Greenebaum E. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident. *Cancer*. 2006;107:2559-66.
203. Verburg FA, Mäder U, Luster M, Reiners C. Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases. *Eur J Endocrinol*. 2009 Apr;160(4):619-24. doi: 10.1530/EJE-08-0805. Epub 2009 Jan 21.

204. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(9):3511-6.
205. Lu Z, Zhang C, Sheng J, Shen J, Liu B. T cell receptor β -chain repertoire analysis reveals the association between neoantigens and tumour-infiltrating lymphocytes in multifocal papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*. 2017;141(2):377-82.
206. J-D Lin. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. *Medical Oncology*. 2010;27(2):510-8.
207. Yu X-M, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated: an analysis of 18,445 cases. *Annals of Surgery*. 2011;254(4):653-60.
208. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Handbook: AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
209. Hay ID, Thompson GB, Grant CS. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2,444 consecutively treated patients. *World J. Surg*. 2002;26:879-85.
210. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clin. Nucl. Med*. 2013;38:25-8.
211. Meas T, Vercellino L, Faugeron I. The 2009 Revised American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Cancer: multifocality in T1 tumors in question, for or against a more minimalist approach? *Thyroid*. 2013;23:1042-3.
212. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and ¹³¹I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. *Thyroid*. 2011;21:49-53.

213. Nascimento C, Borget I, Ghuzlan A Al. Persistent disease and recurrence indifferiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr. Relat. Cancer*. 2011;18:R29-R40.

214. Bournaud C, Raverot V. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(1 Suppl 1):27-33. doi: 10.1016/S0003-4266(16)30011-7.

215. Jeon EJ, Jung ED. Diagnostic Whole-Body Scan May Not Be Necessary for Intermediate-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer after Low-Dose (30 mCi) Radioactive Iodide Ablation. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014 Mar;29(1):33-9. doi: 10.3803/EnM.2014.29.1.33. Epub 2014 Mar 14.

216. Hatipoğlu F, Karapolat İ, Ömür Ö, Akgün A, Yanarateş A, Kumanlıoğlu K. Recurrence Incidence in Differentiated Thyroid Cancers and the Importance of Diagnostic Iodine-131 Scintigraphy in Clinical Follow-up. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2016 Jun 5;25(2):85-90. doi: 10.4274/mirt.35220.

217. Park EK, Chung JK, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(2):172-9. doi: 10.1007/s00259-008-0912-0. Epub 2008 Sep 9.

218. Lepoutre-Lussey C, Maddah D, Golmard JL, Russ G, Tissier F, Trésallet C, et al. Post-operative neck ultrasound and risk stratification in differentiated thyroid cancer patients with initial lymph node involvement. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jun;170(6):837-46. doi: 10.1530/EJE-13-0888. Epub 2014 Mar 21.

219. Тарашенко ЮМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Мельник МД. Комбінована методика операції на щитоподібній залозі: Тези ХХІІІ з'їзду хірургів України (21-23 жовтня, 2015, м. Київ);2015, с. 602.

220. Болгов МЮ, Янчий ІР, Тарашенко ЮН, Омельчук АВ. Применение отечественного аппарата патонмед для повышения качества операций на щитовидной железе: Тези ХХІІІ з'їзду хірургів України (21-23 жовтня, 2015, м. Київ);2015, с. 568-9.

221. Болгов МЮ, Тарашенко ЮМ, Гуда ББ, Янчій ІР. Оптимізація технології виконання операції на щитоподібній залозі. Журнал НАМН України. 2016;22(2):261-4.

222. Кобринська НЯ. Клініко-епідеміологічні особливості мультифокального високодиференційованого раку щитоподібної залози в Україні. Архів клінічної медицини. 2016;22(2):22-5.

223. Кобринська НЯ. Роль та особливості проведення ультразвукової діагностики у пацієнтів з високодиференційованою тиреоїдною карциномою у післяопераційному періоді. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(134,4):71-3.

224. Кобринська НЯ. Клінічні особливості перебігу хвороби у пацієнтів із мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою. Вісник наукових досліджень. 2016;84(3):51-3.

225. Кобринська НЯ. Особливості лікування мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми. Шпитальна хірургія. 2016;75(3):35-9.

226. Кобринська НЯ. Оцінка прогнозу мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми за системою TNM. Медична інформатика на інженерія. 2016;35(3):91-5.

227. Кобринська НЯ. Динаміка мультифокальних карцином в щитоподібній залозі мешканців України після Чорнобильської катастрофи. Ендокринологія. 2017;22(1):81-2.

228. Кобринська НЯ. Особливості перебігу доопераційного періоду у хворих із мультифокальними тиреоїдними карциномами. Матеріали науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії» (20 жовтня, 2018; Київ). Київ; 2018, с. 20.

229. Болгов МЮ, Тарашенко ЮН, Янчий ІР, Комиссаренко ІІІ, Кобринская НЯ. Применение аппарата Патонмед ЕКВЗ-300 при операциях на щитовидной и паращитовидной железе. XIII Научно-практична конференція

«Зварювання та термічна обробка живих тканин. Теорія. Практика. Перспективи». (30 листопада - 1 грудня, 2018; Київ); Київ 2018, с. 13-6.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ**Стаття в науковому фаховому виданні України:**

1. Кобринська Н. Я. Клініко-епідеміологічні особливості мультифокального високодиференційованого раку щитоподібної залози в Україні. Архів клінічної медицини. 2016. Т. 22. №2. С. 22–25.

**Статті в наукових фахових виданнях України,
включених до міжнародних наукометричних баз даних:**

2. Кобринська Н. Я. Роль та особливості проведення ультразвукової діагностики у пацієнтів з високодиференційованою тиреоїдною карциномою у післяопераційному періоді. Вісник проблем біології і медицини. 2016. Т. 2(134). №4. С. 71–73.

3. Кобринська Н. Я. Клінічні особливості перебігу хвороби у пацієнтів із мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою. Вісник наукових досліджень. 2016. Т. 84. №3. С. 51–53.

4. Кобринська Н. Я. Особливості лікування мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми. Шпитальна хірургія. 2016. Т. 75. №3. С. 35–39.

5. Кобринська Н. Я. Оцінка прогнозу мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми за системою TNM. Медична інформатика на інженерія. 2016. Т. 35. №3. С. 91–95.

6. Кобринська Н. Я. Динаміка мультифокальних карцином щитоподібної залози мешканців України після Чорнобильської катастрофи. Ендокринологія. 2017. Т. 22. №1. С. 81–82.

Тези наукових доповідей:

7. Кобринська Н. Я. Особливості перебігу поопераційного періоду у хворих із мультифокальними тиреоїдними карциномами. Пріоритетні

проблеми ендокринної хірургії: Науково-практичної конференція, м. Київ, 20 жовтня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 20.

8. Болгов М. Ю., Таращенко Ю. Н., Янчий И. Р., Комиссаренко И. И., **Кобринская Н. Я.** Применение аппарата Патонмед ЕКВЗ-300 при операциях на щитовидной и паращитовидной железе. Зварювання та термічна обробка живих тканин. Теорія. Практика. Перспективи: XIII Науково-практична конференція, м. Київ, 30 листопада – 1 грудня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 13–16. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

Фурманова О.В.

«12» _____ 2019 р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, описи до патентів на винаходи, корисні моделі): Впровадження методики хірургічного лікування мультифокальної високо диференційованої тиреоїдної карциноми.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець:
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська 69, м.Київ, 04114; тел. (044) 2541266.
Кобринська Н.Я., Болгов М.Ю.
3. Джерело інформації: Кобринська Н.Я. Особливості лікування мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми// Шпитальна хірургія. - 2016. - Т. 75. - N 3. - С. 35-39.
4. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України». 01.06.2018р.
5. Ефективність впровадження: Наявні дані післяопераційного спостереження доводять ефективність запропонованої методики, яку ми плануємо використовувати надалі.

Дата 12.03.2019

Підпис: _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Клінічної лікарні «Феофанія»
Семенів І.П.
2019 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, описи до патентів на винаходи, корисні моделі):
Впровадження методики хірургічного лікування мультифокальної високо диференційованої тиреоїдної карциноми.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець:
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська 69, м.Київ, 04114; тел. (044) 2541266.
Кобринська Н.Я., Болгов М.Ю.
3. Джерело інформації: Кобринська Н.Я. Особливості лікування мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми// Шпитальна хірургія. - 2016. - Т. 75. - N 3. - С. 35-39.
4. Де і коли впроваджено: Клінічна лікарня «Феофанія». 01.05.2018р.
5. Ефективність впровадження: Наявні дані післяопераційного спостереження доводять ефективність запропонованої методики, яку ми плануємо використовувати надалі.

Дата 22.05.2019р

Підпис: _____



ВИКОНАВЧИЙ ОРГАН КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
(КИЇВСЬКА МІСЬКА ДЕРЖАВНА АДМІНІСТРАЦІЯ)
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
КНП «КИЇВСЬКА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ № 3»

вул. П.Запорозця, 26, м. Київ, 02125, тел./факс: 0 (44) 512-02-52, тел.540-95-25,
E-mail: kml3@ukr.net, kml3@health.kiev.ua, код ЄДРПОУ 05415958

« _____ » _____ 2020 р. № _____
на № _____ від _____



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «КМКЛ№3»
Івашенко П.Б.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, описи до патентів на винаходи, корисні моделі):
Впровадження методики хірургічного лікування мультифокальної високо диференційованої тиреоїдної карциноми.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець:
ДУ«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська 69, м.Київ, 04114; тел. (044) 2541266.
Кобринська Н.Я., Болгов М.Ю.
3. Джерело інформації: Кобринська Н.Я. «Особливості лікування мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми»
4. Шпитальна хірургія. - 2016. - Т. 75. - N 3. - С. 35-39.
4. Де і коли впроваджено: КНП «КМКЛ№3» відділення ендокринної хірургії
22.06.2020 р.
5. Ефективність впровадження: Наявні дані післяопераційного спостереження доводять ефективність запропонованої методики, яку ми плануємо використовувати надалі.

25.06.2020

Івашенко П.Б.