

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КРОТЕВИЧ МИХАЙЛО СТАНІСЛАВОВИЧ

УДК: 616.018.72:616.441-006.6-037

**МОРФОЛОГІЧНІ РІЗНОВИДИ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ
ЗАЛОЗИ ТА ПРОГНОЗ ХВОРОБИ**

14.03.02 – патологічна анатомія

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

Харків – 2014

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ).

Науковий керівник: доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Хоперія Вікторія Геннадіївна,
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,
завідувач відділу ендокринної патоморфології (м. Київ).

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Яковцова Ірина Іванівна,**
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
завідувач кафедри патологічної анатомії;
- доктор медичних наук, професор **Шпонька Ігор Станіславович,**
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини.

Захист відбудеться 25 червня 2014 року об 13³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті за адресою: 61022, м. Харків, просп. Леніна, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, просп. Леніна, 4).

Автореферат розісланий 23 травня 2014 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук

О.М. Плітень

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Злоякісні епітеліальні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) складають лише 1% від усіх злоякісних новоутворень, але є найбільш розповсюдженими пухлинами органів ендокринної системи. Розвиток таких пухлин здебільшого є поступовим, а рівень 10-річного виживання перевищує 90% (І.В. Комісаренко і співавт., 2006, SEER Cancer Statistics Review, 2012). Проте наявність екстраорганної інвазії та віддалених метастазів передбачають слабку відповідь на радіойодтерапію із наступним прогресуванням захворювання та підвищенням смертності з приводу раку ЩЗ (РЩЗ) (C.F. Eustatia-Rutten, 2006). Відсутність ефективних альтернативних методів лікування хворих із метастазуючим, йоднечутливим, рецидивуючим РЩЗ обумовлює потребу у глибшому розумінні шляхів, що відповідають за агресивний ріст клітин РЩЗ, і розробці ефективних методів ранньої діагностики та прогнозування хвороби.

Загальновизнано, що папілярний рак ЩЗ (ПРЩЗ) є однією з найпоширеніших форм диференційованого раку ЩЗ (ДРЩЗ) (S.I. Sherman, 2003). У структурі злоякісних пухлин ЩЗ ПРЩЗ складає щонайменше 70%, і його частка у світі останніми десятиріччями постійно зростає (J.R. Burgess, 2006). Хоча прогноз для ПРЩЗ у цілому є досить сприятливим, близько 10% пацієнтів помирають від цього захворювання, а у 5–20% випадків виникають рецидиви (J.D. Lin, 2009). Загальне виживання для більшості хворих із ДРЩЗ складає 90–100% і залежить від гістологічних особливостей пухлини, а також від загально відомих прогностичних чинників (C.F. Eustatia-Rutten, 2006). Рівень 10-річного виживання для хворих із ПРЩЗ складає близько 93% (L. Enewold, 2009). Лікуванню первинного ПРЩЗ приділяється багато уваги, і ця проблема постійно обговорюється в літературі (E.L. Mazzaferri, 2004). Але лікування рецидивів захворювання є не менш актуальним, проте висвітлюється недостатньо (S. Leboulleux, 2005). Пацієнти з рецидивами ДРЩЗ мають менш сприятливий прогноз порівняно з первинною хворобою, і ризик летальності, пов'язаний з пухлиною, для них вищий (J.D. Lin, 2009).

Чинники, що впливають на виникнення рецидиву ПРЩЗ після цілковитого видалення первинної пухлини є предметом інтенсивного вивчення. Серед несприятливих прогностичних чинників деякі автори виділяють вік пацієнта понад 40 років, розмір пухлини більше за 1,5 см, наявність екстраорганної інвазії та метастазів у лімфатичних вузлах (Т.У. Kim, 2008). Проте бракує даних, на підставі яких визначаються прогностичні зміни для виживання після лікування регіонарного рецидиву. Існують лише поодинокі повідомлення, що ґрунтуються на результатах великих ретроспективних досліджень численних випадків ПРЩЗ (A. Stojadinovic, 2002; S. Leboulleux, 2005). На жаль, причини виникнення регіонарних рецидивів після цілковитого видалення папілярної карциноми залишаються нез'ясованими.

Нещодавно було вдосконалено загальні гістологічні класифікації пухлин ЩЗ з метою урахування накопичених протягом останніх десятиріч даних про патологічні й біологічні особливості пухлин залози. Зокрема, деякі гістологічні підтипи пухлин було додано, а інші було виключено з головних категорій класифікацій (R. De Lellis

et al., 2004). Останнє видання класифікації пухлин ендокринної системи Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2004) надає огляд теперішніх знань, що стосуються епідеміології, патології та генетичних особливостей пухлин ПЦЗ із урахуванням нещодавно зміненої класифікації TNM, в якій визначено прогностичні чинники.

Наразі актуальною є проблема диференційної діагностики проміжних гістологічних варіантів диференційованих пухлин ПЦЗ. У зв'язку з тим, що такі біологічні параметри, як плоідність, склад ДНК, клітинна проліферація та експресія онкогенів, поки що не внесено до числа визначальних чинників, що впливають на тактику лікування пацієнтів із РЩЗ, і вони не представляють практичного інтересу у виборі терапевтичної тактики, необхідно спиратися на загальновизнані прогностичні чинники (Т.У. Kim, 2008).

Визначення тактики лікування та прогноз РЩЗ ґрунтується на результатах гістологічного дослідження. Натомість з огляду на невисоку частоту РЩЗ у структурі вузлового зоба систематичне видалення ЩЗ не є виправданим (AAACE/AAES, 2001). Існує низка методів, розроблених для оцінки потенціалу злоякісності вузлів ЩЗ на передопераційному етапі. Тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) із подальшим цитологічним аналізом аспіратів вузлів ПЦЗ отримала широке визнання як високоефективний скринінговий метод морфологічного дослідження (J.R. Burgess, 2006).

З метою підвищення ефективності морфологічної діагностики пухлин ЩЗ впроваджено велику кількість нових методик, зокрема застосування молекулярних маркерів малігнізації. Також використовують такі методи, як зворотно-транскриптазна полімеразна ланцюгова реакція (ЗТ-ПЛР) або імунохімічне дослідження з використанням специфічних антитіл (A.R. Cappola, 2013; M. Klein, 2001; X.M. Yu, 2008).

Онкогенні зміни тирозинкіназ (*RET/PTC*, *TRK*) є характерною рисою ПРЩЗ (D. Wynford-Thomas, 1997). Встановлено, що мутації *BRAF* є характерними для ПРЩЗ (E.T. Kimura, 2003). Мутації онкогенів *RAS* і *PPAR-PAX8* найчастіше виявляються у пухлинах фолікулярного РЩЗ (ФРЩЗ) (A.R. Marques, 2002; M. Saji, 2005). Зв'язок між *PTEN*-мутаціями та ФРЩЗ було виявлено у хворих із синдромом Коудена. Для низькодиференційованого та анапластичного РЩЗ характерними є генетичні аномалії *p53* (Z. Sapi, 1995).

На жаль, жоден із застосовуваних наразі діагностичних методів не дозволяє отримати повну інформацію про характер змін у ЩЗ, надто на передопераційному етапі. Тобто, існує необхідність подальшого вдосконалення існуючих і розробки нових інформативних методів діагностики вузлових уражень ЩЗ із наступним визначенням їх місця у діагностичному алгоритмі.

Незважаючи на значний інтерес до проблеми РЩЗ і глибоке вивчення окремих її аспектів науковцями України протягом останніх десятиріч, залишаються суперечливими дані про прогностичні чинники захворювання, а статистичні дані свідчать про 3–4-разове перевищення рівня смертності від РЩЗ в Україні порівняно зі США (Бюлетень національного канцер-реєстру України, 2013; І.Б. Щепотін і співавт., 2013). Більше того, в Україні не існує єдиного стандарту поетапної

морфологічної діагностики захворювань ендокринної системи та поопераційного моніторингу хворих.

Отже, викладене вище обумовлює необхідність вивчення прогностичних чинників і розробки нових підходів для підвищення ефективності ранньої морфологічної діагностики ПРЩЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена проблемною комісією «Патологічна анатомія» МОЗ і АМН України (протокол № 9 від 08.11.2008 р.) та на засіданні Вченої ради Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХ, ТЕОіТ) (протокол № 3 від 29.10.2008 р.). Дисертація виконана згідно тематичного плану наукових досліджень УНПЦЕХ, ТЕОіТ і є фрагментом науково-дослідної роботи «Молекулярні механізми інвазії раку щитоподібної залози» (№ держреєстрації 0107U002116).

Мета роботи – підвищення ефективності діагностики, оптимізація лікування та прогнозування папілярного раку щитоподібної залози на підставі вивчення основних прогностичних чинників його гістологічних варіантів.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати клініко-морфологічні характеристики та дослідити ефективність морфологічних методів на різних етапах діагностики та лікування ПРЩЗ.
2. Визначити основні прогностичні чинники для різних гістологічних варіантів ПРЩЗ на підставі кореляції гістологічної будови, цитологічних ознак і клінічних результатів.
3. Визначити взаємозв'язок між різними гістологічними варіантами ПРЩЗ і групами ризику відповідно до прогностичної системи AMES на підставі дослідження їх клініко-морфологічних особливостей.
4. Вивчити можливість індивідуального прогнозу рецидиву хвороби та визначити оптимальну тактику поопераційного моніторингу хворих, прооперованих із приводу ПРЩЗ.
5. Дослідити клініко-морфологічні особливості кістозного варіанта ПРЩЗ для визначення ефективного диференційованого підходу у хірургічному лікуванні пацієнтів.
6. Дослідити можливість та ефективність виявлення мутації *BRAF^{V600E}* під час цитологічної діагностики ПРЩЗ.

Об'єкт дослідження – папілярний рак щитоподібної залози на різних етапах діагностики, лікування та моніторингу.

Предмет дослідження – клінічні та морфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози.

Методи дослідження. Загальні клінічні обстеження, ультразвукова діагностика (УЗД), цитологічні, гістологічні, макроскопічні методи, екстракція ДНК, кількісна полімеразно-ланцюгова реакція (ПІР), статистичні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено основні клініко-морфологічні особливості гістологічних варіантів ПРЩЗ, їх зв'язок із прогностичними чинниками. Вперше визначено клініко-морфологічні прогностичні

критерії високого ризику рецидиву, метастазування РШЗ, інвазії в оточуючі тканини та судини для основних гістологічних варіантів ПРШЗ. Доведено високу ефективність у діагностиці гістологічних підтипів ПРШЗ і доцільність застосування як скринінгового методу ТАПБ із цитологічним аналізом. Вперше доведено, що забарвлені цитологічні препарати ТАПБ вузлів ШЗ можна використовувати для виділення ДНК і подальшої оцінки наявності мутації *BRAF* методом ПІПР. Визначено, що виявлення даних мутацій має обмежене значення для діагностики злоякісного процесу у випадках із сумнівними цитологічними висновками ТАЦБ, а у випадках злоякісних висновків ТАПБ може бути корисним для передопераційного визначення пухлин із високим ризиком екстраорганної інвазії та наявності метастазів у лімфовузлах.

Практична значущість отриманих результатів. Визначення основних гістологічних підтипів ПРШЗ дозволяє застосовувати у клінічній практиці диференційований підхід до діагностики та лікування хворих на дану патологію. Урахування встановлених клініко-морфологічних особливостей форм ПРШЗ, їх зв'язок із патогенетичними чинниками дозволить підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів із РШЗ. Доведено, що виявлення мутацій *BRAF* можливо на стандартно забарвлених цитологічних препаратах ТАПБ вузлів ШЗ і має обмежене значення для діагностики злоякісного процесу у випадках сумнівних висновків, проте може бути корисним для визначення пацієнтів із високим ризиком екстраорганної інвазії та метастазування у лімфатичні вузли на передопераційному етапі. Впровадження результатів дослідження матиме не лише медичне, але й економічне значення, оскільки дозволить підвищити працездатність пацієнтів і знизити інвалідизацію та смертність внаслідок РШЗ.

Одержані результати впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, Харківської академії післядипломного навчання, Київської академії післядипломного навчання, а також в практичну роботу патологоанатомічних відділень УНІЦЕХ, ГЕОІТ, Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Комунального Закладу (КЗ) «Рівненська обласна клінічна лікарня», КЗ «Обласна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» Черкаської обласної ради, Тернопільської обласної клінічної комунальної лікарні, КЗ «Рівненський обласний онкологічний диспансер», Київської міської клінічної лікарні №10 та патологоанатомічної лабораторії Національного інституту раку МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертантові належить ідея дослідження, формулювання мети та задач роботи, складання протоколу дослідження. Дисертант брав безпосередню участь у виконанні майже всіх діагностичних процедур і морфологічних досліджень. Аналітична робота у повному обсязі, обробка архівного матеріалу, результатів дослідження та лікування, систематизація та узагальнення отриманих даних, їх статистичне обчислення виконано дисертантом особисто. Всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації сформульовано та написано автором самостійно. У публікаціях, що їх видано у співавторстві, дисертантові

належить основна роль, а саме – ідея роботи, отримання та аналітична обробка результатів, підготовка до друку. Співавтори публікацій надавали консультативну, методологічну та аналітичну допомогу, брали участь у патентних дослідженнях та аналізі літератури, в оформленні документів – загалом не більше за 50% роботи.

Апробація результатів дисертації. Апробація дисертаційного дослідження була проведена на засіданні вченої ради Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, протокол №152 від 9 грудня 2013 року. Основні положення дисертаційної роботи доповнялись і обговорювались на науково-практичних конференціях республіканського та міжнародного рівня: VII міжнародному конгресі патологів України (м. Івано-Франківськ, 2003 р.); VIII міжнародному конгресі патологів України (м. Полтава, 2008 р.); конференції Всеукраїнської асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини «Діагностичні та організаційні питання щодо створення системи забезпечення якості клінічних лабораторних досліджень» (м. Київ, 2010 р.); конференції молодих вчених «Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень» (м. Київ, 2010 р.); науково-практичній конференції із міжнародною участю та III конференції українського дивізіону інтернаціональної академії патології «Актуальні проблеми онкоморфології» (м. Харків, 2011 р.); XII з'їзді онкологів України (м. Судак, 2011 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях (2 – одноосібно), у тому числі 1 стаття у закордонному спеціалізованому журналі, 6 тез доповідей у матеріалах наукових з'їздів, конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Роботу викладено на 177 сторінках друкованого тексту, вона містить 29 таблиць і 42 рисунки. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних результатів, їх аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (нараховує 207 посилань (обсягом 23 сторінки), у тому числі 30 вітчизняних і 177 іноземних першоджерел).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Основу клініко-морфологічних і молекулярно-біологічних досліджень дисертаційної роботи склали аспірати ТАПБ і гістологічні препарати ЦЗ 413 пацієнтів, прооперованих на базі хірургічного відділення УНПЦЕХ, ТЕОІТ МОЗ України протягом 2006–2008 рр. із приводу ПРЦЗ. Для всіх хворих було проведено загальні клінічні обстеження, УЗД ЦЗ, ТАПБ із наступним цитологічним аналізом. З метою підтвердження діагнозу злоякісності та виявлення метастазів під час операції проводили експрес-гістологічне дослідження вузлів ЦЗ на заморожених зрізах. Остаточне патогістологічне дослідження проводили на парафінових зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином, згідно з класифікацією ВООЗ пухлин ЦЗ (R. De Lellis et al., 2004) і 7-м виданням класифікації TNM (L.H. Sobin et al., 2009).

В окремих розділах роботи із загальної групи хворих виділяли вибірки відповідно до конкретних наукових завдань. Для встановлення асоціації між різними гістологічними варіантами ПРЦЗ і групами ризику відповідно до класифікаційної системи оцінки ризику AMES досліджено клініко-морфологічні особливості основних гістологічних варіантів ПРЦЗ (I.D. Nau, 1998). З метою встановлення можливості застосування рутинно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ виділяли ДНК та оцінювали мутації *BRAF^{V600}*. Для обробки отриманих даних застосовували параметричні та непараметричні методи варіаційної та рангової статистики.

Основні результати роботи. З метою розробки об'єктивних морфологічних критеріїв діагностики гістологічних варіантів ПРЦЗ проаналізовано ефективність морфологічних методів дослідження на різних етапах діагностики та лікування. Для оцінки ефективності цитологічного аналізу під час проведення ТАПБ у діагностиці різних гістологічних підтипів ПРЦЗ проведено порівняльний аналіз цитологічних висновків і патогістологічних діагнозів 76 випадків ПРЦЗ.

До досліджуваної групи увійшли пацієнти віком від 9 до 72 років (середній вік $44,23 \pm 0,29$ роки). Найчастіше ПРЦЗ визначався у пацієнтів віком від 40 до 59 років (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози по вікових групах, n (%)

Варіант ПРЦЗ	Віковий діапазон, роки								Всього
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Класичний	-	2 (5,7)	2 (5,5)	4 (11,4)	8 (22,9)	11 (31,4)	7 (20,0)	1 (2,9)	35 (46,0)
Фолікулярний	1 (12,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	-	-	8 (10,5)
Солідний	-	2 (28,6)	3 (42,9)	1 (14,3)	1 (14,3)	-	-	-	7 (9,2)
Висококлітинний	-	-	-	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	-	5 (6,6)
Дифузно-склерозуючий	-	1 (50,0)	-	1 (50,0)	-	-	-	-	2 (2,6)
Мікрокарцинома	-	-	1 (5,3)	3 (15,8)	5 (26,3)	4 (21,1)	6 (31,6)	-	19 (25,0)
Всього	1	7	7	12	16	18	14	1	76

Найчастіше класичний варіант ПРЦЗ виявляли серед пацієнтів віком ≥ 45 років, тоді як фолікулярний варіант – серед хворих меншого віку (≤ 50 років). Солідний варіант ПРЦЗ частіше діагностували у пацієнтів віком ≤ 40 років, а висококлітинний – у пацієнтів віком понад 40 років. Дифузно-склерозуючий варіант ПРЦЗ виявлено у пацієнтів молодого віку (до 40 років), папілярну мікрокарциному

діагностовано серед пацієнтів віком понад 35 років (табл. 1). Загалом у досліджуваній групі 76 випадків ПРЦЗ переважали пацієнти віком 45 років і більше (55,2%).

Згідно з результатами УЗД серед пацієнтів досліджуваної групи ПРЦЗ у 61 (80,3%) випадку визначався як солітарний вузол, а у 15 випадках (19,7%) – на тлі багатовузлового зоба (БВЗ).

Кількість сумнівних висновків ТАПБ за ПРЦЗ у пацієнтів із солітарними вузлами та БВЗ була майже однаковою та склала 19,7% і 20,0% відповідно, тоді як кількість злоякісних висновків ТАПБ за ПРЦЗ у пацієнтів із солітарними вузлами порівняно з такою на тлі БВЗ була меншою та склала 77,0% проти 80,0%.

Частота ПРЦЗ із солітарними вузлами була вищою серед пацієнтів чоловічої статі (87,5%) порівняно з жінками (79,4%), тоді як на тлі БВЗ ПРЦЗ виявлявся частіше серед жінок (20,5% проти 12,5%, $p < 0,05$). Отже, чоловічу стать пацієнта слід розглядати як несприятливий прогностичний чинник, надто під час дослідження солітарних вузлів ЩЗ.

Результати аналізу вікових діапазонів, характерних для кожного досліджуваного гістологічного варіанта ПРЦЗ, узгоджуються з даними літератури (L.A. Akslen, 2000). Урахування віку пацієнта на етапі діагностики ПРЦЗ дозволяє чіткіше визначити прогноз хвороби. Встановлено, що середній вік пацієнтів із ПРЦЗ із солітарними вузлами склав $41,2 \pm 2,1$ року, а хворих із ПРЦЗ на тлі БВЗ – $56,5 \pm 2,7$ року.

Серед 76 пацієнтів із ПРЦЗ після проведення ТАПБ доброякісний цитологічний діагноз встановлено у 2 випадках (2,6%), сумнівний цитологічний діагноз – у 15 випадках (19,7%) і злоякісний цитологічний висновок зроблено у 59 випадках (77,6%).

В усіх випадках під час остаточного патогістологічного дослідження підтверджено діагноз ПРЦЗ і визначено його гістологічний підтип. Так, за результатами цитологічного дослідження злоякісний процес діагностовано: у 28/35 (80,0%) випадків класичного варіанта ПРЦЗ, у 2/8 (25,0%) – фолікулярного варіанта, у 6/7 (85,7%) – солідного варіанта, у 4/5 (80,0%) – висококлітинного варіанта, у 17/19 (89,5%) – папілярної мікрокарциноми, у 2/2 (100,0%) – дифузно-склерозуючого варіанта.

Сумнівний цитологічний висновок отримано у 15/76 (19,7%) випадків ПРЦЗ, із них у 13 випадках (86,6%) під час експрес-гістологічного дослідження підтверджено діагноз злоякісного процесу, а за результатами остаточного патогістологічного дослідження підтверджено діагноз ПРЦЗ. 15 випадків із сумнівними цитологічними висновками відповідали класичному варіанта у 6/35 (17,1%) випадків, фолікулярному – у 5/8 (62,5%), солідному – в 1/7 (14,3%), висококлітинному – в 1/5 (20,0%), мікрокарциномі – у 2/19 (10,5 %) (табл. 2).

У двох випадках ПРЦЗ (2,6%) під час цитологічного дослідження встановлено діагноз доброякісного процесу. У цих випадках показанням для хірургічного втручання були великі розміри вузлів та їх локалізація в обох частках залози. В обох цих випадках під час проведення експрес-гістологічного дослідження було встановлено діагноз злоякісного процесу.

Результати аналізу ефективності цитологічного дослідження у діагностиці ПРЦЗ показали, що серед 76 досліджуваних випадків 59 (77,6%) було діагностовано під час цитологічного аналізу. У 15 випадках (19,7%) під час цитологічного дослідження аспіратів встановлено сумнівний цитологічний висновок, а у 2 випадках (2,6%) ПРЦЗ діагностовано невірно як доброякісний процес. Тобто, діагностична чутливість ТАПБ вузлів ЩЗ для діагностики РЦЗ (істинно-позитивними вважали лише злоякісні цитологічні висновки) склала 77,6%. З урахуванням сумнівних і злоякісних цитологічних висновків ТАПБ як істинно-позитивних результатів чутливість методу склала 96,7%. З метою визначення ефективності ТАПБ проаналізовано лише інформативні випадки.

Таблиця 2

**Результати цитологічного дослідження гістологічних варіантів
папілярного раку щитоподібної залози, n (%)**

Гістологічний варіант (n)	Сумнівний цитологічний висновок	Доброякісний цитологічний висновок	Злоякісний цитологічний висновок
Класичний (35)	6 (17,1)	1 (2,9)	28 (80,0)
Фолікулярний (8)	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25,0)
Солідний (7)	1 (14,5)	-	6 (85,7)
Висококлітинний (5)	1 (20,0)	-	4 (80,0)
Дифузно- склерозуючий (2)	-	-	2 (100,0)
Мікрокарцинома (19)	2 (10,5)	-	17 (89,5)
Всього (76)	15 (19,7)	2 (2,6)	59 (77,6)

Згідно з результатами аналізу ефективності цитологічного дослідження у діагностиці ПРЦЗ в усіх випадках із злоякісним цитологічним висновком після проведення остаточного патогістологічного дослідження підтверджено діагноз злоякісного процесу. Тобто, не було жодного випадку хибно-позитивного результату ТАПБ. В усіх 15 випадках із сумнівними цитологічними висновками під час остаточного патогістологічного дослідження встановлено діагноз ПРЦЗ. Крім того, у 13/15 (86,6%) випадків із сумнівними цитологічними висновками діагноз злоякісного процесу встановлено за результатами експрес-гістологічного дослідження під час хірургічного втручання, а в 2/15 випадків (13,3%) – після остаточного патогістологічного дослідження. Отже, діагностична чутливість цитологічного дослідження ПРЦЗ склала 96,7%, що підтверджує високу ефективність даного методу у діагностиці ПРЦЗ.

Під час проведення оперативного втручання у 15 (19,7%) випадках із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ проведено експрес-гістологічне дослідження заморожених зрізів видаленої пухлини. З метою визначення обсягу дисекції лімфатичних вузлів шії у випадках зі злоякісними висновками ТАПБ проводили експрес-гістологічне дослідження регіонарних лімфатичних вузлів.

Серед 15 досліджуваних сумнівних випадків ТАПБ під час експрес-

гістологічного дослідження у 13 (86,6%) встановлено діагноз злоякісного процесу та проведено тиреоїдектомію із дисекцією регіонарних лімфатичних вузлів. У 2/15 випадків із сумнівними ТАПБ під час експрес-гістологічного дослідження заморожених зрізів встановлено діагноз «атипова аденома», а після остаточного патогістологічного дослідження підтверджено діагноз фолікулярного варіанта ПРЩЗ, оточеного капсулою, що обумовило необхідність повторного хірургічного втручання. В усіх випадках солідного, висококлітинного, класичного варіантів і мікрокарциноми під час експрес-гістологічного дослідження встановлено діагноз злоякісного процесу.

У 2 (2,6%) випадках ПРЩЗ із доброякісними цитологічними висновками також було проведено експрес-гістологічне дослідження під час операції. В одному випадку вік пацієнта (до 18 років) визначав показання для проведення експрес-гістологічного дослідження, під час якого і встановлено діагноз ПРЩЗ. У другому випадку ПРЩЗ із доброякісним цитологічним висновком під час хірургічного втручання виявлено ознаки екстраорганної інвазії, внаслідок чого було проведено експрес-гістологічне дослідження та встановлено діагноз кістозно-дегенеруючого варіанта ПРЩЗ.

Ефективність експрес-гістологічного дослідження для діагностики класичного, солідного, висококлітинного варіантів ПРЩЗ і мікрокарциноми складає 100%, а для діагностики фолікулярного варіанта ПРЩЗ – 60,0%.

Найчастіше ознаки екстраорганної інвазії виявляли у випадках класичного варіанта ПРЩЗ (54,2%), солідного (57,1%), висококлітинного (100%) і дифузно-склерозуючого (100%). Частота виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах була найвищою у випадках солідного, висококлітинного та дифузно-склерозуючого варіантів ПРЩЗ – 42,9%, 42,9% і 100% відповідно.

Отже, можна констатувати, що морфологічні дослідження відіграють визначну роль на всіх етапах діагностики та лікування РЩЗ: у передопераційний період для виявлення РЩЗ під час цитологічного аналізу аспіратів ТАПБ; під час експрес-гістологічного дослідження для підтвердження/виключення злоякісності процесу, виявлення метастазів і визначення обсягу хірургічного втручання; у поопераційний період для встановлення остаточного патогістологічного діагнозу та визначення тактики поопераційного моніторингу. Комбіноване застосування цитологічного та патогістологічного методів дозволяє досягти максимальної ефективності у діагностиці та лікуванні ПРЩЗ.

З метою встановлення асоціації між різними гістологічними варіантами ПРЩЗ і групами ризику відповідно до AMES системи ризику на підставі вивчення клініко-морфологічних особливостей ретроспективно проведено дослідження 114 гістологічних препаратів та історій хвороб пацієнтів, прооперованих із приводу ПРЩЗ. За результатами патогістологічного дослідження виділено гістологічні варіанти ПРЩЗ, які розподілено на дві групи ризику відповідно до класифікації AMES (I.D. Nay, 1993).

Серед 114 обстежених були 101 (88,6%) жінка і 13 (12,4%) чоловіків. Вік пацієнтів коливалися від 19 до 72 років (середній вік – $45,5 \pm 4,3$ року). Класичний варіант ПРЩЗ виявлено у 58 випадках (50,9%), висококлітинний – у 20 (17,5%),

фолікулярний варіант склав 15 випадків (13,2%), мікрокарцинома – 14 (12,3%), інкапсульований варіант – 4 (3,5%), солідний – 3 випадки (2,6%).

За результатами порівняльного аналізу прогностичних чинників РЩЗ встановлено, що середній вік пацієнтів із солідним і висококлітинним варіантами ПРЩЗ склав $59,7 \pm 2,3$ року та $43,2 \pm 3,1$ року відповідно, тоді як для класичного та фолікулярного варіантів середній вік пацієнтів склав $39,8 \pm 2,6$ року та $36,2 \pm 3,2$ року відповідно. Середній вік хворих із мікрокарциномою склав $46,3 \pm 2,8$ року, а інкапсульований варіант ПРЩЗ виявлявся у молодших за віком пацієнтів (середній вік $34,5 \pm 3,7$ року).

Виявлено, що ознаки екстраорганної інвазії найчастіше мали місце у випадках солідного та висококлітинного варіантів ПРЩЗ: 73,0% і 53,8% відповідно.

Багатофокусний ріст виявляли частіше за фолікулярного, солідного та висококлітинного варіантів порівняно із класичним ПРЩЗ (83,4%, 41,2%, 50,4%, 48,5% відповідно). Найчастіше віддалені метастази виявлено у випадках солідного ПРЩЗ (18,0%).

Метастази у регіонарних лімфатичних вузлах найчастіше виявляли у випадках солідного та висококлітинного варіантів ПРЩЗ (33,3% і 35,0% відповідно).

У досліджуваній групі зі 114 випадків ПРЩЗ, згідно з критеріями класифікації AMES, до групи низького ризику несприятливого перебігу РЩЗ увійшли 86 пацієнтів (75,4%), до групи високого ризику – 28 пацієнтів (24,6%).

Найбільшу частку випадків високого ризику несприятливого перебігу РЩЗ виявлено для солідного варіанта ПРЩЗ – 72,0%. Серед випадків висококлітинного, класичного, фолікулярного варіантів ПРЩЗ і мікрокарциноми до групи високого ризику потрапили 29,5%, 12,0%, 3,3% і 0,8% відповідно (рис. 1).

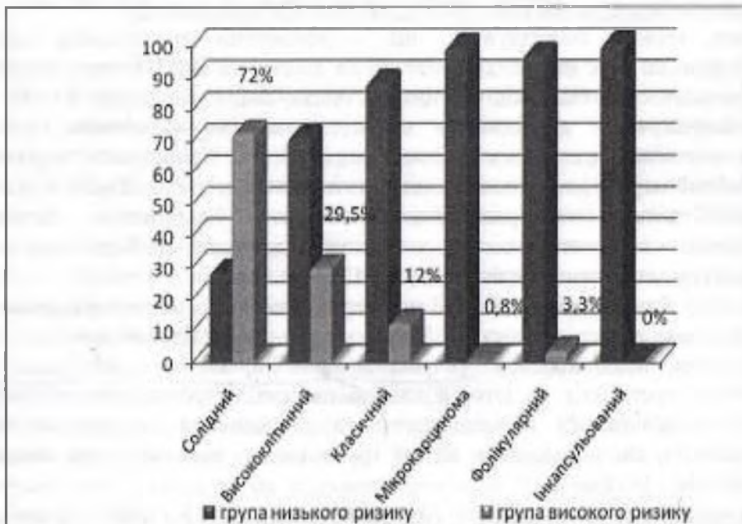


Рис. 1. Співвідношення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози та груп ризику за системою AMES.

Отже, результати даного дослідження підтвердили існуючі дані про велике значення виділення гістологічних варіантів ПРЦЗ для оцінки прогнозу захворювання, адже за результатами довгострокових досліджень (J.L. Pasieka, 1992) 20-річне виживання пацієнтів із ПРЦЗ низького ризику складає 99%, а для пацієнтів високого ризику – 61%. За даними навіть приблизних розрахунків і враховуючи, що ПРЦЗ є найбільш розповсюдженою формою серед злоякісних пухлин щЗ, а в Україні щорічно діагностується понад 3000 нових випадків РЦЗ (Бюлетень національного канцер-реєстру України, 2013; І.Б. Щепотін і співавт., 2013), можна стверджувати, що кількість випадків ПРЦЗ складе понад 1700 (понад 85%). Згідно з отриманими результатами, до групи високого ризику потрапляє 27,6% випадків ПРЦЗ. Отже, серед 1700 щорічно діагнованих випадків ПРЦЗ приблизно 418 випадків можуть увійти до групи високого ризику. Тобто, для даної категорії пацієнтів прогноз буде несприятливим, надто за умов застосування стандартної тактики лікування. Тому можна зазначити, що рання діагностика гістологічного підтипу ПРЦЗ, урахування клініко-морфологічних даних дозволить підвищити ефективність лікування шляхом оптимізації тактики хірургічного втручання та поопераційного моніторингу для пацієнтів із ПРЦЗ. 3

З метою вивчення клініко-морфологічних особливостей кістозного варіанта ПРЦЗ (D.S. Cooreg, 2009) і визначення оптимальної тактики лікування ретроспективно проаналізовано дані 68 хворих на ПРЦЗ. За результатами патогістологічного дослідження пацієнтів було розподілено на 2 групи. До I групи (основної) увійшли 34 хворих віком від 20 до 74 років (у середньому $46,15 \pm 2,76$ року) з кістозними варіантами ПРЦЗ. До II групи (група порівняння) увійшли 34 пацієнти порівняного віку (від 20 до 74 років, у середньому $46,18 \pm 2,75$ року) та статевого складу: 26 жінок (76,5%), 8 чоловіків (13,5%), і з такими ж розмірами пухлини, але без кістозних змін. 4

Більшість злоякісних кістозних папілярних пухлин мали розмір від 2 см до 4 см, що узгоджується з даними літератури (R. Bellantone, 2004). Серед гістологічних варіантів ПРЦЗ у групах I і II найчастіше визначався класичний (91,18% і 82,35% відповідно). Інкапсульовані форми виявлено у 21 (61,76%) випадку в основній групі та у 26 (76,5%) – у групі порівняння. Ознаки екстраорганної інвазії мали місце у I групі у 21 (61,76%) випадку, у II групі – у 23 (67,64%) пацієнтів.

Розмір метастазів ПРЦЗ із кістозними змінами коливався у межах від 0,1 см до 5 см (у середньому $1,43 \pm 0,25$ см). Метастази морфологічно також мали ознаки кістозної дегенерації, як і первинна пухлина.

Пацієнти з кістозним варіантом ПРЦЗ мали більшу частоту метастазування порівняно з хворими з некістозним раком (76,47% і 29,41% відповідно, $p=0.041$). Це може свідчити про агресивішу поведінку кістозних варіантів ПРЦЗ, що суперечить традиційній думці про низький ризик їх метастазування. 5

В основній групі виявлено взаємозв'язок між метастазуванням і розміром пухлини та наявністю екстраорганної інвазії. У групі порівняння встановлено асоціацію між метастазуванням і розміром пухлини, наявністю багаточисельного росту та інвазії судин. 6

Хоча ПРЦЗ із кістозними змінами за основними клініко-морфологічними

чинниками не відрізняється від звичайного, і тактика ведення хворих є однаковою, за нашими результатами частота метастазування для кістозного варіанта ПРЩЗ виявилася у 2,6 разу більшою, ніж для ПРЩЗ без кістозної дегенерації. Отже, частота метастазування ПРЩЗ із кістозними змінами є вищою, ніж ПРЩЗ без кістозних змін. Результати дослідження прогностичних чинників кістозно-дегенеруючого варіанта ПРЩЗ свідчать про більш агресивний перебіг даного варіанта ПРЩЗ і визначають необхідність ранньої діагностики таких форм з метою застосування більш агресивної тактики лікування, а саме, розширення обсягу дисекції під час первинного хірургічного втручання.

З метою вивчення можливості індивідуального прогнозування рецидиву захворювання та визначення оптимальної тактики поопераційного моніторингу хворих, прооперованих із приводу ПРЩЗ, ретроспективно проаналізовано клініко-морфологічні дані 21 хворого з рецидивами ПРЩЗ, прооперованого з приводу первинної та рецидивної пухлини. Пацієнтів із наявністю віддалених метастазів на момент первинної операції з приводу ПРЩЗ було виключено з цієї когорти.

Згідно з класифікацією AMES, до групи низького ризику увійшли 11 хворих (52,4%), до групи високого ризику – 10 (47,6%). Серед пацієнтів із рецидивами ПРЩЗ переважали жінки – 85,7% проти 14,3% чоловіків. У більшості випадків (61,9%) вік хворого перевищував 45 років. Серед гістологічних варіантів ПРЩЗ рецидив хвороби найчастіше виявлено серед випадків класичного варіанта ПР – у 85,7% спостережень. Розмір первинної пухлини у випадках рецидиву склав від 0,7 см до 6 см (у середньому – 2,43 см), але у більшості випадків (66,7%) перевищував 2–4 см. Метастази у лімфатичних вузлах ший були наявними у 16 (76,2%) пацієнтів, ознаки екстраорганної інвазії – також у 16 (76,2%), багатофокусність росту, ознаки інвазії лімфатичних судин – у 5 (23,8%) і 6 (28,6%) хворих відповідно. У 17 випадках (80,9%) під час первинного хірургічного втручання проведено тиреоїдектомію з модифікованою дисекцією лімфатичних вузлів ший, а у 4 випадках (19,0%) – тиреоїдектомію із центральною дисекцією. Накопичення радіоактивного йоду після первинного хірургічного лікування виявлено у 6 (28,6%) випадках, тоді як у більшості випадків 15 (71,4%) – накопичення не виявлялося. Віддалені метастази у легенях були наявними у 3 випадках (14,3%).

У досліджуваній групі 21 випадку рецидиву ПРЩЗ розраховували прогностичний індекс (ПІ) для визначення ризику смерті з приводу РЩЗ відповідно до класифікаційної системи MACIS. Так, $PI = 3,1$ (якщо вік хворого в момент операції ≤ 39 рокам) або $+ 0,08 \times$ вік (якщо вік хворого на момент операції ≥ 40 рокам) $+ 0,3 \times$ розмір пухлини (в см) $+ 1$ (у разі неповної резекції залози) $+ 1$ (наявні ознаки екстраорганної інвазії) $+ 3$ (наявні віддалені метастази).

Серед досліджуваної групи 21 випадку рецидиву ПРЩЗ значення ПІ було таким: <6 – в 11 випадках (52,4%); 6,0–6,9 – у 5 випадках (23,8%); 7,0–7,9 – у 3 випадках (14,3%), >8 – у 2 випадках (9,5%). Відповідно до класифікаційної системи MACIS, 20-річне виживання для пацієнтів із прогностичним індексом <6 складає 99%, 6,0–6,9 – 89%, 7,0–7,9 – 56%, >8 – 24%.

Через те, що ПРЩЗ асоціюється зі сприятливим прогнозом після хірургічного

видалення первинної пухлини, існує необхідність в обстеженні великої кількості пацієнтів із тривалим (понад 20 років) періодом спостереження для визначення клінічно відповідних чинників, які є прогностичними щодо рецидиву. На жаль, до цього дослідження було залучено невелику кількість пацієнтів, із нетривалим періодом спостереження, що створило певні обмеження для визначення вірогідних незалежних чинників клінічного рецидиву. Запропонований алгоритм розрахунку прогностичного індексу з урахуванням клініко-морфологічних чинників дозволить у клінічній практиці індивідуалізувати прогноз для кожного випадку РЦЗ та оптимізувати поопераційний моніторинг.

З метою дослідження можливості виявлення мутації *BRAF* на стандартно забарвлених цитологічних препаратах аспіратів ТАПБ вузлів ЩЗ ретроспективно досліджено 134 цитологічні препарати видаленої ЩЗ. Цитологічні висновки розподілено на дві категорії: сумнівні (30 випадків) і злоякісні (104 випадки). Усім пацієнтам виконано тиреоїдектомію та, за необхідності, центральну та/або латеральну дисекцію лімфатичних вузлів ший. Серед випадків із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ після остаточного патогістологічного дослідження виявлено 5 випадків фолікулярної аденоми, 5 – аденоми з клітин Гюртля, 10 – ФРЦЗ і 10 – фолікулярного варіанта ПРЦЗ. В усіх випадках зі злоякісними висновками ТАПБ після остаточного гістологічного дослідження встановлено діагноз РЦЗ: 11 випадків фолікулярного варіанта ПРЦЗ і 93 випадки класичного ПРЦЗ.

Виділення ДНК і виявлення мутації *BRAF*^{V600E} проведено на рутинно забарвлених цитологічних препаратах ТАПБ. Для оцінки ефективності застосування виявлення мутації *BRAF* у цитологічній діагностиці сумнівних випадків ТАПБ вивчено цитологічні препарати ЩЗ 30 хворих із сумнівними висновками. За цитологічними критеріями сумнівні результати ТАПБ було розподілено на дві підгрупи: фолікулярна пухлина (20 випадків) і підозра на рак (10 випадків).

У групі сумнівних ТАПБ мутацію *BRAF* виявлено у 2 із 30 (6,0%) випадків (1 фолікулярний і 1 класичний варіант ПРЦЗ). Обидва *BRAF*-позитивні випадки було діагностовано як сумнівні за даними стандартного цитологічного аналізу. У жодному з цитологічних препаратів фолікулярної аденоми мутації *BRAF* не виявлено.

Виявлення мутації *BRAF* та аналіз її взаємозв'язку з клініко-морфологічними характеристиками пухлин проведено на цитологічних препаратах ТАПБ 104 пацієнтів із ПРЦЗ. Мутацію *BRAF* виявлено у 43/93 (46,2%) випадків із класичним ПРЦЗ і у 4/11 (36,3%) – фолікулярного варіанта ПРЦЗ, що загалом склало 47 (45,2%) випадків.

За результатами однофакторного аналізу не було виявлено вірогідної кореляції між наявністю мутації *BRAF*^{V600E} і віком або статтю пацієнта. Частота мутації *BRAF* істотно не різнилася серед пацієнтів віком на момент операції до 45 років і хворих віком 45 років і більше. Наявність мутації *BRAF*^{V600E} було пов'язано з такими клініко-морфологічними параметрами, як розмір пухлини, багатофокусний ріст, екстраорганна інвазія та наявність метастазів у лімфатичних вузлах. Виявлено високу частоту мутації *BRAF*^{V600E} у пухлинах розміром 3 см і більше порівняно з

пухлинами невеликих розмірів, але різниця не була статистично значущою (табл. 3).

Отже, доведено, що стандартно забарвлені цитологічні препарати ТАПБ вузлів ЦЗ можна використовувати для виділення ДНК та оцінки наявності мутації *BRAF*^{V600E}. Продемонстровано, що виявлення даної мутації має обмежене значення для діагностики злоякісного процесу у випадках із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ. Виявлення мутації *BRAF*^{V600E} у випадках злоякісних висновків ТАПБ може бути корисним для передопераційного визначення пухлин із високим ризиком екстраорганної інвазії та метастазів у лімфовузлах.

Таблиця 3

Зв'язок між наявністю мутації *BRAF* і чинниками несприятливого прогнозу папілярного раку щитоподібної залози, n (%)

Чинник	<i>BRAF</i> (+), n=47	<i>BRAF</i> (-), n=57	p
Багатофокусний ріст	21 (44,6)	16 (28,1)	0,1
Екстраорганна інвазія	35 (74,4)	24 (42,1)	0,001
Метастази у лімфатичних вузлах	37 (78,7)	28 (49,1)	0,002

ВИСНОВКИ

У роботі вирішено актуальне питання сучасної патоморфології – підвищення ефективності діагностики, оптимізації лікування та прогнозу папілярного раку щитоподібної залози на підставі вивчення основних прогностичних чинників його гістологічних варіантів.

1. Виявлено основні клініко-морфологічні особливості тенденції захворюваності та перебігу гістологічних варіантів ПРЩЗ, їх зв'язок із патогенетичними чинниками. Встановлено вищу частоту ПРЩЗ із солітарними вузлами серед пацієнтів чоловічої статі (87,5%) порівняно з жінками (79,4%). Отже, чоловічу статтю пацієнта слід розглядати як несприятливий прогностичний чинник, надто під час дослідження солітарних вузлів ЦЗ.
2. Доведено високу ефективність у діагностиці гістологічних підтипів ПРЩЗ і доцільність застосування ТАПБ із цитологічним аналізом. Ефективність цитологічного дослідження у діагностиці ПРЩЗ склала 96,7%. Ефективність експрес-гістологічного дослідження під час хірургічного втручання для діагностики ПРЩЗ склала 86,6%.
3. Найбільшу частку у групі високого ризику складає солідний і висококлітинний варіанти ПРЩЗ – 72,0% і 29,5% відповідно. Визначення гістологічного варіанта ПРЩЗ має важливе значення для індивідуального прогнозу та вибору тактики моніторингу.
4. Прогностичний індекс для визначення ризику за схемою AMES смерті з причини РЩЗ у групі рецидивного ПРЩЗ склав: <6 у 52,4% випадків; 6,0–6,9 – у 23,8%; 7,0–7,9 – у 14,3%, >8 – у 9,5% випадків. Двадцятирічне виживання для

пацієнтів із прогностичним індексом <6 складає 99%, 6,0–6,9 – 89%, 7,0–7,9 – 56%, >8 – 24%.

5. Кістозний варіант ПРЩЗ характеризується у 2,6 разу більшою, ніж ПРЩЗ без кістозної дегенерації частотою метастазування, на підставі чого слід розширювати обсяг дисекції під час хірургічного лікування ПРЩЗ з ознаками кістозної дегенерації. (11)
6. Доведено можливість виділення ДНК та оцінки наявності мутацій *BRAF* на забарвлених аспіратах ТАПБ вузлів ЩЗ. Виявлення даних мутацій має обмежене значення для діагностики злоякісного процесу у випадках із сумнівними висновками ТАПБ, а у випадках злоякісних висновків ТАПБ може бути корисним для передопераційного визначення пухлини із високим ризиком екстраорганої інвазії та наявності метастазів у лімфовузлах.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів із РЩЗ під час патогістологічного дослідження необхідно враховувати клініко-морфологічні особливості гістологічних варіантів ПРЩЗ.
2. Для визначення оптимальної тактики хірургічного лікування ПРЩЗ у передопераційний період необхідно проводити діагностику гістологічного варіанта ПРЩЗ за допомогою цитологічного аналізу аспіратів ТАПБ.
3. З метою визначення групи ризику ПРЩЗ і індивідуального прогнозу та вибору тактики подальшого моніторингу необхідно встановлювати гістологічний варіант пухлини.
4. Діагностика кістозно-дегенеруючого варіанта ПРЩЗ у передопераційний період є показанням до розширення обсягу дисекції під час хірургічного лікування ПРЩЗ.
5. Запропонований алгоритм розрахунку прогностичного індексу з урахуванням клініко-морфологічних чинників дозволяє у клінічній практиці індивідуалізувати прогноз перебігу РЩЗ та оптимізувати поопераційний моніторинг.
6. Для визначення пухлини ПРЩЗ із високим ризиком наявності екстраорганої інвазії та метастазів у лімфовузлах у передопераційний період необхідно виявляти *BRAF*-мутацію на стандартно забарвлених цитологічних препаратах ТАПБ вузлів ЩЗ. (12)

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кротевич М.С. Рак щитоподібної залози фолікулярного походження: клініко-морфологічні характеристики та прогноз / О.С. Ларін, М.С. Кротевич, В.Г. Хоперія, К.О. Галахін // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 3 (24). – С. 50–55. (Здобувач приймав участь в обробці матеріалу та описанні отриманих даних, підготовці матеріалу до друку).

2. Кротевич М.С. Папілярний рак щитоподібної залози із кістозними змінами: клініко-морфологічні особливості / О.С. Ларін, В.Г. Хоперія, О.О. Гузь, М.С. Кротевич // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 3 (28) – С. 7–15. *(Дисертантом особисто був зібраний матеріал та проведене гістологічне дослідження, зроблені висновки).*
3. Кротевич М.С. Прогностичне значення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози / М.С. Кротевич // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2010. – № 2 (31). – С. 11–13.
4. Кротевич М.С. Виявлення мутації BRAF V600 під час проведення ТАПБ вузлів щитоподібної залози // Світ медицини та біології. – 2013. – №3 (40). – С. 37–41. *(Дисертантом особисто був зібраний матеріал та проведене гістологічне та цитологічне дослідження, зроблені висновки).*
5. Кротевич М.С. Клініко-морфологічні особливості гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози / М.С. Кротевич // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, том I (104). – С. 292–296.
6. Кротевич М.С. Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы фолликулярного происхождения / В.Г. Хоперія, А.А. Гузь, М.С. Кротевич // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2013. – Спецвыпуск: Эндокринология. – С. 42–46. *(Дисертантом особисто був зібраний матеріал та проведене гістологічне та цитологічне дослідження, зроблені висновки).*
7. Кротевич М.С. Класифікаційні аспекти папілярних карцином щитоподібної залози / К.О. Галахін, Е.М. Ковальчук, М.С. Кротевич // Галицький лікарський вісник. «Сучасні проблеми патологічної анатомії»: Матеріали VII міжнародного конгресу патологів України (м. Івано-Франківськ, 8–10 жовтня 2003 р.). – 2003. – Т. 10. – С. 120. *(Здобувач приймав участь в обробці матеріалу та описанні отриманих даних, підготовці матеріалу до друку).*
8. Кротевич М.С. Прогностичне значення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози / М.С. Кротевич, В.Г. Кініченко, К.О. Галахін, О.С. Ларін // «Сучасні проблеми патологічної анатомії»: Матеріали VIII міжнародного конгресу патологів України (м. Полтава, 21–23 травня 2008 р.). – С. 17. *(Дисертантом особисто був зібраний матеріал та проведене гістологічне дослідження, зроблені висновки).*
9. Кротевич М.С. Гістологічні варіанти папілярного раку щитоподібної залози: прогностичне значення / М.С. Кротевич // Онкологія. «Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень»: Матеріали конференції молодих вчених (м. Київ, 24–25 березня 2010 р.). – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 402.
10. Кротевич М.С. BRAF V600 мутація та скетраоргана інвазія за папілярного раку щитоподібної залози / О.С. Ларін, М.С. Кротевич, В.Г. Хоперія, В.В. Насько // «Актуальні проблеми онкоморфології»: Матеріали науково-практичної конференції із міжнародною участю та III конференції українського дивізіону інтернаціональної академії патології (м. Харків, 12–13 травня 2011 р.). – С. 43–44. *(Дисертантом особисто був зібраний матеріал та проведене цитологічне та гістологічне дослідження, зроблені висновки).*

11. Кротевич М.С. Папілярний рак щитоподібної залози із кістозними змінами: клініко-морфологічні характеристики / О.С. Ларін, В.Г. Холерія, О.О. Гузь, М.С. Кротевич // «Актуальні проблеми онкоморфології»: Матеріали науково-практичної конференції із міжнародною участю та III конференції українського дивізіону інтернаціональної академії патології (м. Харків, 12–13 травня 2011 р.). – С. 44. *(Здобувач приймав участь в обробці матеріалу та описанні отриманих даних, підготовці матеріалу до друку).*
12. Кротевич М.С. Рецидиви папілярного раку щитоподібної залози: ретроспективний аналіз / М.С. Кротевич // Клиническая онкология. Матеріали XII з'їзду онкологів України (м. Судак, 20–22 вересня 2011 р.). – 2011. – № II (спеціальний випуск). – С. 202.

АНОТАЦІЯ

Кротевич М.С. Морфологічні різновиди папілярного раку щитоподібної залози та прогноз хвороби. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2014.

Дисертацію присвячено вирішенню проблеми підвищення ефективності діагностики, оптимізації лікування та прогнозу папілярного раку щитоподібної залози на підставі вивчення основних прогностичних чинників його гістологічних варіантів.

Основу клініко-морфологічних і молекулярно-біологічних досліджень дисертаційної роботи склали цитологічні та гістологічні препарати 413 пацієнтів, прооперованих з приводу папілярного раку щитоподібної залози.

Для досягнення поставлених задач застосовано клініко-лабораторні, цитологічні, патогістологічні, макроскопічні дослідження, кількісна ПШР, екстракція ДНК, статистичні дослідження.

Виявлено основні тенденції захворюваності та перебігу гістологічних варіантів папілярного раку ЩЗ, їх зв'язок із патогенетичними чинниками. Вперше визначено клініко-морфологічні прогностичні критерії високого ризику рецидиву, метастазування РЩЗ, інвазії в оточуючі тканини та судини. Доведено високу ефективність і доцільність застосування ТАПБ із цитологічним аналізом у діагностиці гістологічних підтипів папілярного раку ЩЗ. Доведено, що забарвлені цитологічні препарати ТАПБ вузлів ЩЗ можна використовувати для виділення ДНК і подальшої оцінки наявності *BRAF*-мутацій методом ПЦР. Визначено, що виявлення даних мутацій має обмежене значення для діагностики злоякісного процесу у випадках із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ, а у випадках злоякісних висновків ТАПБ може бути корисним для передопераційного визначення пухлини із високим ризиком екстраорганної інвазії та наявності метастазів у лімфовузлах.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, діагностика, прогноз.