

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ  
ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН**

На правах рукопису

Кротеви́ч 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

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
Хоперія Вікторія Геннадіївна  
доктор медичних наук

**Київ – 2014**

## ЗМІСТ

стор.

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВСТУП .....                                                                                                 | 7  |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ ТА<br>ПАТОГЕНЕЗ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)... | 18 |
| 1.1. Клініко-морфологічні особливості раку щитоподібної залози.....                                         | 18 |
| 1.1.1. Патогістологічні варіанти папілярного раку щитоподібної<br>залози.....                               | 22 |
| 1.1.2. Стадії раку щитоподібної залози.....                                                                 | 25 |
| 1.2. Методи діагностики тиреоїдного раку.....                                                               | 29 |
| 1.3. Основні підходи у лікуванні раку щитоподібної залози.....                                              | 32 |
| 1.3.1 Хірургічне лікування раку щитоподібної залози.....                                                    | 32 |
| 1.3.2. Радіойодтерапія за раку щитоподібної залози.....                                                     | 37 |
| 1.3.3 Післяопераційний моніторинг хворих на диференційований<br>рак щитоподібної залози.....                | 38 |
| 1.3.4 Хіміотерапія у лікуванні раку щитоподібної залози.....                                                | 39 |
| 1.4. Сучасні уявлення про канцерогенез пухлин щитоподібної залози ....                                      | 41 |
| 1.4.1. Роль активуючих мутацій у патогенезі папілярного раку<br>щитоподібної залози.....                    | 41 |
| 1.4.2. Молекулярні механізми туморогенезу щитоподібної<br>залози.....                                       | 43 |
| 1.4.3. Клінічне значення результатів генетичних досліджень<br>пухлин щитоподібної залози.....               | 45 |
| 1.5. Прогноз за папілярного раку щитоподібної залози.....                                                   | 46 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....                                                             | 49 |
| 2.1. Клінічна характеристика пацієнтів .....                                                                | 49 |
| 2.2. Методи дослідження .....                                                                               | 52 |

|                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ<br>ДОСЛІДЖЕННЯ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ДІАГНОСТИКИ ПАПІЛЯРНОГО<br>РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ..... | 56  |
| 3.1. Результати клініко-морфологічних особливостей папілярного раку<br>щитоподібної залози.....                                      | 56  |
| 3.2. Особливості цитологічного дослідження аспіратів папілярного раку<br>щитоподібної залози.....                                    | 60  |
| 3.3. Результати експрес-гістологічного дослідження папілярного раку<br>щитоподібної залози.....                                      | 68  |
| 3.4. Особливості макроскопічного дослідження папілярного раку<br>щитоподібної залози.....                                            | 71  |
| 3.5. Особливості остаточного патогістологічного дослідження<br>папілярного раку щитоподібної залози.....                             | 76  |
| 3.6. Кореляція патогістологічних та цитологічних характеристик<br>гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози.....  | 84  |
| Резюме до розділу 3.....                                                                                                             | 91  |
| РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ЧИННИКІВ<br>ГІСТОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТІВ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ<br>ЗАЛОЗИ.....                 | 95  |
| 4.1. Результати дослідження взаємозв'язку прогностичних чинників та<br>груп ризику гістологічних варіантів папілярного раку.....     | 95  |
| 4.1.1 Аналіз клініко-морфологічних характеристик гістологічних<br>варіантів папілярного раку щитоподібної залози.....                | 95  |
| 4.1.2 Визначення груп ризику гістологічних варіантів ПРЦЗ<br>відповідно до класифікації AMES.....                                    | 98  |
| Резюме до розділу 4 .....                                                                                                            | 100 |
| РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ<br>КІСТОЗНО-ДЕГЕНЕРУЮЧОГО ВАРІАНТУ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ                                    |     |

|                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....                                                                                                                                  | 103 |
| 5.1. Клініко-морфологічні особливості кістозно-дегенеруючого варіанту папілярного раку щитоподібної залози.....                                           | 103 |
| 5.2. Особливості цитологічного дослідження аспіратів кістозно-дегенеруючого варіанту папілярного раку щитоподібної залози.....                            | 104 |
| 5.3. Порівняльна характеристика клініко-патологічних чинників за кістозно-дегенеруючого та класичного варіантів папілярного раку щитоподібної залози..... | 106 |
| Резюме до розділу 5 .....                                                                                                                                 | 110 |
| РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ЧИННИКІВ РЕЦИДИВУ ЗА ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....                                                        | 113 |
| 6.1. Клініко-морфологічна характеристика рецидивного папілярного раку щитоподібної залози.....                                                            | 113 |
| 6.2. Дослідження прогностичного ризику за рецидивного папілярного раку щитоподібної залози.....                                                           | 116 |
| Резюме до розділу 6 .....                                                                                                                                 | 120 |
| РОЗДІЛ 7. РОЛЬ ВИЯВЛЕННЯ МУТАЦІЙ <i>BRAF</i> НА АСПІРАТАХ ВУЗЛІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....                                                                 | 123 |
| 7.1 Дослідження можливості виявлення мутації <i>BRAF</i> на стандартно забарвлених цитологічних препаратах аспіратів ТАПБ вузлів щитоподібної залози..... | 123 |
| 7.1.1 Оцінка кількості клітинного матеріалу на рутинно забарвлених цитологічних препаратах ТАПБ для молекулярного тестування.....                         | 124 |
| 7.1.2 Виявлення мутації <i>BRAF</i> в сумнівних випадках ТАПБ.....                                                                                        | 124 |
| 7.1.3 Виявлення мутації <i>BRAF</i> у випадках із злоякісними висновками ТАПБ.....                                                                        | 125 |
| Резюме до розділу 7.....                                                                                                                                  | 128 |

|                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ..... | 132 |
| ВИСНОВКИ .....                                                 | 153 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....                                   | 154 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....                               | 155 |

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AMES – класифікаційна система для розрахунку прогностичного ризику: (Age – вік, Metastases – метастази, Extrathyroid invasion – екстратиреоїдна інвазія, Size – розмір пухлини)

АРЩЗ – анапластичний рак щитоподібної залози

БВЗ – багатовузловий зоб

ДАП IV – дипептидиламінопептидаза IV

ДРЩЗ – диференційований рак щитоподібної залози

ДТЗ – дифузний токсичний зоб

MACIS – прогностична система: (Metastasis – метастази, Age – вік пацієнта, Completeness of resection – завершеність резекції, Invasion – інвазія, Size – розмір пухлини)

МоАт47 – моноклональні антитіла 47 до тиреоїдної пероксидази

МРЩЗ – медулярний рак щитоподібної залози

НРЩЗ – низькодиференційований рак щитоподібної залози

ПІ – прогностичний індекс

ПМЩЗ – папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози

ПРЩЗ – папілярний рак щитоподібної залози

РЩЗ – рак щитоподібної залози

ТАПБ – тонкогolgкова аспіраційна пункційна біопсія

ТПО – тиреоїдна пероксидаза

ТТГ – тиреотропний гормон

УНПЦЕХ, ТЕОіТ – Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

УЗД – ультразвукове дослідження

ФА – фолікулярна аденома щитоподібної залози

ФВПРЦЗ – фолікулярний варіант папілярного раку щитоподібної залози

ФПНПМ – фолікулярна пухлина із невизначеним потенціалом малігнізації

ФРЦЗ – фолікулярний рак щитоподібної залози

ЩЗ – щитоподібна залоза

## ВСТУП

На разі чітко простежується зростання онкологічних захворюваннями у всіх індустріально розвинених країнах. У тому числі протягом останнього десятиліття має виражену тенденцію зростання числа захворювань на рак щитоподібної залози (ЩЗ) (Дедов И.И., 2000; Хмельницький О.К., 2003; Пальців М.А. та співавт., 2005; Strepshensen TJ, 2001; Anderson, CE, 2003). У різних країнах показники захворюваності на рак ЩЗ становлять 0,6 - 5,0 на 100 000 населення у чоловіків і 1,2 - 16 у жінок.

Значну кількість сучасних досліджень в онкології присвячено виявленню різних чинників ризику, що впливають на рецидив і виживання хворих на диференційований рак ЩЗ (ДРЩЗ) (Schindler A.-M., 1991; Shaha AR, 1995). За РЩЗ розглядаються, в основному, стандартні клініко-прогностичні чинники, вплив яких загальноновизнано, а саме: стать і вік хворих, гістологічна форма пухлини, розміри первинного осередку в ЩЗ, ознаки екстраорганної інвазії, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, наявність віддалених метастазів. Їх значення дискутується протягом багатьох років, і результатом цих обговорень стало створення ряду шкал оцінки прогнозу виживаності, заснованих на клінічних і гістологічних критеріях: AMES, AGES, MACIS та інших (Hay ID, 1987; Cady B., 1988; Sanders LE, 1998). Різноманітність таких систем свідчить про невирішеність даної задачі.

Частота РЩЗ в структурі вузлового зоба коливається від 2 % до 30 % (у середньому 5-7 %) [7]. Такий значний діапазон обумовлено різними чинниками: профілем лікувального закладу, рівнем кваліфікації хірургів, безпосередньо якістю морфологічних досліджень, рівнем діагностики та системи реєстрації [174]. Зростання захворюваності на РЩЗ частіше спостерігається в країнах із розвинутою промисловістю: частота прихованого РЩЗ в Японії складає 28,4 %, у США щорічно реєструється 12 000 нових випадків, в Україні – близько 2 тисяч, а середньорічний темп приросту складає 5,6 % [26]. Вірогідним є факт, що вказані

відмінності у частоті прихованого раку обумовлено впливом екологічних чинників: іонізуючої радіації, мешканням на території, забрудненій радіонуклідами, та дефіцитом деяких елементів у довкіллі (йоду, міді, кобальту) [165].

Основними чинниками ризику розвитку РЩЗ вважають: вік до 25 і понад 55 років, чоловічу стать, наявність в анамнезі тиреоїдної патології у родині та хірургічного втручання на ЩЗ, шийну лімфаденопатію, дисгормональні захворювання, а також проведення променевої терапії на ділянку шиї та радіоізотопного дослідження ЩЗ із використанням I-131 [22]. У багатьох дослідженнях визначено взаємозв'язок РЩЗ зі статтю, віком хворих і його переважною локалізацією [36]. Так визначено, що у чоловіків, незважаючи на меншу частоту виявлення у них РЩЗ порівняно з жінками, його перебіг є агресивнішим, із більшою ймовірністю метастазування в лімфатичні вузли [191]. Згідно результатів дослідження деяких авторів середній вік розвитку РЩЗ становить 43 роки (від 18 до 75 років) [125], тоді як в інших дослідженнях показано, що високо диференційований рак, зокрема, папілярна мікрокарцинома, частіше виявляється у пацієнтів молодого віку [25]. Згідно результатів одних дослідників, в осіб віком понад 60 років, надто у чоловіків, РЩЗ виявляється набагато частіше порівняно з особами молодого віку [24]. Деякі автори не знаходять залежності частоти виявлення РЩЗ від статі та віку, натомість переконані, що ймовірність злоякісного характеру пухлини значно зростає зі збільшенням розміру вузла до 3 см і вище [10]. Також чинниками прогнозу первинної пухлини вважають її малі розміри, схильність до інвазійного росту, багатофокусний ріст [167]. Не існує в літературі єдиної думки стосовно локалізації злоякісного вузла у ЩЗ. Так, в деяких дослідженнях зазначено переважне його розташування як у верхніх і нижніх полюсах, так і в середній третині [15]. Також багатьма авторами обговорюється питання виникнення РЩЗ як самостійно, так і на тлі супутньої доброякісної патології [22]. На разі етіологічний зв'язок між РЩЗ

та супутніми доброякісними процесами в залозі не доведено. За результатами одних досліджень виявлено чіткий зв'язок між РЩЗ і вузловим зобом [6]. Згідно триманих даних іншими авторами **саме солітарні вузли ЩЗ є найбільш небезпечними в плані малігнізації [7]**. На думку авторів будь-який вузол у ЩЗ необхідно розцінювати перш за все з точки зору онкологічної настороженості.

Згідно результатів численних морфологічних досліджень, для РЩЗ характерно: багатофокусний ріст, метастази до регіонарних лімфатичних вузлів, рецидиви та віддалені метастази. Встановлено клініко-морфологічні особливості деяких гістологічних варіантів папілярного раку ЩЗ (ПРЩЗ). Так, солідний варіант та дифузно-склерозуючий варіанти ПРЩЗ виявляються у пацієнтів молодого віку та характеризується агресивним перебігом, високою частотою регіонарного та відділеного метастазування, рецидивами [182, 197]. Рідкісною патологією вважається плоскоклітинний варіант РЩЗ, частіше визначається внаслідок інвазії до ЩЗ пухлин з органів верхніх дихальних і травних шляхів [22].

**Для різних карцином 10-річне виживання хворих із ПРЩЗ складає 90 %, із фолікулярним раком ЩЗ (ФРЩЗ) – 70 %. Медулярний рак ЩЗ (МРЩЗ) та низько диференційований (НРЩЗ) відрізняються від ПРЩЗ більш агресивним перебігом і вкрай несприятливим прогнозом.** Метастази у регіонарні лімфатичні вузли виявляються у 17-80 % [26]. Проте, для ПРЩЗ частота метастазування складає **40-81,3 %, для ФРЩЗ – 2-10 %, для МРЩЗ – 40-55 % і для НРЩЗ – 70 % випадків.** Частота віддалених метастазів за ПРЩЗ коливається від у 4,0-4,4 % випадків [25].

Згідно гістологічної класифікації ВООЗ ФРЩЗ розділено на три підтипи в залежності від ступеню інвазії пухлини (мінімально інвазійний, широко інвазійний та ангіоінвазійний). Діагноз ФРЩЗ встановлюється під час остаточного патогістологічного дослідження за наявності ознак інвазії в капсулу та/або судини капсули пухлини [197]. МРЩЗ характеризується раннім регіонарним та відділеним метастазуванням, при цьому виявлено закономірність: із збільшенням розміру пухлини збільшується частота метастазування. За наявності віддалених

метастазів виживаність пацієнтів із МРЩЗ протягом року складає 50 %, 5-річна – 25 % та 10-річна – 10 % [130]. Також визначено, що частота метастазування за папілярного та медулярного РЩЗ у різних групах лімфатичних вузлів різна: центральна група уражається у 45 % і 83 % випадків, латеральна – у 15 % і 22 %, медіастинальна – у 4 % і 19 % відповідно [127]. У середньому ПРЩЗ складає близько 76 %, ФРЩЗ – 14 %, а МРЩЗ і низько диференційований РЩЗ (НДРЩЗ) разом не перевищують 10 % від усіх карцином ЩЗ [54].

РЩЗ фолікулярного походження підрозділяють на три групи: папілярний, фолікулярний та анапластичний РЩЗ. Характерними для ПРЩЗ є певні ядерні ознаки фолікулярних клітин, виявлення яких і є підставою для встановлення діагнозу. Серед різних підтипів ПРЩЗ фолікулярний варіант (ФВПР) гістологічно цілком представлено диференційованими фолікулами [42]. Пухлини ФРЩЗ також мають фолікулярну будову без характерних для ПРЩЗ ядерних ознак, проте з ознаками інвазії у судини пухлини або капсули [53]. Таким чином, для пухлин ЩЗ фолікулярної будови (або фолікулярної пухлини), патогістологічний діагноз встановлюється для ПРЩЗ – за наявності характерних ядерних ознак; для ФРЩЗ – якщо в ядрах фолікулярних клітин відсутні характерні для ПРЩЗ ознаки та виявляються ознаки інвазії капсули та/або судин капсули пухлини; ФА – без характерних ядерних ознак ПРЩЗ і без ознак інвазії пухлини. Діапазон «злоякості» РЩЗ простягається від високо диференційованого ПРЩЗ до однієї з найнебезпечніших форм раку, відомих людині – анапластичного [85].

Визначення тактики лікування та прогнозу пухлин ЩЗ ґрунтується на результатах гістологічного дослідження, що вимагає хірургічного втручання. Проте з огляду на невисоку частоту РЩЗ серед вузлового зоба систематичне видалення ЩЗ не є виправданим [31]. На разі загальновизнано, що тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) із подальшим цитологічним аналізом аспіратів вузлів ЩЗ на передопераційному етапі отримала широке визнання як скринінговий метод дослідження вузлів ЩЗ. Основним завданням ТАПБ

диференційна діагностика виявлення злоякісних і потенційно злоякісних вузлів ЩЗ та, відповідно, вимагають хірургічного лікування, та доброякісних, для яких можливо застосовувати терапевтичну тактику спостереження [31].

Цитологічні висновки ТАПБ поділяють на три підгрупи: доброякісні, злоякісні та сумнівні. Діагностична ефективність ТАПБ для діагностики доброякісних і злоякісних пухлин ЩЗ є досить високою, проте обмеженням даного методу є хибно-позитивні результати, що спричинює неадекватні хірургічні втручання з приводу доброякісних утворень ЩЗ [42]. Навіть під час патогістологічного дослідження диференційна діагностика «атипової» аденоми ЩЗ і РЩЗ ускладнюється, оскільки фолікулярна пухлина із невизначеним потенціалом малігнізації (ФПНПМ), ПРЩЗ і ФРЩЗ можуть мати схожі морфологічні ознаки [42, 69].

Протягом останніх десятиріч виявлено та впроваджено велику кількість нових молекулярних маркерів із метою підвищення ефективності діагностики фолікулярних пухлин ЩЗ. З метою визначення таких «маркерів» застосовують такі методи, як зворотно-транскриптазна полімеразна ланцюгова реакція (ЗТ-ПЛР) або імуноцитохімічне дослідження з використанням специфічних антитіл [65]. Проте, навіть використання молекулярних маркерів не полегшує диференційну діагностику ФПНПМ та РЩЗ.

На разі залишається актуальною проблема ранньої та якісної верифікації осередкових уражень ЩЗ. Так, за зведеними даними, більше 40 % хворих на РЩЗ госпіталізуються на пізніх стадіях захворювання [28]. Згідно результатів дослідження, присвячених оцінці ефективності існуючих інструментальних методів, одні дослідники вважають ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ основним за будь-якої її патології [8], інші вважають, що як самостійний цей метод не має вирішального значення і може використовуватися лише як додатковий, на пізніх етапах діагностики. Деякі автори переконані в тому, що для первинного обстеження хворих із патологією ЩЗ основними є результати

сцинтиграфії [20]. Загальновизнаним є широке застосування ТАПБ, тоді як комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) не відіграють значної ролі у діагностиці РЩЗ, але водночас успішно застосовуються за необхідності визначення поширеності процесу та виявлення метастазів [20].

Останніми роками провідними центрами з дослідження РЩЗ у світі зроблено рішучі кроки в розшифровці генетичних основ тиреоїдного канцерогенезу. Так встановлено, мутації генів рецептора ТТГ або гуанін-нуклеотид стимулюючого чинника ( $G\alpha$ ) сприяють проліферації клітин ЩЗ. У трансгенних мишей зі специфічною до ЩЗ експресією мутованого  $G\alpha$  розвивається гіперплазія ЩЗ і гіпертиреоз, але не рак [190]. Онкогенні зміни тирозинкіназ (*RET/PTC*, *TPK*) є характерною рисою ПРЩЗ [206]. Останнім часом систематичний скринінг генів, що кодують сигнальний шлях RAS-RAF-MEK-ERK-MAP-кіназ, продемонстрував значущість *BRAF*-мутацій у канцерогенезі. Серед злоякісних пухлин ЩЗ *BRAF*-мутації було виявлено у ПРЩЗ [106]. Мутації онкогенів *RAS* і *PPAR-PAX8* є типовими для ФРЩЗ [202, 82]. Зв'язок між *PTEN*-мутаціями та ФРЩЗ було виявлено у хворих із синдромом Коудена. Також доведено роль P13к сигнального шляху та, надто, РКВ у канцерогенезі фолікулярних пухлин. Для НРЩЗ та анапластичного РЩЗ АРЩЗ характерними є генетичні аномалії *p53* [63].

Тоді як в основних видах РЩЗ аномалії генів детально розглянуто, значно менше відомо про генетичні зміни у групі фолікулярних пухлин і, надто, у групі (ФПНПМ). Також не встановлено біологічне значення клітинної атипії та солідного характеру росту у ФПНПМ. Залишається невизначеним співвідношення між ФПНПМ і мінімально інвазійним ФРЩЗ та фолікулярним варіантом ПРЩЗ [206].

Таким чином, діагностичні методи, що застосовуються, не дозволяють отримати повну інформацію про характер змін у ЩЗ [13]. Все це свідчить про необхідність подальшого вдосконалення існуючих і розробки нових

інформативних методів діагностики вузлових уражень ЩЗ із наступним визначенням їх місця в діагностичному алгоритмі.

Отже, ці проблеми відображають обмеженість знань про природу та еволюцію вузлів ЩЗ. Механізми росту нормальних клітин ЩЗ, що призводять до гіперплазії, а потім, ймовірно, аденоми ЩЗ, вивчено недостатньо.

У численних дослідженнях як зарубіжних, так і вітчизняних авторів показано, що ТАПБ з цитологічним дослідженням є найважливішим компонентом комплексного обстеження пацієнтів із вузловим зобом, з високою чутливістю методу (95%) у виявленні злоякісності процесу [91]. Проте в нашій країні ТАПБ, незважаючи на свою сімдесятирічну історію, лише в останнє десятиліття почав застосовуватися як обов'язковий, рутинний тест. Отже, сучасний підхід до проблеми полягає в диференціації не лише характеру процесу у вузлі до операції (доброякісний або злоякісний), але і в можливості визначення морфологічної форми раку і навіть його варіантів (наприклад, фолікулярний варіант папілярного раку або інсулярний варіант фолікулярного раку) за матеріалом аспіратів вузлів ЩЗ. Точність цитологічного діагнозу окрім інших причин істотно залежить від виду ураження і гістологічної форми пухлини, а також багато в чому визначається професіоналізмом лікаря-цитолога. В той же час з'ясування гістологічної форми раку у конкретного хворого на доопераційному етапі дозволяє клініцисту не лише планувати лікувальну тактику, але і в значній мірі прогнозувати перебіг хвороби.

За результатами окремих досліджень, вважається, що одним фактором, який впливає на результати лікування пацієнтів із ПР ЩЗ є визначення його гістологічного варіанту [51]. Метою даної роботи було встановити асоціацію між різними гістологічними варіантами ПР ЩЗ та групами ризику відповідно до AMES (вік, метастази, екстраорганна інвазія, розмір пухлини) системи ризику.

**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 ЩЗ.

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

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено основні тенденції захворюваності та перебігу гістологічних варіантів ПРЩЗ, їх зв'язок із прогностичними чинниками. Вперше визначено клініко-морфологічні прогностичні критерії високого ризику рецидиву, метастазування РЩЗ, інвазії в оточуючі тканини та судини для гістологічних варіантів ПРЩЗ. Доведено високу ефективність у діагностиці гістологічних підтипів ПРЩЗ і доцільність застосування як скринінгового методу ТАПБ із цитологічним аналізом. Вперше доведено, що забарвлені цитологічні препарати ТАПБ вузлів ЩЗ можна використовувати для виділення ДНК і подальшої оцінки наявності мутації *BRAF* 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 пухлин із високим ризиком екстраорганної інвазії та наявності метастазів у лімфовузлах.

**Практична значущість отриманих результатів.** Визначення основних гістологічних підтипів ПРЩЗ дозволяє застосовувати у клінічній практиці диференційований підхід до діагностики та лікування хворих на дану патологію. Урахування встановлених клініко-морфологічних особливостей форм ПРЩЗ, їх зв'язок із патогенетичними чинниками дозволить підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів із РЩЗ. Доведено, що виявлення мутацій *BRAF* можливо на стандартно забарвлених цитологічних препаратах ТАПБ вузлів ЩЗ 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 РЦЗ.

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 УНПЦЕХ, ТЕОіТ, 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 і 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.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались 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 12 наукових праць, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях (2 – одноосібно), у тому числі 1 стаття у закордонному спеціалізованому журналі, 7 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, які займають 2 повні сторінки. 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).

**РОЗДІЛ 1**  
**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ:**  
**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ РАКУ**  
**ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

**1.1. Клініко-морфологічні особливості раку щитоподібної залози**

Пальпаторно вузли ЩЗ виявляються у 4-6% дорослого населення, серед яких лише у 5% визначається рак ЩЗ [76]. Згідно результатів популяційних досліджень, частота раку ЩЗ (РЩЗ) варіює залежно від віку, статі та географічного регіону мешкання досліджуваної популяції і виявляється у 2-10 осіб на 100000 населення [171, 114]; серед жінок РЩЗ виявляється у два рази частіше, ніж серед чоловіків. Проведення скринінгових ультразвукових досліджень ЩЗ дозволяє виявити зміни ехоструктури залози у 26% жінок віком понад 50 років [205]. РЩЗ виникає у будь-якому віці, але найчастіше виявляється у віці від 30 до 50 років. Натомість серед інших пухлин ендокринної системи він трапляється найчастіше [172]. В Україні 2001 року було діагностовано приблизно 2000 випадків раку ЩЗ, а 2007 року – понад 2400. Між 1990 і 1997 роками у нашій країні серед дітей і дорослих спостерігалось 10-разове збільшення захворюваності на РЩЗ [107, 30, 3, 12, 4, 2].

Понад 90% вперше діагностованих РЩЗ припадає на диференційовані пухлини, за яких середній вік на момент встановлення діагнозу складає від 45 до 50 років [92, 31]. Диференційовані РЩЗ мають відносно сприятливий прогноз із 10-річною виживаністю 90-95% (табл. 1.1).

## Клініко-морфологічні особливості раку щитоподібної залози [157]

| Гістологічний тип РЩЗ   | Частота, % | Стать, жін: чол | Вік, роки | Метастази у л/у, % | Віддалені метастази, % | 5-річна виживаність, % |
|-------------------------|------------|-----------------|-----------|--------------------|------------------------|------------------------|
| Папілярний              | 85-90      | 2:1-4:1         | 20-50     | <50                | 5-7                    | >90                    |
| Фолікулярний            | <10        | 2:1-3:1         | 40-60     | <5                 | 20                     | >90                    |
| Низько диференційований | <7         | 0,4:1-2,1:1     | 50-60     | 30-80              | 30-80                  | 50                     |
| Недиференційований      | 2          | 1,5:1           | 60-80     | 40                 | 20-50                  | 1-17                   |
| Медулярний              | 3          | 1:1-1,2:1       | 30-60     | 50                 | 15                     | 80                     |
| Анапластичний           | 1          | 2:1-1,1:1       | 60-80     | 50-80              | 30-80                  | 1-3                    |

Результати досліджень молекулярної генетики дають можливість по-новому вирішувати низку питань канцерогенезу ЩЗ. Так, встановлено, що більшість солітарних вузлів ЩЗ розвиваються з однієї клітини-попередника, яка внаслідок соматичної мутації генів, що відповідають за регуляцію процесів розмноження, набуває здатності до проліферації [85]. Цей процес характеризується порушенням функції генів, що сприймають мітогенетичні сигнали, які забезпечують контроль диференціювання клітин, підтримку стабільності геному, регуляцію старіння, програмовану клітинну смерть, інвазію в оточуючу тканину та метастазування [206].

Встановлено, що на ранніх стадіях розвитку пухлин виявляються порушення метилювання ДНК, що призводить до виникнення генетичних дефектів. За результатами дослідження Vogestein [90], це обумовлює низку послідовно виникаючих змін у клітині, що відображають окремі стадії багатоетапного процесу канцерогенезу.

Проте, залишається невирішеним питанням, чи має пухлинна трансформація вузлів ЩЗ характер лінійної послідовності (нормальна залоза – аденома – диференційований рак – анапластичний рак), чи злоякісна пухлина розвивається з клітини-попередника, минаючи стадію аденоми [89]. Показано, що екзогенні чинники (дефіцит йоду, іонізуюча радіація) відіграють у цьому процесі вирішальну роль, впливаючи на фенотипові та генотипові ознаки клітини. Тому пухлини ЩЗ є унікальною моделлю для вивчення генетичних і молекулярних порушень, а також дослідження кореляції генотипових змін і фенотипу пухлини [206, 88, 1].

Відомо, що мутації *gsp* і гена, що кодує рецептор тиреотропного гормону (ТТГр), асоціюються з доброякісними гіперфункціонуючими вузлами ЩЗ і аденомами [93]. Онкогенні зміни тирозинкіназних рецепторів RET/PTC, TRK і BRAF-мутації є характерними ознаками папілярного РЩЗ (ПРЩЗ), тоді як мутації онкогена RAS і PPAR/PAX8 є типовими для фолікулярного РЩЗ (ФРЩЗ) [72]. Для низько диференційованого та анапластичного РЩЗ (АРЩЗ) характерні мутації *p53* [87].

Таким чином, наведена схема пухлинного росту у ЩЗ ґрунтується на сучасних даних молекулярної генетики, не є закінченою і вимагає додаткових пояснень. Тобто існуючі уявлення про природу злоякісних пухлин можуть служити орієнтиром для проведення у майбутньому патоморфологічних і клінічних досліджень.

На разі серед різних аспектів проблеми РЩЗ набуває особливого значення вивчення фізіологічних механізмів контролю процесу проліферації клітин залози, а також ролі ключових генів у процесах її канцерогенезу. Заслужовують на увагу і механізми порушень внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів і контролю поділу фолікулярних клітин, які призводять до формування того або іншого фенотипу пухлини [202]. Ця модель канцерогенезу ЩЗ ґрунтується на даних, які демонструють, що механізми пухлинної прогресії у ЩЗ детерміновано природою

первинних онтогенетичних дефектів [85]. Онкогени, чинники росту, гени, які контролюють апоптоз, і гени-супресори модулюють ріст тиреоцита шляхом активації багатьох внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [41].

Досягнення молекулярної біології дозволяють не лише отримувати інформацію про можливі механізми канцерогенезу, але й розробляти ефективні заходи профілактики злоякісної трансформації пухлин ЩЗ, їх діагностики та лікування.

Так, відомо, що для ПРЩЗ характерні такі генетичні зміни, як TRK-транслокація, RAS-мутація, BRAF-мутація, p53-мутація. Транслокація гена TRK виявляється у 10% випадків ПРЩЗ [47], RAS-мутація – менше, ніж у 10% [133], BRAF-мутація – більше, ніж у 70% випадків [124].

У 20-50% ФРЩЗ виявляється мутація генів RAS. Найчастіше такі мутації активовано в кодонах 61H- і N-RAS. RAS-мутація та PPAR $\gamma$ -перебудова визначають різні шляхи канцерогенезу ФРЩЗ.

Встановлено, що прогресії диференційованого ФРЩЗ у низько диференційований сприяє пошкодження генів p53, PTEN,  $\beta$ -катехін-генів. Мутація гена p53 визначається у багатьох раках [87.]. Мутація p53 частіше виявляється в анапластичному РЩЗ і рідко – у ПРЩЗ і ФРЩЗ [87]. Цей факт підтверджує припущення про важливу роль p53-мутації у прогресії диференційованого РЩЗ в анапластичний.

Показано, що ризик виникнення РЩЗ збільшується під дією радіаційного опромінення [124], проте це не впливає на прогноз та агресивність пухлини. Опромінення у дитячому віці асоціюється з більшим ризиком папілярного раку щитоподібної залози. Після Чорнобильської катастрофи захворюваність на РЩЗ серед дітей збільшилася більше, ніж у 100 разів у Білорусі та в Україні [124].

Частота спадкового РЩЗ варіює від 2,5% до 6,3% [121]. Близько 6% папілярних раків щитоподібної залози мають спадковий характер [87]. Визначено ген, гомолог фосфатази та тензину у 10-й хромосомі (PTEN), статеву мутацію, що

має місце у 80% пацієнтів із синдромом Коудена (синдром множинних гамарт) [134]. Синдром Коудена частіше асоціюється з фолікулярним раком щитоподібної залози і рідко – з папілярним [205]. Також показано більшу захворюваність на ПРЩЗ серед пацієнтів зі спадковим аденоматозним поліпозом [98].

### **1.1.1. Патогістологічні варіанти папілярного раку щитоподібної залози.**

Папілярний рак ЩЗ – це злоякісна епітеліальна пухлина з ознаками фолікулярно-клітинної диференціації та характерними ядерними змінами [205].

Патогістологічний діагноз ПРЩЗ ґрунтується на характерних ядерних ознаках, що мають бути присутніми у пухлині у певному співвідношенні [36]. Під час патогістологічного дослідження призматичного та циліндричного фолікулярного епітелію, що вкриває сосочки або вистилає фолікули, виявляються характерні ядерні ознаки: ядра гіпохромні, збільшені, нагадують «годинникові скельця», хроматин щільний, грубозернистий, визначаються перихроматинові просвітлення, внутрішньоядерні включення, борозни та вирізки.

Більшість папілярних карцином представлено типовим, або класичним варіантом і близько 25% - іншими гістологічними підтипами ПРЩЗ [36]. Найбільш значущими є такі: папілярна мікрокарцинома, фолікулярний варіант, дифузно-склерозуючий варіант, онкоцитарний варіант (ПР із клітин Гюртля, ПР із Б-клітин], висококлітинний і колоноклітинний варіанти.

Згідно з класифікацією ВООЗ папілярна мікрокарцинома ЩЗ - це ПРЩЗ із діаметром менше від 1 см. Цей варіант ПР найчастіше виявляється під час патогістологічного дослідження ЩЗ із приводу інших захворювань і у ході аутопсій. Частота даної патології коливається від 1% до 22% [135]. Папілярна мікрокарцинома має дуже низький потенціал злоякісності, у переважній більшості випадків клінічно не проявляється та характеризується сприятливим прогнозом, проте у 14-50% випадків дає метастази у регіонарні лімфатичні вузли та, вкрай

рідко, віддалені метастази у легені [140].

Фолікулярний варіант ПРЩЗ найчастіший після класичного; його частота складає близько 23%. За цього варіанту пухлина має фолікулярну будову; щонайменше у 50% ядер є характерні для ПРЩЗ ознаки [205]. Біологічна поведінка цього варіанту схожа на таку класичного ПР і відрізняється більшою частотою метастазів у лімфатичних вузлах і багатофокусного росту [203]. Окрім звичайного фолікулярного варіанта, описані ще 2 його підтипи. Макрофолікулярний варіант ПР, менш агресивний [189], і дифузний фолікулярний варіант, агресивніший за звичайний фолікулярний варіант папілярного раку [73]. Дифузний фолікулярний варіант виявляється головним чином у молодих жінок, із високою частотою віддаленого метастазування у легені та кістки [72].

Дифузно-склерозуючий варіант ПРЩЗ у переважній більшості випадків трапляється у молодих пацієнтів (18-21 років) і характеризується дифузним ураженням однієї або обох часток залози, розвитком щільного склерозу, рясними псамомними тільцями, типовими для папілярного раку елементами, осередками плоскоклітинної метаплазії та неоднорідною лімфоїдною інфільтрацією [165]. Метастази як у шийних лімфатичних вузлах, так і у легенях, за цього варіанту трапляються набагато частіше від класичного [71].

Онкоцитарний варіант ПРЩЗ має папілярну будову та складається переважно або цілком з оксифільних клітин (клітин Гюртля), які зазвичай не мають характерних ядерних ознак ПРЩЗ [205]. За даними одних авторів, цей варіант як за морфологією, так і за біологічною поведінкою схожий до класичного ПРЩЗ [132], інші дослідники вважають, що він агресивніший і має гірший прогноз [148].

До висооклітинного варіанту ПР відносять пухлини, у яких щонайменше 30% клітин мають довжину, у два рази більшу від ширини, базально розташовані ядра та, дуже часто, оксифільну цитоплазму. Цей варіант складає близько 1-10% усіх папілярних карцином, частіше виявляється у пацієнтів старшого віку [42],

асоціюється з більшою агресивністю [165], високою частотою рецидивів і високим рівнем смертності [186].

Колоноклітинний варіант характеризується змішаною папілярною, фолікулярною або солідною будовою з високими неопластичними клітинами, що мають виражену стратифікацію ядер. Ядра гіперхромні, витягнуті або овальні. Цей варіант має дуже агресивний перебіг і високий рівень смертності [140].

Фолікулярний рак – злоякісна епітеліальна пухлина ЩЗ з ознаками фолікулярно-клітинної диференціації та без характерних ядерних ознак ПРЩЗ [205]. Морфологія фолікулярного раку є досить різноманітною й може бути представлена як добре сформованими фолікулами, що містять колоїд, так і солідними структурами [178]. Зазвичай ФР має мікрфолікулярну або трабекулярну будову. ФР класифікується за ступенем інвазійності, що має важливе прогностичне значення: ФР із мінімальною інвазією (інвазія капсули), з широкою інвазією (інвазія у навколишню тканину залози) та ангіоінвазійний (інвазія судин) [165]. Ризик місцевого розповсюдження або віддалених метастазів вищий у випадках судинної інвазії. Метастази у лімфатичних вузлах не є типовими для ФРЩЗ. Віддалені метастази трапляються не дуже часто за мінімально інвазійних форм, а за широко інвазійних ФР вони є розповсюдженим явищем. Кістки та легені – найчастіша локалізація віддаленого метастазування ФР [149]. Онкоцитарний і світлоклітинний варіанти є основними гістологічними варіантами ФР. Онкоцитарний варіант складає 3-4% злоякісних пухлин ЩЗ. Деякі дослідники припускають, що значну роль у розвитку таких пухлин відіграють мітохондріальні аномалії.

Низькодиференційований рак (НДР) – злоякісні пухлини ЩЗ з обмеженими ознаками фолікулярно-клітинної диференціації, за агресивністю посідають проміжне місце між диференційованими та анапластичною формами раку ЩЗ [205].

До цього класу включають також солідний, інсулярний, трабекулярний

варіанти ФР і низько диференційований ПР. Вважають, що такі пухлини походять з існуючих диференційованих ФР і ПР, але можуть розвиватися “*de novo*”. П’ятирічна виживаність (менше від 50%) значно нижча для НДР, ніж для диференційованих ПР і ФР щитоподібної залози [149]..

Медулярний рак (МР) – злоякісна пухлина з ознаками С-клітинної диференціації. Гістологічний розподіл МРЩЗ не змінювався у класифікаціях ВООЗ пухлин ЩЗ протягом 1988-2004 рр [205]. Ця категорія й досі ще включає класичні форми та варіанти: папілярний, фолікулярний, веретенноклітинний, онкоцитарний. Імуногістохімічне виявлення хромограніну, кальцитоніну та раково-ембріонального антигену допомагає встановити гістологічний діагноз у випадках нетипових варіантів МР [152]. За допомогою молекулярно-генетичного типування у спорадичних формах визначають втрату гетерозиготності у хромосомах 1, 3, 11, 13, 17 або 22. Соматична мутація RET M918T виявляється у 20-80% випадків [157].

Спадкові форми МР включають родинну форму МР і МР, асоційований із синдромами МЕН-2а та МЕН-2b. Такі форми МР виникають внаслідок множинних мутацій у статевих хромосомах у RET-гені. Для спадкових МР характерна попередня двобічна С-клітинна гіперплазія. Прогноз МР залежить від віку пацієнта та розміру пухлини, а також від характеру пухлини (спорадичний або спадковий). Скринінг родин зі спадковими формами дозволяє визначити діагноз і тактику лікування на ранніх стадіях розвитку захворювання [165].

Анапластичний рак (АР) – найбільш агресивна форма раку ЩЗ із відсутністю ознак диференціювання клітин фолікулярного епітелію – складає 1-5% усіх РЩЗ. Для таких пухлин характерний стрімкий, інфільтративний тип росту з ураженням оточуючих органів і судин, а також нечутливість до існуючих методів лікування [46].

### **1.1.2. Стадії раку щитоподібної залози.** Існує декілька прогностичних

систем стадіювання раку ЩЗ. Ці системи враховують різні клініко-морфологічні характеристики. Головним параметром, що визначає прогноз і враховується у кожній із систем стадіювання, є вік пацієнта. Наразі загальновизнано систему TNM, розроблену Міжнародним об'єднанням проти раку (International Union Against Cancer), що враховує розмір і характер росту пухлини, наявність регіонарних і віддалених метастазів [113] (табл. 1.2, 1.3).

Таблиця 1.2

### Стадії РЩЗ за класифікацією TNM

| Стадія | Вік до 45 років                                  | Вік 45 років і більше                                                                           |
|--------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | T <sub>1-4</sub> N <sub>0,1</sub> M <sub>0</sub> | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>                                                    |
| II     | T <sub>1-4</sub> N <sub>0,1</sub> M <sub>1</sub> | T <sub>2-3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>                                                  |
| III    |                                                  | T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> або T <sub>1-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> |
| IV     |                                                  | T <sub>1-4</sub> N <sub>0,1</sub> M <sub>1</sub>                                                |

Таблиця 1.3

### Класифікація пухлин щитоподібної залози відповідно до TNM (2007)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T: первинна пухлина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N: регіонарні лімфатичні вузли                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Пухлини з багатофокусним ростом (m)<br>Діаметр найбільшого вузла визначає стадію                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Центральна ділянка, латеральні шийні та верхні медіастинальні лімфатичні вузли                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| T <sub>x</sub> : – первинну пухлину визначити неможливо<br>T <sub>0</sub> : – немає даних за первинну пухлину<br>T <sub>1</sub> : – пухлина ≤ см, обмежена залозою<br>T <sub>2</sub> : – пухлина 2-4 см, обмежена залозою<br>T <sub>3</sub> : – пухлина >4 см, обмежена залозою, або будь-яка пухлина з мінімальним екстраорганичним розповсюдженням<br>T <sub>4a</sub> : – пухлина будь-яких розмірів, що виходить за межі капсули залози й проростає м'які тканини, гортань, трахею, стравохід або поворотний нерв.<br>– анапластичний рак в межах залози, | N <sub>x</sub> : – регіонарні лімфатичні вузли визначити неможливо<br>N <sub>0</sub> : – немає регіональних лімфатичних вузлів<br>N <sub>1</sub> : – метастази у регіонарних лімфатичних вузлах<br>N <sub>1a</sub> : – метастази у лімфатичних вузлах VI рівня (претрахеальні, паратрахеальні та ларингеальні)<br>N <sub>1b</sub> : – метастази в унілатеральних, білатеральних або контрлатеральних шийних чи верхніх медіастинальних |

|                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| хірургічно резектабельний<br>T <sub>4b</sub> : – пухлина, що проростає<br>превертебральну<br>фасцію або обростає сонну артерію чи<br>судини середостіння | лімфатичних вузлах                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                          | M: віддалені метастази                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                          | M <sub>x</sub> : – віддалені метастази визначити<br>неможливо<br>M <sub>0</sub> : – немає віддалених метастазів<br>M <sub>1</sub> : – є віддалені метастази |

Рівень 5-річної виживаності хворих на РЩЗ залежно від стадії хвороби за класифікацією TNM наведено у табл. 1.4.

Таблиця 1.4.

#### 5-річна виживаність хворих на РЩЗ за TNM

| Стадія хвороби | Папілярний рак | Фолікулярний рак | Медулярний рак |
|----------------|----------------|------------------|----------------|
| I              | 100%           | 100%             | 100%           |
| II             | 100%           | 100%             | 97%            |
| III            | 96%            | 79%              | 78%            |
| IV             | 45%            | 47%              | 24%            |

Анапластичний рак зараховується одразу до IV стадії, і 5-річна виживаність за даної патології складає близько 1-9%.

Прогностична система стадіювання РЩЗ AGES, розроблена клінікою Мейо, враховує вік пацієнта (age), ступінь пухлини (grade), екстраорганну інвазію пухлини (extent) та її розмір (size) [115]. За результатами дослідження 860 пацієнтів запропоновано розрахункову формулу прогностичного балу для кожного пацієнта.

Прогностичний бал (ПБ) = 0,05 × вік у роках (якщо вік 40 років і більше) або на 0 (якщо вік до 40 років) +  
+ 1 (якщо ступінь 2) або 3 (якщо ступінь 3 або 4)  
+ 1 (якщо є екстраорганна інвазія)

+ 3 (якщо є віддалене розповсюдження)

+  $0,2 \times$  розмір пухлини (максимальний діаметр у сантиметрах).

Рівень 20-річної виживаності залежно від прогностичного балу складає: 99% (група 1) – ПБ  $\leq 3,99$ ; 80% (група 2) – ПБ 4-4,99; 67% (група 3) – ПБ 5-5,99 і 13% (група 4) – ПБ  $\geq 6$ .

Прогностична система MACIS враховує наявність метастазів (metastasis), вік пацієнта (age), завершеність резекції (completeness of resection), інвазію (invasion) і розмір пухлини (size) [146]. За результатами спостереження 1779 пацієнтів із РЦЗ прогностичний індекс (ПІ) за системою MACIS складає 3,1 (якщо вік до 40 років) або  $0,08 \times$  вік у роках (якщо вік  $\geq 40$  років) +

+  $0,3 \times$  розмір пухлини (максимальний діаметр у см)

+ 1 (якщо була неповна резекція)

+1 (якщо наявні ознаки екстраорганної інвазії)

+ 3 (якщо наявні віддалені метастази).

Рівень 20-річної виживаності залежно від ПІ за MACIS складає: 99% – ПІ  $< 6$ ; 89% – ПІ 6-6,99; 56% – ПІ 7-7,99 і 24% – ПІ  $\geq 8$ .

Класифікація AMES ґрунтується на врахуванні віку пацієнта (age), наявності віддалених метастазів (metastasis), розміру пухлини (size) [51]. За даною класифікацією на підставі результатів спостереження 821 пацієнта, виділяють дві групи ризику:

Група низького ризику:

А. Всі молоді пацієнти без віддалених метастазів (чоловіки до 41 року, жінки до 51 року).

В. Всі пацієнти з 1) внутрішньозалозистою пухлиною; 2) з первинною пухлиною  $< 5$  см у діаметрі та 3) без віддалених метастазів.

Група високого ризику:

А. Всі пацієнти з віддаленими метастазами.

В. Всі літні пацієнти з 1) екстраорганною інвазією та 2) первинною пухлиною діаметром 5 см і більше.

Рівень 20-річної виживаності складає 99% для групи низького ризику та 61% – для групи високого ризику.

Прогностична система DAMES враховує ті ж параметри, що й AMES, а також плідність ДНК [32]; SAG – стать (sex), вік (age) і ступінь пухлини (grade) [36]. За результатами 15-річного спостереження 263 пацієнтів, за класифікацією SAG прогностичний бал складає 0 (якщо стать жіноча) або 1 (якщо стать чоловіча) +

+ 0 (<70 років) або 1 (≥70 років)

+ 0 (гістологічний рівень 1) або 1 (гістологічний рівень 2).

Гістологічний рівень пухлини визначається за наявністю або відсутністю трьох мікроскопічних характерних ознак: судинної інвазії (vascular invasion), вираженої ядерної атипії (marked nuclear atypia) та некрозу пухлини (tumor necrosis), так звані VAN-ознаки. Рівень 1 (низький рівень) встановлюється за відсутності жодної ознаки; рівень 2 – за наявності будь-якої з цих ознак. Рівень 15-річної виживаності хворих на РЩЗ за системою SAG складає [36]: ПБ 0 – 98,3% (SAG I), ПБ 1 – 88% (SAG II) і ПБ 2-3 – 39% (SAG III).

## 1.2. Методи діагностики тиреоїдного раку

Тонкоголкува аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) є найбільш ефективним методом дослідження вузлів ЩЗ. При застосуванні ТАПБ кількість операцій на ЩЗ зменшується на 50%, а відсоток оперативних втручань з приводу РЩЗ значно зростає. Цитологічне дослідження аспіратів вузлів розглядається в цих випадках як ефективний метод скринінгу серед тих, що підлягають хірургічному лікуванню. Метод простий у виконанні, не потребує багато часу і легко переноситься хворими. Вірогідність діагнозу папілярного, анапластичного або медулярного

раку ЩЗ становить вище 90% [31]. Однак, основну проблему в цитологічній діагностиці вузлів ЩЗ складає група сумнівних діагнозів. До неї відносять випадки із цитологічними ознаками атипії, що нагадують “фолікулярні неоплазії” [99]. Цей діагноз встановлюється на основі цитологічних досліджень, коли в епітеліальних клітинах, що розміщені у вигляді мікрофолікулярних структур, присутні або відсутні атипія ядер та їх мітотична активність. У подібних випадках морфологічні характеристики аденом і карцином ідентичні, і така тотожність ускладнює цитологічний аналіз і призводить до діагностичних помилок: хибно–позитивних та хибно–негативних результатів. Як наслідок, хибно–позитивні діагнози можуть бути причиною невинувато широких оперативних втручань з приводу доброякісних новоутворень ЩЗ, а при хибно–негативних результатах зберігається ризик пропустити рак і, як наслідок, надати неадекватну допомогу хворим [42]. З метою підвищення ефективності діагностики раку взагалі і РЩЗ зокрема за останні роки розроблена значна кількість нових методів, в основі яких лежить визначення біохімічних особливостей доброякісних та злоякісних пухлин. Як “маркери злоякісності” використані речовини, які дають можливість встановити характер структурно-функціональних змін в тканині в процесі її пухлинної трансформації.

Останніми роками досягнуто певних успіхів у дослідженні хромосомних порушень, але їх роль у діагностиці РЩЗ залишається обмеженою. BRAF мутації є типовими для ПРЩЗ, а саме для агресивних його форм, тому визначення BRAF-мутацій у ході ТАПБ може сприяти ранній діагностиці та вибору адекватної тактики лікування [48]. Визначення PAX8–PPAR $\gamma$  транслокації у 75% ФР та її відсутність у ПР і фолікулярних аденомах [144] припускає можливість використання цього методу з діагностичною метою, проте за результатами нещодавніх досліджень [82] таку транслокацію виявлено у 13% фолікулярних аденом, що знижує діагностичне значення цього маркера.

За даними останніх імунногістохімічних досліджень, проведених на

аспіратах ТАПБ, отримана позитивна реакція ТПО з клітинами більшості доброякісних пухлин ЩЗ, у випадках злоякісних пухлин вона складає менше 80%. Встановлено, що чутливість даного дослідження для діагностики раку складає 100%, а специфічність – 90% [64].

Оцінювалась також і ефективність застосування МоАт 47 для діагностики фолікулярних захворювань ЩЗ. Так, при дослідженні 109 фолікулярних пухлин залози чутливість імуногістохімічного дослідження ТПО для раку складала 100%, а специфічність – 68% [65].

За даними літератури, дослідження молекулярних змін у пухлинах ЩЗ показали, що вже на ранніх стадіях росту пухлини визначаються зміни у експресії тиреоїдної пероксидази [43]. Під час імуногістохімічного дослідження ТПО МоАт 47 здатні маркувати нормальні клітини ЩЗ та клітини доброякісних пухлин, однак, вони втрачають здатність реагувати із клітинами злоякісних пухлин залози. Також показано, що зменшення імунореактивності ТПО до МоАт 47 корелює із ростом проліферативної активності та появою морфологічних ознак атиpii клітин [120].

Таким чином, можна вважати, що застосування МоАт 47 проти ТПО під час ТАПБ є досить ефективним сучасним методом дослідження РЩЗ і дає можливість значно підвищити діагностичну цінність цитологічного дослідження вузлів ЩЗ [65].

Оцінювалась також ефективність застосування МоАт 47 для діагностики фолікулярних захворювань ЩЗ. Так, у дослідженні 109 фолікулярних пухлин залози чутливість імуногістохімічного дослідження ТПО для раку складала 100%, а специфічність – 68% [139].

Результати дослідження дипептидил-амінопептидази IV (ДАП IV) показали, що ДАП IV бере участь в онкогенезі ЩЗ, а цитохімічне визначення його можна розглядати як маркер злоякісності [39]. Цю точку зору підтвердили результати вибіркового застосування моноклональних антитіл до ДАП IV на парафінових

зрізах РЩЗ [79]. Чутливість ДАП IV для діагностики РЩЗ під час ТАПБ була нижче від отриманої у ході імуноцитохімічного дослідження з МоАт 47, але специфічність його виявилася більшою за 90% [193, 200, 74].

Серед нетиреоїдних специфічних маркерів галектин-3 було визначено перспективним маркером. Галектини – це глікопротеїни, залучені до процесів клітинної адгезії, росту та апоптозу. Галектин-3 вважався маркером із високим діагностичним потенціалом для виявлення фолікулярного раку [43, 95], але пізніше експресію галектину-3 також була виявлено у доброякісних пухлинах ЩЗ [109]. Іншими імуногістохімічними маркерами є НМВЕ-1 [103, 201], цитокератин-19 [200], а також маркери теломеразної активності. Під час імуноцитохімічного дослідження аспіратів пункцій вузлів ЩЗ активність теломерази виявлено у 14-38% фолікулярних аденом та у 75% ФРЩЗ [188], що значно нижче порівняно з ТПО та галектином-3.

Введення нових методів у молекулярну біологію відкрило нові перспективи визначення молекулярних маркерів для діагностики РЩЗ [108, 104]. У результаті останніх досліджень експресії матриць с-ДНК визначено імуногістохімічні маркери, що дозволяють встановити характер пухлини ЩЗ. До таких маркерів відносять галектин-3, фібронектин-1 і CITED-1, експресію яких підвищено у ПРЩЗ [96].

Впровадження методу тканинної мікроматриці (ТММ) полегшує всебічний аналіз експресії тисяч генів на білковому рівні у даній тканині. Максимальна стандартизація цієї процедури є головною перевагою методів ТММ, тому що всі зразки розміщуються на одному скельці та обробляються в абсолютно однакових умовах. Більшість методів ТММ використовувались для виявлення молекулярних змін та їх зв'язків із пухлинною прогресією та/або прогнозом [195].

### 1.3. Основні підходи у лікуванні раку щитоподібної залози

**1.3.1 Хірургічне лікування раку щитоподібної залози.** Основним методом лікування РЩЗ є первинне хірургічне втручання. Принципово важливими є питання розробки показань до операції, вибору її методики та обсягу. Завдяки розвитку хірургії, прогресу технічних можливостей підвищився онкологічний радикалізм оперативних втручань, зменшилася частота хірургічних ускладнень [166, 116].

Не дивлячись на досягнення сучасної медицини продовжуються суперечки щодо оптимального обсягу оперативного втручання за РЩЗ у пацієнтів групи низького ризику, адже відомо, що ризик післяопераційних ускладнень збільшується зі збільшенням хірургічного радикалізму. Типовими серйозними ускладненнями втручань на ЩЗ є параліч поворотного гортанного нерва та сталий гіпаратиреоз, частота яких складає у середньому 3% і 2,6% відповідно [199].

Тактика хірургічного лікування первинного раку ЩЗ має низку дискусійних положень. Доведено, що летальність від РЩЗ залежить від поширення пухлинного процесу, його морфологічного типу, віку хворих та онкологічної адекватності хірургічного втручання [165]. Чимало хірургів відстоюють доцільність проведення органозберігаючої операції за диференційованих форм раку ЩЗ, бо це зменшує кількість хірургічних ускладнень і не впливає на виживання хворих [178, 21]. Є повідомлення, що після тотальної екстрафасціальної тиреоїдектомії проблеми з компенсацією гіпотиреозу сягають 24-30% [12, 57]. З огляду на це більшість хірургів країн СНД останніми роками відстоюють доцільність виконання гемітиреоїдектомії або субтотальної резекції ЩЗ із наступною променевою та гормональною терапією [14, 17, 18]. Натомість через значну частоту рецидивів після органозберігаючих операцій у випадках раку ЩЗ значно збільшилася кількість прихильників тиреоїдектомії [6, 16, 9]. На думку деяких авторів, тотальна тиреоїдектомія є оптимальним обсягом хірургічного лікування навіть для

мікрокарцином, надто за наявності багатофокусного росту [131].

Причиною таких розбіжностей у підходах до лікування є переважно сприятливий перебіг хвороби у більшості пацієнтів із диференційованим раком ЩЗ. Наразі більшість хірургів підтримую індивідуальну тактику добору обсягу оперативного втручання [23, 129, 199, 165]. Критеріями визначення обсягу операції є розміри, морфологічна форма, характер і темп росту карциноми, наявність регіонарних метастазів, вік хворого, ознаки інвазії у сусідні органи [181].

Особливістю біологічної поведінки ПРЩЗ є його схильність метастазувати у регіонарні лімфатичні вузли (РЛВ). Макроскопічно на момент діагностики очевидні метастази у лімфатичних вузлах (ЛВ) виявляються у 30-40% випадків ПРЩЗ [5], тоді як мікроскопічне ураження ЛВ відзначається у 80-90% випадків [120]. Наявність метастазів у РЛВ асоціюється з високою частотою рецидиву захворювання [128, 92], проте не впливає на рівень смертності у пацієнтів віком до 45 років. Для пацієнтів віком 45 років і більше наявність метастазів у РЛВ супроводжується високими частотою рецидивів і рівнем смертності [128].

Порівняно зі злоякісними пухлинами іншої локалізації частота віддалених метастазів ПРЩЗ значно менша і за результатами різних досліджень складає 4-14% [107]. Описано випадки метастазування ПР у легені, кості, печінку та мозок. Найчастіше виявляються легеневі метастази – у 70-80% випадків. Зазвичай цей процес проявляється дрібновузловим ураженням легень і може не супроводжуватися метастазами у РЛВ [92]. Пацієнти з легеневими метастазами ПРЩЗ здатні зберігати відносно нормальну фізичну активність протягом 10-30 років. Проте з часом у них розвивається обструктивна або рестриктивна легенева недостатність. Кісткові метастази за частотою посідають друге місце після легень і складають від 0,7% до 2% випадків віддалених метастазів ПРЩЗ [122]. Локалізація метастазів у кістках має важливе прогностичне значення: їх наявність у довгих трубчастих кістках асоційовано з гіршим прогнозом, ніж у черепі та

інших пласких кістках [173]. Наявність метастазів у кістках значно знижує рівень виживаності, бо кісткові метастази мають слабку здатність до захоплення радіоактивного йоду.

На разі визначено основні чинники несприятливого прогнозу за ПРЩЗ (розмір пухлини, наявність екстра органної інвазії, багатофокусний ріст, вік пацієнта, гістологічний тип будови пухлини, наявність метастазів у регіонарні лімфовузли). Розміри пухлини ПР коливаються у широких межах. Збільшення розміру пухлини є визнаним чинником несприятливого прогнозу: метастази у ЛВ частіше виявляються у пацієнтів із пухлинами великих розмірів (понад 1 см у діаметрі) [36, 100].

За результатами різних досліджень екстраорганна інвазія у м'які тканини шийї виявляється у 10-34% випадків [142]. Екстраорганне розповсюдження пухлини може відбуватися вздовж фасціальних листків і периневральних просторів, у скелетні м'язи та жирову клітковину, а також у гортань, трахею, стравохід і [36]. Випадки ПР з ознаками екстраорганної інвазії частіше асоціюються з розвитком післяопераційних метастазів у ЛВ шийї, місцевого рецидиву, віддалених метастазів і підвищенням рівня смертності [146].

Багатофокусний ріст за ПР виявляється у 20- 80% випадків, частіше визначається у дітей [174] і поєднується з метастазуванням у ЛВ шийї та легені з відповідним зниженням рівня виживаності [142].

Зазвичай пік захворюваності на ПР припадає на 3-4-у декаду життя [146]. Метастази у ЛВ частіше виявляються серед пацієнтів молодого віку. Для останніх характерна наявність первинної пухлини малих розмірів із розповсюдженими регіонарними метастазами, але навіть за наявності ознак екстраорганної інвазії рівень їх виживаності високий. Пухлини ПР великих розмірів частіше виявляються у пацієнтів віком 45 років і більше. Для таких випадків характерні значний інфільтративний характер росту та велика кількість метастазів у РЛВ [60]. У дорослих пацієнтів частіше визначаються ознаки судинної та екстраорганної

інвазії, що безпосередньо пов'язано з високим ризиком метастазування. Також було доведено, що пухлини великих розмірів, віддалені метастази та низько диференційовані форми РЩЗ виявляються переважно після 40 років [149].

Фолікулярний варіант ПРЩЗ є найчастішим підтипом після класичного, його частота складає близько 23% усіх форм ПР [206]. За біологічним типом поведінки даний тип пухлин схожий до класичного варіанту ПРЩЗ, проте частота метастазів у РЛВ і багатофокусність у таких випадках значно вищі [142, 169]. Дифузно-склерозуючий варіант у більшості випадків виявляється у молодих пацієнтів (18-21 рік) [141]. Для такої форми ПР метастази як у РЛВ, так і в легенях виявляються значно частіше, ніж за класичного варіанту [52]. Висококлітинний варіант складає близько 1-10% усіх ПР і частіше виявляється у пацієнтів старшого віку [105]. Даний варіант ПР асоціюється з високою агресивністю (судинна інвазія, регіональні та віддалені метастази), а також із високими частотою рецидивів і рівнем смертності. Для колоноклітинного варіанту ПР характерний дуже агресивний перебіг із високою частотою розповсюджених метастазів у РЛВ, віддалених метастазів, а також смертельних наслідків [94].

За результатами більшості досліджень, ураження лімфатичних вузлів за папілярного РЩЗ асоціюється зі значно більшим ризиком розвитку як локального і регіонарного рецидиву, так і віддалених метастазів [128]. Невизначеним лишається вплив наявності метастазів у ЛВ на виживаність, бо завжди присутні інші прогностичні чинники. Втім показано, що ризик смерті від раку підвищує наявність розповсюдженого ураження ЛВ (понад 2 рівнів), двобічного ураження, ураження ЛВ середостіння, метастазів у ЛВ при пухлині з ознаками екстраорганної інвазії або у людей похилого віку [128].

Наразі існують такі види дисекцій ЛВ ший: 1) за обсягом – радикальна модифікована (іпсилатеральне видалення ЛВ II-V рівнів зі збереженням груднино-ключице-сосцеподібного м'яза, додаткового нерва та яремної вени), селективна (видалення іпсилатеральних бічних ЛВ I-II рівнів) і центральна (видалення ЛВ VI

рівня); 2) за спрямованістю – профілактична й терапевтична. До цього часу існують розбіжності у поглядах на обсяг дисекції та доцільність її проведення у деяких випадках. Згідно з останнім Європейським консенсусом щодо ведення хворих на диференційований рак ЩЗ виконання профілактичної центральної дисекції лишається суперечливим питанням, а проведення латеральної дисекції будь-якого типу (модифікованої, селективної) виправдано лише у випадку виявлення метастазів у ЛВ перед або під час операції. Американський консенсус щодо ведення хворих на диференційований рак ЩЗ наполегливо рекомендує проведення профілактичної центральної дисекції при хірургічному лікуванні ПР.

За наявності ЛВ, що пальпуються, метастатичних або підозрілих на наявність метастазу за даними УЗД і/або ТАПБ деякі автори рекомендують проводити селективну дисекцію уражених вузлів [147], а інші – модифіковану дисекцію ший [173].

**1.3.2. Радіойодтерапія за раку щитоподібної залози.** Після первинного хірургічного втручання з приводу диференційованих РЩЗ фолікулярного походження проводять абляцію радіоактивним йодом. Терапія радіоактивним йодом зменшує частоту локального рецидиву, поліпшує виживаність та підвищує специфічність визначення сироваткового тиреоглобуліну та скінтиграфії всього тіла як маркерів персистуючої або рецидивної пухлини [128]. Використання великих доз радіоактивного йоду дозволяє проводити післяабляційне сканування для виявлення персистуючої карциноми, а також знищити приховані мікроскопічні карциноми, зменшуючи таким чином ризик розвитку рецидиву [180, 193].

Показано, що ефект абляції радіоактивним йодом для попередження рецидиву або смерті був сумнівним Sawka A.M. [59]. Позитивний ефект було виявлено лише для пацієнтів групи високого ризику та з нерадикально проведеним оперативним втручанням [127]. Крім того, виникли сумніви щодо

безпеки рутинної абляції радіоактивним йодом після встановлення ймовірності зв'язку між підвищенням частоти нетиреоїдних злоякісних утворень і застосуванням радіоактивного йоду [176]. Це привело до більш обережного ставлення до абляції радіоактивним йодом [157]. Як наслідок, на даний момент існує консенсус про ефективність абляції радіоактивним йодом у пацієнтів з (1) пухлинами на стадії T2-4; (2) із залишковою тканиною ЩЗ та (3) метастазами [196].

Ефективність терапії радіоактивним йодом залежить від його кількості, що захоплюється залишковою тканиною ЩЗ або пухлини (ефективної дози) [156]. На величину дози негативно впливають знижене захоплення та коротше ефективне напівжиття радіоактивного йоду в пухлинній тканині ЩЗ порівняно з нормальною [83]. Підвищити захоплення радіоактивного йоду дозволяє штучне створення високого рівня тиреотропного гормону як шляхом відміни замісної терапії гормонами ЩЗ, так і призначенням рекомбінантного людського тиреотропного гормону [78]. Іншим методом підвищення ефективної дози радіоактивного йоду є вичерпання фонду неорганічного йоду плазми перед радіойодтерапією. Низька концентрація йоду плазми, досягнута шляхом обмеження споживання йоду при дієті з низьким його вмістом, збільшує експресію Na-I переносника, що приведе до підвищення специфічної активності радіоактивного йоду [78].

**1.3.3 Післяопераційний моніторинг хворих на диференційований рак щитоподібної залози.** Основною задачею післяопераційного ведення хворих на РЩЗ є виявлення та попередження персистенції або рецидиву захворювання. Рецидиви зазвичай виявляються протягом перших років після операції, але можуть проявитися й пізніше, навіть понад 15 років після первинного лікування. Найбільш важливими інструментами у протоколах поопераційного ведення хворих є визначення сироваткового рівня тиреоглобуліну, діагностичне сканування всього тіла з радіоактивним йодом та УЗД шиї.

Тиреоглобулін (ТГ) – це глікопротеїн, що виробляється лише нормальними фолікулярними клітинами ЩЗ. Він не повинен визначатись у пацієнтів, яким було проведено тотальну абляцію ЩЗ. Присутність тиреоглобуліну у таких осіб є ознакою персистенції та/або рецидиву захворювання. На інтерпретацію результатів визначення сироваткового тиреоглобуліну впливає тип аналізу (радіоімунний або імунометричний) [184], крім того, вона ускладнюється аналітичними та статистичними проблемами. До них входять відсутність універсальної стандартизації, що призводить до значної варіативності результатів [184], ефекти „гачка”, що можуть призвести до невідповідно низьких або нормальних діапазонів значень тиреоглобуліну у сироватках із дуже високою концентрацією тиреоглобуліну [184], вплив аутоантитіл до тиреоглобуліну, що веде до недо- або переоцінки загальної сироваткової концентрації тиреоглобуліну незалежно від типу методу, що використовується [40, 184]. У європейському консенсусі рекомендовано визначати інституційні крайні рівні для ТГ [92].

Наявність вказаних обмежень методу визначення рівня ТГ спонукає до пошуку інших серологічних маркерів. Зокрема, наявність матричної РНК тиреоглобуліну в периферичній крові свідчить про присутність циркулюючих клітин, здатних продукувати ТГ (наприклад, клітин РЩЗ). Але виявлення матричної РНК тиреоглобуліну не дозволяє визначити, чи походять ці клітини з активної пухлини, чи із залишків щитоподібної залози [155], чи це ракові клітини, чи нормальні [66]. Інші автори повідомляють, що комбінація визначення ТГ і матричної РНК тиреоглобуліну дозволяє виявити всіх пацієнтів з активною хворобою [37].

Результати сканування всього тіла з йодом-131 залежать від здатності клітин РЩЗ накопичувати йод у присутності тиреотропного гормону у сироватці у високій концентрації. Чутливість діагностичного сканування з радіоактивним йодом набагато менша від такої ультразвукографії та визначення тиреоглобуліну,

тому рутинне використання діагностичного сканування з радіоактивним йодом у післяопераційному веденні хворих на РЩЗ наразі не рекомендується [125, 157].

Було переконливо продемонстровано, що цитологічне дослідження пунктатів, отриманих шляхом ТАПБ під контролем УЗД має найвищу чутливість (навіть більшу за визначення тиреоглобуліну) для діагностики місцевого рецидиву РЩЗ і метастазів у лімфатичних вузлах [136, 161, 177]. Тому сьогодні цей метод посідає одне з провідних місць у післяопераційному веденні хворих на рак щитоподібної залози.

**1.3.4 Хіміотерапія у лікуванні раку щитоподібної залози.** За останні десятиріччя певних успіхів досягнуто в ідентифікації та молекулярному аналізі шляхів розвитку раку. Різноманітні підходи дозволили створити значну кількість нових перспективних препаратів. Через невелику порівняно з найбільш розповсюдженими видами раку частоту РЩЗ його не включають у первинні клінічні дослідження нових препаратів, проте позитивні результати, отримані у таких дослідженнях, дозволяють сподіватися на їх перспективність і для лікування РЩЗ.

Багато хіміотерапевтичних протоколів, розроблених за останні десятиріччя, було випробувано й на прогресуючому РЩЗ. У цілому ці спроби були невдалими. Так, зокрема, було показано, що з класичних хіміотерапевтичних препаратів адриаміцин (один або в комбінації з цисплатином і блеоміцином), може привести до тимчасової ремісії у 30-50% випадків [61, 153, 102, 67]. Це ж стосується і паклітакселу [33]. Натомість більшість ремісій тривали лише декілька місяців ціною значного зниження якості життя. Тому наразі для лікування РЩЗ хіміотерапію не рекомендовано [125, 157].

Вивчення молекулярних механізмів, залучених до процесів неоваскуляризації, зумовленої розвитком РЩЗ [81], дозволило розробити препарати, що наразі проходять клінічні дослідження на найбільш

розповсюджених пухлинах. Опубліковано результати досліджень, які продемонстрували позитивний ефект анти-VEGF антитіл у популяціях клітин РЩЗ та ендостатину у дослідях на тваринах [202]. Описано позитивні результати клінічних досліджень, до яких увійшли пацієнти з РЩЗ [145].

Активація тирозинкіназних шляхів є значущою у РЩЗ. Декілька досліджень було опубліковано з успішними результатами по лікуванню препаратами інгібіторів тирозинкінази, направлених на RET, VEGF, на REGF [44, 38, 86, 79].

Значним успіхом фармакології стало відкриття тіазолідиндіонів — класу лікарських засобів, винайдених на шляху розробки антидіабетичних засобів, коли було показано їх здатність підвищувати чутливість до інсуліну і, отже, знижувати гіперглікемію. Інша назва цієї групи — агоністи активованих пероксисомним проліфератором рецепторів  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$  агоністи). Проривом у розумінні механізму їх дії стало виявлення того факту, що рецептором для їх активного центру є ядерний транскрипційний чинник PPAR- $\gamma$ , що раніше був відомий як ключовий для адипогенезу. Тіазолідиндіони приєднуються до ліганд-зв'язувального домену та посилюють транскрипцію цільових генів. Найвищий ступінь експресії PPAR- $\gamma$  спостерігається у жировій тканині, хоча суттєвою вона може бути також у клітинах судинної стінки та менш вираженою — у м'язах і печінці [144]. Стало відомо також, що PPAR- $\gamma$  агоністи змінюють цілу низку метаболічних шляхів, що стосуються фізіології та патофізіології судин, пригнічують запальні та прокоагулянтні процеси, справляють потужний антипроліферативний та антиоксидантний ефекти [144].

Крім того, змінена експресія PPAR $\gamma$  і позитивні ефекти PPAR $\gamma$  агоністів були описані *in vitro* для значної кількості злоякісних новоутворень. Щодо РЩЗ ці препарати впливають на апоптоз у пухлинах ЩЗ [77] та попереджують їх зростання у мишей *nude* [119]. У клінічному дослідженні показано також, що препарат цієї групи розіглітазон підвищував захоплення радіоактивного йоду клітинами РЩЗ [77].

Пошук у цьому напрямі ґрунтується на тому факті, що клітини РЩЗ експресують рецептори до соматостатину. Отримано дані про певний ефект міченого індієм октреотиду [111] і багатообіцяючі результати використання октреотату лютетія за медулярного РЩЗ [189].

## **1.4 Сучасні уявлення про канцерогенез пухлин щитоподібної залози**

**1.4.1. Роль активуючих мутацій у патогенезі папілярного раку щитоподібної залози.** ПРЩЗ є найповніше охарактеризованою неоплазією ЩЗ щодо взаємозв'язку епідеміологічних чинників (радіаційно індукований або спорадичний) з наявними на молекулярному рівні дефектами. Перший генетичний дефект, що його було виявлено за ПРЩЗ – транслокація *RET/PTC* – відомий з 1990 року [41]. Ген *RET* кодує рецептор тирозинкінази для чинника росту, що експресується нейроендокринними клітинами [164]. Надекспресія зміненого *RET* відбувається за ПРЩЗ внаслідок злиття промотору та N-термінальної ділянки неспоріднених генів (*PTC-1*, *PTC-2* тощо) і функціональної, що містить тирозинкіназний домен, С-термінальної ділянки гена *RET*. Це приводить до конструктивної активації каскаду RAS-BRAF-MAPK. До теперішнього часу у пухлинах ПРЩЗ ідентифіковано декілька химерних *RET/PTC* генів, у 80 % випадків – це *RET/PTC-1* і *RET/PTC-3*. Транслокація *RET/PTC* є специфічною для ПРЩЗ і виявляється з досить високою частотою (30-65 %) у випадках радіаційно індукованого раку та зрідка (5-15 %) – за спорадичних його форм [86].

У дослідженні причин злиття *RET-PTC* у ЩЗ за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* було продемонстровано, що фрагменти генів *RET* і *PTC*, локалізовані у 10-й хромосомі, попри відстань між ними приблизно у 20 мегабаз, приблизно на 35 % зливаються з нормальними генами тиреоцитів в інтерфазі. В інших клітинах такого злиття не відбувається. Радіоактивне опромінення призводить до порушення структури ДНК і може обумовити утворення

патологічної рекомбінації *RET/PTC*. В експерименті було показано, що іонізуюче опромінення тиреоцитів може індукувати розвиток *RET/PTC1* і *RET/PTC3* (найчастіші транслокації, виявлені у дитячих чорнобильських раках) [107]. Крім того, про значення химерних генів *RET/PTC* у патогенезі ПРЩЗ свідчить їх виявлення у папілярних мікрокарциномах, а також, що більш важливо, розвиток ПРЩЗ у трансгенних тварин після моделювання транслокації *RET/PTC* [75].

Описані раніше точкові мутації гена *RAS* виявляються лише у 15 % пухлин ПРЩЗ [106]. 2002 року було описано мутацію *BRAF*, яка з високою частотою виявлялася в меланомі, після чого з'ясувалося, що дана мутація є ключовим онкогеном у пухлинах ЩЗ. Цікаво відзначити, що мутація у гені *BRAF* відбувається майже виключно у кодоні 600: як правило, відбувається заміна валіну на глутамат (*V600E*). Мутація *V600E* у гені *BRAF*, ймовірно, призводить до структурної активації RAF-кінази. In vitro було показано, що за таких умов клітинна трансформація відбувається більш ефективно, ніж за дії незміненого (дикого) типу *BRAF* [163]. Мутація *V600E* у гені *BRAF* сьогодні розцінюється як найбільш поширений молекулярний дефект (39-69 %) у спорадичних ПРЩЗ і, навпаки, рідкісний за радіаційно індукованого ПРЩЗ [124]. Крім того, фенотип ПРЩЗ вдалося змодельовати у трансгенних мишей із мутацією *V600E* у гені *BRAF*.

Отже, в основі патогенезу ПРЩЗ лежить структурна активація каскаду RAS-BRAF-MAPK. Останній може розвиватися за двома різними сценаріями: точкова мутація (у генах *BRAF* і *RAS* – 70 %) переважно у спорадичному ПРЩЗ і генні транслокації (близько 70 %) у радіаційно індукованому ПРЩЗ. Дану закономірність підтверджують нещодавні дослідження, які виявили інші транслокації генів у пухлинах, де не було транслокації *RET/PTC*, а саме транслокацію *TRK* і химерний ген *AKAP9-BRAF* [47]. Обидва дефекти переважно виявляються у радіаційно індукованому варіанті ПРЩЗ і аналогічним чином активують каскад MAPK. Важливо відзначити, що перехрест між молекулярними

дефектами за ПРЩЗ відсутній. Певним виключенням з цього правила є ПРЩЗ, що розвивається у дитячому віці, коли мутації *BRAF* виявляються виключно зрідка, але у випадках як радіаційно індукованого, так і спорадичного ПРЩЗ виявляються транслокації *RET/PTC* [123]. Це свідчить, що вік пацієнта є ще однією важливою детермінантою онкогенного процесу в тиреоцитах.

Слід зазначити, що незалежно від того, який сигнальний шлях стимулюється в тиреоциті, відбувається формування одних і тих самих фенотипових варіантів ПРЩЗ. Можна припустити, що окремі мутації призводять до різного ступеня структурної активації різних каскадів та їх окремих компонентів. Фенотипові відмінності пухлин (метастазування, дедиференціювання тощо) можуть бути обумовленими як різним онкогенним потенціалом генетичних дефектів всередині одного сигнального каскаду, так і активацією інших [85].

**1.4.2. Молекулярні механізми туморогенезу щитоподібної залози.**

Наявність однакових генетичних дефектів у ФА та у карциномах ЩЗ за умов однакової їх морфології дозволяє припустити (але ніяк не доводить) можливість переходу аденоми в карциному. Крім того, Vasko V. і співавт. у своєму мета-аналізі з вивчення мутації *RAS* у пухлинах ЩЗ показали, що *N-RAS* генотип переважно асоційовано з ФА, тоді як *H-RAS* частіше виявлявся за ФРЩЗ [185]. Більше того, якщо був би реальним перехід фолікулярної аденоми в карциному, а транслокація *PAX8-PPARγ* була би тригером у механізмі цієї трансформації, тоді в одній і тій же пухлині мали б виявлятися обидва химерних гени: як *RAS*, так і *PAX8-PPARγ* (якщо, звичайно, *RAS* не втрачається у процесі пухлинної трансформації). У цих дослідженнях частота мутації *RAS* і транслокації *PAX8-PPARγ* у пухлинах ФРЩЗ склали відповідно 49 % і 36 %, а у ФА – 48 % і 4 %. Одночасно обидва гени виявлено лише в 1 з 33 випадків ФРЩЗ. В іншому дослідженні обидва гени виявлено у 14 % випадків ФРЩЗ. Отже, можна прийняти концепцію, відповідно до якої мутації *RAS* і транслокації *PAX8-PPARγ* за ФРЩЗ є

самостійними і незалежними феноменами [48]. Можливості участі таких різних дефектів в якомусь одному сигнальному каскаді, за аналогією із ПРЦЗ, не визначено. У зв'язку з цим найбільш ймовірно, що найголовніші деталі молекулярних механізмів туморогенезу фолікулярних клітин ще не відомі.

Одним із шляхів, що може пролити світло на цю проблему, є технології генних мікрочипів, які дозволяють ідентифікувати гени, що специфічно регулюються у різних пухлинах. Можна припустити, що ідентифікація специфічного транскриптому дозволить простежити порушений сигнальний шлях і виявити причинний молекулярний дефект [84]. Наступним кроком могло б бути використання тієї ж методики для повної розшифровки молекулярних механізмів, які лежать в основі процесу переходу локалізованої пухлини в метастатичну. Безпосереднім результатом досліджень із використанням генних мікрочипів з'явилася ідентифікація «маркерних генів» для деяких пухлин ЩЗ [97]. З огляду на відносно невелику кількість і значну гетерогенність пухлин ЩЗ для вивчення транскриптомів слід застосовувати різні методи, а результати цих праць перед впровадженням у рутинну клінічну практику мають пройти випробування у незалежних багатоцентрових дослідженнях.

Анапластичний рак ЩЗ (АРЩЗ) є найагресивнішою пухлиною ЩЗ, що спричинює дуже високу смертність через неоперабельність і резистентність до променевої та хіміотерапії [46]. Мутації *BRAF* і *RAS* виявляються у 73 % випадків АРЩЗ. Інактивація *p53* – «захисника геному» – внаслідок соматичної мутації багатьма фахівцями розглядається як критична подія патогенезу АРЩЗ, оскільки мутації *p53* виявляються у 22-82 % випадків цієї пухлини [87].

**1.4.3. Клінічне значення результатів генетичних досліджень пухлин щитоподібної залози.** Розширення наших уявлень про генетику пухлин ЩЗ можуть істотно поліпшити результати їх лікування. По-перше, виявлення специфічних молекулярних дефектів може вирішити проблему диференційної

діагностики та лікування фолікулярних неоплазій, включаючи пухлини з клітин Гюртля та ФВПРЩЗ. На ухваленні рішення про лікування можуть позначитися дані про те, чи є ці пухлини стадіями одного захворювання, чи самостійною окремою патологією.

По-друге, цілком можливо, що створення молекулярної класифікації злоякісних пухлин ЩЗ приведе до визначення нових, точніших прогностичних критеріїв. Фактично низкою недавніх досліджень показано, що ПРЩЗ, в якому визначається мутація *BRAF*, характеризується агресивнішим перебігом порівняно з ПРЩЗ із транслокацією *RET/PTC*. Крім того, продемонстровано, що фолікулярний рак, в якому визначається *PAX8/PPAR $\gamma$* , характеризується більшою інвазійністю [160]. Ці дані вимагають підтвердження. Сьогодні подібні кореляції генотипу та фенотипу вже використовуються у клінічній медицині, наприклад за МРЩЗ, коли виявлення певних мутацій *RET*-протоонкогена за синдрому МЕН-2 є показанням для проведення профілактичної тиреоїдектомії.

По-третє, виявлення специфічних для окремих пухлин, змінених внаслідок мутацій сигнальних шляхів відкриває перспективи для фармакологічних впливів. У цьому напрямку зараз ведуться інтенсивні дослідження, спрямовані насамперед на лікування злоякісних пухлин ЩЗ пізніх стадій, нездатних захоплювати радіоактивний йод. Отримано багатообіцяючі результати. Зокрема, мова йде про специфічні інгібітори тирозинкінази для сигнальних шляхів *RET/PTC* або *RET* [205] і тiazолідиндіон для стимуляції *PPAR $\gamma$*  [197]. Ймовірно, нові специфічні інгібітори, що пригнічуватимуть активацію сигнальних шляхів *BRAF* за ПРЩЗ і P13K за АРЩЗ буде розроблено у найближчому майбутньому [159].

### 1.5. Прогноз за папілярного раку щитоподібної залози

Серед пацієнтів із ПРЩЗ 10-річна виживаність складає 98-93% [193]. Проте, незважаючи на загалом сприятливий прогноз, місцеві та віддалені рецидиви

виникають у 5-20% випадків, їх частота варіює залежно від якості первинного лікування та прогностичних чинників. У 6-11% пацієнтів із РЦЗ розвиваються віддалені метастази, що значно погіршує прогноз. Понад 10 років виживають близько третини пацієнтів із віддаленими метастазами [193].

Вік пацієнта на момент діагнозу є найбільш ваговим прогностичним чинником. Пік захворюваності зазвичай припадає на третю-четверту декаду життя. 10-річна виживаність для пацієнтів віком до 20 років складає 99%, а для хворих віком 70 років і більше – 86% [193].

РЦЗ частіше виявляється серед жінок. Співвідношення між жінками та чоловіками у більшості спостережень становить 2:1 і 3:1 [54]. Є повідомлення про відсутність впливу статі на ймовірність рецидиву та рівень виживаності [66]. Більшість дослідників згодні у тому, що стать пацієнта не є значущим прогностичним чинником [115].

Великий розмір пухлини є визнаним чинником несприятливого прогнозу [36, 146]. Виживаність значно менша, коли діаметр пухлини перевищує 4 см [178]. До того ж, метастази у лімфатичних вузлах виявляються частіше у пацієнтів із великими пухлинами [100].

Ознаки екстраорганної інвазії за РЦЗ виявляються у 10-34% випадків, їх частота залежить від гістологічного типу пухлини. Розростання пухлини РЦЗ може відбуватися вздовж фасціальних листків і периневральних просторів, а також у скелетні м'язи, жирову клітковину, а також у гортань, трахею, стравохід або шкіру. РЦЗ із ознаками екстраорганної інвазії асоціюється з високим ризиком розвитку післяопераційних метастазів у лімфатичних вузлах ший, місцевого рецидиву, післяопераційних віддалених метастазів і підвищеним рівнем смертності [125].

Багатофокусний ріст найчастіше виявляється за ПРЦЗ і складає від 20% до 80% випадків [174]. Він асоціюється з високою частотою регіонарного та віддаленого метастазування, а також зі зниженням рівня виживаності [142].

Метастазування лімфогенним шляхом характерно для ПРЩЗ, МРЩЗ і низько диференційованих форм раку ЩЗ. Наявність метастазів корелює з виникненням рецидиву захворювання [173], але не впливає на рівень смертності пацієнтів віком до 45 років. У пацієнтів віком 45 років і більше наявність метастазів у лімфатичних вузлах шийї асоціюється з високими частотою рецидиву та рівнем смертності [129].

За результатами різних досліджень, частота віддалених метастазів за РЩЗ коливається від 4% до 14% [142]. Найчастіше виявляються віддалені метастази у легенях (70-80%). Частота віддаленого метастазування у кістки складає 0,7-2% [122]. Рівень смертності внаслідок віддалених метастазів вищий, коли ураження легень є багатовузловим, або присутні множинні метастази у кістках [140]. Наявність метастазів у кістках значно знижує виживаність внаслідок їх слабкої здатності захоплювати радіоактивний йод.

Прогностичне значення гістологічного типу РЩЗ обговорювалося вище у розділі «Патогістологічні форми РЩЗ».

Локальні рецидиви РЩЗ виявляються у 5-20% випадків [174]. Найбільший ризик виникнення рецидиву припадає на перше п'ятиріччя після первинної операції, приблизно 50% усіх рецидивів виникають у перші 2 роки [60], але описано випадки виявлення рецидиву захворювання і через багато років після первинного лікування [92].

Отже, не дивлячись на значний прогрес у вивченні проблеми РЩЗ протягом останніх десятиріч залишаються невизначеними прогностичні чинники захворювання, в тому числі молекулярно-біологічні, підходи до оцінки ефективності лікування з точки зору безпосередніх і віддалених результатів, оптимальні обсяги хірургічного втручання та комбінованого лікування, адекватні організаційні заходи, що дозволять забезпечити ефективність процесу лікування даної патології.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика пацієнтів

Матеріалом для дослідження послужили клінічні дані, цитологічні та гістологічні препарати 413 пацієнтів, прооперованих на базі хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин (УНПЦЕХ) МОЗ України, протягом 2006-2008 рр., з приводу ПРЩЗ. Для всіх хворих було проведено загально-клінічні дослідження, ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія із наступним цитологічним аналізом, експрес-гістологічне дослідження під час операції та заключне гістологічне дослідження згідно із класифікацією ВООЗ [206].

В окремих розділах роботи для вирішення певних задач із загальної групи хворих виділяли вибірки відповідно до конкретних наукових завдань.

З метою дослідження прогностичного значення гістологічних варіантів ПРЩЗ на основі вивчення основних клінічних характеристик проспективно проведено дослідження даних історій хвороб, цитологічних та гістологічних препаратів 76 пацієнтів із ПРЩЗ. В усіх випадках у передопераційному періоді проведено УЗД, ТАПБ вузлів ЩЗ, а також хірургічне лікування на базі хірургічного відділу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у період 2007-2008 рр. До досліджуваної групи увійшли пацієнти віком від 9 до 72 років (середній вік 44,23 роки). Найчастіше ПРЩЗ визначався у пацієнтів віком від 40 до 59 років.

Для встановлення асоціації між різними гістологічними варіантами ПРЩЗ і групами ризику відповідно до AMES системи ризику на основі вивчення їх

клініко-морфологічних особливостей.

Ретроспективно проведено дослідження 114 гістологічних препаратів та історій хвороб пацієнтів, прооперованих із приводу ПРЩЗ на базі хірургічного відділення УНПЦХТЕОТ протягом 2006-2007 рр. За результатами патогістологічного дослідження виділено гістологічні варіанти ПРЩЗ і розділено їх на дві групи ризику відповідно до класифікації AMES [32].

Статистичний аналіз клініко-морфологічних даних виконано з використанням описового та параметричного методів. Статистично значущим вважали значення  $p < 0,05$ . 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 %)

З метою вивчення клініко-морфологічних особливостей кістозного папілярного раку ЩЗ та визначення оптимальної тактики лікування хворих на цю патологію ретроспективно проведено аналіз історій хвороб та гістологічних препаратів 68 випадків ПРЩЗ.

За результатами патогістологічного дослідження пацієнтів було розподілено рівномірно 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 ПРЩЗ розміром від 0,5 см до 6 см (у середньому  $2,09 \pm 0,22$  см). Серед них жінок було 29 (85,3 %), чоловіків – 5 (14,7 %). Кістозними вважали ті пухлини, в яких вміст кістозного компоненту складав  $\geq 50$  %.

До II групи (група порівняння) увійшли 34 пацієнти практично такого ж віку (від 20 до 74 років, у середньому  $46,18 \pm 2,75$  року), статевого складу: жінок 26 (76,5 %), чоловіків 8 (13,5 %) і з такими ж розмірами пухлин (від 0,5 см до 5,7 см, у середньому  $2,04 \pm 0,23$  см), але без кістозних змін.

Для встановлення клініко-морфологічних особливостей кістозного ПРЩЗ досліджували загальновизнані прогностичні критерії пухлин (розмір, гістологічний варіант, наявність капсули, екстраорганної інвазії, багатофокусного росту, інвазії судин, метастазування у регіонарні лімфовузли), а також кількість і розмір метастатичних лімфовузлів. Для характеристики метастазування у регіонарні лімфатичні вузли використовували класифікацію TNM.

З метою оцінки можливості застосування рутинно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ для виділення ДНК та аналізу BRAFV600 мутації ретроспективно досліджено 134 цитологічні препарати пацієнтів, яким на базі УНПЦХТЕОТ проведено ТАПБ вузлів ЩЗ. Також оцінено ефективність даного методу у цитологічній діагностиці сумнівних ТАПБ і можливості ідентифікації пацієнтів із високим ризиком розвитку метастазів у групі з цитологічно діагностованим ПРЩЗ. 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 шиї. Гістологічний діагноз встановлено подвійним сліпим методом двома патологоанатомами згідно з критеріями ВООЗ. Серед випадків із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ після остаточного патогістологічного дослідження виявлено 5 ФА, 5 аденом із клітин Гюртля, 10 ФРЩЗ і 10 фолікулярних варіантів ПРЩЗ. В усіх випадках зі злоякісними висновками ТАПБ після остаточного гістологічного дослідження встановлено діагноз РЩЗ: 11 випадків ФВПРЩЗ і 93 випадки класичного ПРЩЗ.

З метою вивчення можливості індивідуального прогнозування рецидиву захворювання та визначення оптимальної тактики післяопераційного моніторингу хворих, прооперованих із приводу ПРЩЗ, досліджено їх клініко-морфологічні особливості. Ретроспективно проаналізовано дані 21 хворого з рецидивами ПРЩЗ, обстежених і прооперованих з приводу первинної та рецидивної пухлини на базі УНПЦХТЕОТ з 2000 по 2008 рік. Серед них було 18 (85,69 %) жінок і 3 (14,31

%) чоловіки. В усіх випадках проведено клінічні обстеження, УЗД шиї, ТАПБ та остаточне патогістологічне дослідження. Хворих із віддаленими метастазами ПРЩЗ на момент первинної операції з приводу ПРЩЗ до дослідження не включено. Рецидивом захворювання вважали клінічно або ехографічно виявлені та морфологічно підтверджені пухлини у регіонарних лімфатичних колекторах шиї у хворих на ПРЩЗ, які вважалися вилікуваними впродовж 6 місяців після тотальної тиреоїдектомії з дисекцією лімфатичних вузлів і радіойод-абляцією. Термін від видалення первинної пухлини до виявлення першого випадку рецидиву склав від 6 до 64 місяців (у середньому 22,24 місяця). Усі випадки розділено на дві групи ризику на підставі критеріїв AMES (Age – вік, Metastases – метастази, Extrathyroid invasion – екстратиреоїдна інвазія, Size – розмір пухлини) [32].

## 2.2. Методи дослідження

У роботі використано методи клінічного обстеження, статистичної обробки масивів інформації, інструментальні та лабораторні методи діагностики. До їх числа входили такі:

Вивчення клінічних даних історій хвороб.

Ультразвукове дослідження ЩЗ і лімфатичних вузлів шиї на апараті «Toshiba» (Японія) з електронним датчиком 7,5 МГц та доплерівським картуванням.

Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія під контролем і без контролю УЗД із терміною оцінкою якості отриманого матеріалу шляхом мікроскопічного дослідження цитологічних препаратів, забарвлених толуїдиновим синім.

Аспірати ТАПБ вузлів ЩЗ наносили на предметні скельця, висушували за кімнатної температури та забарвлювали за методом Май-Грюнвальда-Гімза. Цитологічне дослідження аспіратів вузлів ЩЗ проведено за допомогою світлової мікроскопії на мікроскопі «Leica» (Німеччина). Результати цитологічного

дослідження розподілено на чотири групи: неінформативні (менше від 100 клітин у препараті), доброякісні (відсутні цитологічні ознаки злоякісності), сумнівні (випадки з цитологічними ознаками атипії та «фолікулярної неоплазії») та злоякісні [91].

У роботі застосовано два основних різновиди ТАПБ вузлів ЩЗ: під контролем УЗД і без ультразвукового контролю. Для вузлів ЩЗ понад 1,0 см у діаметрі в наших дослідженнях проводили пункцію без ультразвукового контролю за умови, якщо попереднє УЗД дозволяло точно визначити розміри вузла, його ехоструктуру та розташування відносно магістральних судин шиї. Цю інформацію використовували у виборі способу пункції та оптимального доступу до вузла. Додаткові утворення з підвищеною ехогенністю пунктували аспіраційною голкою 25G, кістоподібно дегенеруючі вузли та кісти пунктували голкою більшого калібру – 23G або 21G, що забезпечувало забирання значної кількості рідини. Після максимально можливого її видалення проводили повторну пункцію голкою меншого калібру для отримання клітинного матеріалу.

Результати стандартного цитологічного дослідження ґрунтувалися на аналізі аспіратів вузлів ЩЗ з урахуванням певних морфологічних критеріїв: характер колоїду, локалізація та щільність скупчень клітин, їх розміри та форма, наявність елементів запалення, багатоядерних клітин і макрофагів. На підставі цих даних визначали гістологічний тип новоутворень та оцінювали рівень ризику їх злоякісності [99].

Експрес-гістологічне дослідження вузлів ЩЗ і регіонарних лімфатичних вузлів під час операції з метою підтвердження діагнозу злоякісності та виявлення метастазів. Дослідження проводили на заморожених зрізах, які отримували на кріостаті «Leica» (Німеччина), забарвлювали толуїдиновим синім та оцінювали за допомогою світлового мікроскопу «Leica» (Німеччина).

Гістологічне дослідження операційного матеріалу після стандартної обробки та забарвлення парафінових зрізів гематоксилін-еозином і світлової мікроскопії за

допомогою мікроскопа «Leica» (Німеччина). Верифікацію гістологічних діагнозів проводили за допомогою патогістологічних методів, заснованих на критеріях загальноприйнятої класифікації ВООЗ пухлин ЩЗ.

З метою встановлення можливості застосування рутинно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ для виділення ДНК та оцінки BRAFV600 мутації, а також оцінки ефективності даного методу у цитологічній діагностиці сумнівних ТАПБ і можливості ідентифікації пацієнтів із високим ризиком розвитку метастазів у групі з цитологічно діагностованим ПРЩЗ, ретроспективно досліджено 134 цитологічні препарати пацієнтів, яким на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України виконано ТАПБ вузлів ЩЗ. Усі цитологічні препарати ТАПБ забарвлювали за методом Май-Грюнвальда-Гімзи (МГГ). Цитологічні висновки розподілено на дві категорії: сумнівні (30 випадків) і злоякісні (104 випадки). Усім пацієнтам виконано тиреоїдектомію і, за необхідності, центральну та/або латеральну дисекцію лімфатичних вузлів шиї. Гістологічний діагноз встановлено подвійним сліпим методом двома патологоанатомами згідно з гістологічною класифікацією пухлин ВООЗ 2004. Виділення ДНК проведено з рутинно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ за допомогою комплекту для екстракції ДНК (Zymo Research, Ірвін, Каліфорнія, США) відповідно до процедури виробника. Після додавання буферу та протеїнази К матеріал інкубували за температури 55°C протягом 4 год. і за температури 98°C протягом 10 хвилин. Виділення ДНК проводили за стандартною методикою із застосуванням комплекту для чистки та екстракції ДНК (Zymo Research, Ірвін, Каліфорнія, США) відповідно до процедури виробника. Виявлення мутації BRAF V600E проведено за допомогою прямого секвестування геномної ДНК і колориметричного методу з використанням набору PCR Master Mix (SABiosciences, Фредерік, Меріленд, США). Статистичний аналіз проведено за допомогою SPSS програмного забезпечення, де вірогідними вважали результати із

$p < 0,05$ .

Для оцінки результатів цитологічного дослідження аспіратів ЩЗ використано критерії діагностичної інформативності, що застосовуються у лабораторній діагностиці [91]. Згідно з цими рекомендаціями, діагностична чутливість (ДЧ) – це відсоток вірно діагностованих злоякісних новоутворень, діагностична специфічність (ДС) – відсоток вірно діагностованих доброякісних новоутворень, діагностична ефективність (ДЕ) – відсоток сукупності усіх вірно діагностованих випадків. Зазначені поняття розраховували за стандартними формулами.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою програми SPSS software (version 13.0, SPSS Inc., США), де вірогідними вважали результати із  $p < 0,05$ . Також визначено чутливість (Ч), специфічність (С), співвідношення кількості хибно-позитивних і хибно-негативних результатів. Визначено середнє арифметичне та середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінку вірогідності відмінностей виконували за параметричними і непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стюдента-Фішера, U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Критерій Стюдента застосовували за рівномірного розподілу варіаційного ряду, Фішера – за нерівномірного. Методи непараметричної рангової статистики застосовували для обчислення невеликої кількості спостережень (до 30), які не відповідали закону нормального розподілу. Непараметричні статистичні величини порівнювали з неперервними змінними. Порівняння 2 груп проводили за допомогою критерію рангової суми Вілкоксона. Довірчий інтервал підраховували за допомогою стандартних методів. Усі значення «р» були двобічними.

## РОЗДІЛ 3

### ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ДІАГНОСТИКИ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

#### 3.1 Результати клініко-морфологічних особливостей папілярного раку щитоподібної залози

Метою даного підрозділу було оцінка ефективності морфологічних методів під час дослідження гістологічних варіантів ПРЩЗ на різних етапах діагностики та лікування.

Проведено дослідження даних історій хвороб 76 пацієнтів із ПРЩЗ. В усіх випадках у передопераційному періоді проведено УЗД, ТАПБ вузлів ЩЗ, а також хірургічне лікування на базі хірургічного відділу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у період 2007-2008 рр.

До досліджуваної групи увійшли пацієнти віком від 9 до 72 років (середній вік 44,23 роки). Найчастіше ПРЩЗ визначався у пацієнтів віком від 40 до 59 років. Розподіл хворих із ПРЩЗ за віковими групами наведено у таблицях 3.1.

Таблиця 3.1

**Розподіл пацієнтів із ПРЩЗ за віковими групами, %**

| Віковий<br>діапазон | 0-9<br>n, % | 10-19<br>n, % | 20-29<br>n, % | 30-39<br>n, % | 40-49<br>n, % | 50-59<br>n, % | 60-69<br>n, % | 70-79<br>n, % |
|---------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| ПРЩЗ                | 1<br>(1,3)  | 7<br>(9,2)    | 7<br>(9,2)    | 12<br>(15,8)  | 16<br>(21,1)  | 18<br>(23,7)  | 14<br>(18,4)  | 1<br>(1,3)    |

Найчастіше класичний варіант ПРЩЗ виявлено серед пацієнтів віком  $\geq 45$  років, тоді як фолікулярний варіант характеризувався більш молодим віком пацієнтів ( $< 45$  років). Солідний варіант ПРЩЗ частіше діагностовано у пацієнтів віком  $< 40$  років, тоді як висооклітинний варіант виявлено у пацієнтів віком

старше 40 років. Дифузно-склерозуючий варіант ПРЩЗ виявлено у пацієнтів молодого віку (до 40 років), папілярну мікрокарциному діагностовано серед пацієнтів віком старше 35 років (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Розподіл гістологічних варіантів ПРЩЗ за віковими групами**

| Варіант<br>ПРЩЗ           | Віковий діапазон, роки |               |               |               |               |               |               |               | Всього<br>о, н,<br>%* |
|---------------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|
|                           | 0-9<br>н, %            | 10-19<br>н, % | 20-29<br>н, % | 30-39<br>н, % | 40-49<br>н, % | 50-59<br>н, % | 60-69<br>н, % | 70-79<br>н, % |                       |
| Класичний                 | -                      | 2<br>(5,7)    | 2<br>(5,5)    | 4<br>(11,4)   | 8<br>(22,9)   | 11<br>(31,4)  | 7<br>(20,0)   | 1<br>(2,9)    | 35<br>(46,0)          |
| Фоліку-<br>лярний         | 1<br>(12,5)            | 2<br>(25,0)   | 1<br>(12,5)   | 2<br>(25,0)   | 1<br>(12,5)   | 1<br>(12,5)   | -             | -             | 8<br>(10,5)           |
| Солідний                  | -                      | 2<br>(28,6)   | 3<br>(42,9)   | 1<br>(14,3)   | 1<br>(14,3)   | -             | -             | -             | 7 (9,2)               |
| Високо-<br>клітинний      | -                      | -             | -             | 1<br>(20,0)   | 1<br>(20,0)   | 2<br>(40,0)   | 1<br>(20,0)   | -             | 5 (6,6)               |
| Диффузно-<br>склерозуючий | -                      | 1<br>(50,0)   | -             | 1<br>(50,0)   | -             | -             | -             | -             | 2(2,6)                |
| Мікрокар-<br>цинома       | -                      | -             | 1<br>(5,3)    | 3<br>(15,8)   | 5<br>(26,3)   | 4<br>(21,1)   | 6<br>(31,6)   | -             | 19<br>(25,0)          |
| Всього                    | 1                      | 7             | 7             | 12            | 16            | 18            | 14            | 1             | 76                    |

Примітка: \* - відсоток випадків гістологічного варіанту від загальної кількості випадків ПРЩЗ.

Загалом, в досліджуваній групі 76 випадків ПРЩЗ переважали пацієнти віком  $\geq 45$  років (55,2 %).

Згідно результатів ультразвукового дослідження (УЗД) серед пацієнтів досліджуваної групи ПРЩЗ у 61 (80,3 %) випадках визначався як солітарний

вузол, а в 15 випадках (19,7%) визначався на тлі багатовузлового зобу (БВЗ) (табл. 3.3, 3.4).

Таблиця 3.3.

**Результати цитологічного дослідження аспіратів в залежності від віку хворого під час ТАПБ солітарних вузлів ПРЩЗ, %.**

| Віковий діапазон | Кількість випадків | Доброякісний висновок | Сумнівний висновок | Злоякісний висновок |
|------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|
| 0-9              | 1                  | 1                     | -                  | -                   |
| 10-19            | 7                  | -                     | 2                  | 5                   |
| 20-29            | 7                  | 1                     | 2                  | 4                   |
| 30-39            | 12                 | -                     | 3                  | 9                   |
| 40-49            | 13                 | -                     | 2                  | 11                  |
| 50-59            | 11                 | -                     | 2                  | 9                   |
| 60-69            | 10                 | -                     | 1                  | 9                   |
| 70-79            | -                  | -                     | -                  | -                   |
| Всього, %        | 61                 | 2 (3,3)               | 12 (19,7)          | 47 (77,0)           |

Середній вік пацієнтів із солітарним вузлом ПРЩЗ склав  $41,2 \pm 2,1$  роки, тоді як середній вік пацієнтів, у яких ПРЩЗ визначався на тлі багатовузлового зобу складав  $56,5 \pm 2,7$  роки, що узгоджується із даними літератури.

Таблиця 3.4

**Результати цитологічного дослідження аспіратів ПРЩЗ в залежності від віку хворого під час ТАПБ вузлів на тлі багатовузлового зобу, %.**

| Віковий діапазон | Загальна кількість | Доброякісний кількість, % | Сумнівний, кількість, % | Злоякісний кількість, % |
|------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0-9              | -                  | -                         | -                       | -                       |
| 10-19            | -                  | -                         | -                       | -                       |
| 20-29            | -                  | -                         | -                       | -                       |

|        |    |   |          |           |
|--------|----|---|----------|-----------|
| 30-39  | -  | - | -        | -         |
| 40-49  | 3  | - | 1 (33,3) | 2 (66,6)  |
| 50-59  | 7  | - | 2 (28,6) | 5 (71,4)  |
| 60-69  | 4  | - | -        | 4 (100,0) |
| 70-79  | 1  | - | -        | 1 (100,0) |
| Всього | 15 | - | 3 (20,0) | 12 (80,0) |

Кількість сумнівних висновків ТАПБ за ПРЦЗ у пацієнтів із солітарними вузлами та багатовузловим зобом була майже однаковою і склала 19,7 % та 20,0 % відповідно. Тоді як кількість злоякісних висновків ТАПБ за ПРЦЗ у пацієнтів із солітарними вузлами порівняно із багатовузловим зобом була меншою і склала 77% проти 80% (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Порівняльний аналіз результатів ТАПБ ПРЦЗ у пацієнтів із солітарними вузлами та багатовузловим зобом.**

| Цитологічний висновок ТАПБ | Солітарний вузол |      | Багатовузловий зоб |      |
|----------------------------|------------------|------|--------------------|------|
|                            | кількість        | %    | кількість          | %    |
| Доброякісні                | 2                | 3,3  | -                  | -    |
| Сумнівні                   | 12               | 19,7 | 3                  | 20,0 |
| Злоякісні                  | 47               | 77,0 | 12                 | 80,0 |
| Всього                     | 61               |      | 15                 |      |

Частота ПРЦЗ із солітарними вузлами була вищою серед пацієнтів чоловічої статі (87,5 %) порівняно жінками (79,4 %), тоді як на тлі багатовузлового зобу ПРЦЗ виявлявся частіше серед жінок (20, 5%), ніж у чоловіків (12,5 %) (табл. 3.6).

**Частота ПРЩЗ в залежності від статі пацієнтів із солітарними вузлами  
та з багато вузловим зобом**

| Кількість<br>випадків<br><br>Стать пацієнта | Всього   |      | Солітарний<br>вузол |      | Багатовузловий<br>зоб |      |
|---------------------------------------------|----------|------|---------------------|------|-----------------------|------|
|                                             | Кіл-сть, | %    | Кіл-сть             | %    | Кіл-сть               | %    |
| Чоловіки                                    | 8/76     | 10,5 | 7/8                 | 87,5 | 1/8                   | 12,5 |
| Жінки                                       | 68/76    | 89,5 | 54/68               | 79,4 | 14/68                 | 20,5 |
| Всього                                      | 76       |      | 61 (80,3)           |      | 15 (19,7)             |      |

Результати аналізу вікових діапазонів, характерних для кожного гістологічного варіанту ПРЩЗ узгоджуються із даними літератури. Урахування віку пацієнта на етапі діагностики ПРЩЗ дозволяє більш чітко розраховувати прогноз хвороби. Також встановлено, що середній вік пацієнтів із ПРЩЗ із солітарними вузлами 41,2 роки, порівняно із середнім віком хворих із ПРЩЗ на тлі багатовузлового зобу (56,5 роки). Встановлено вищу частоту ПРЩЗ із солітарними вузлами серед пацієнтів чоловічої статі (87,5 %) порівняно жінками (79,4 %). Отже, чоловічу стать пацієнта слід розглядати як несприятливий прогностичний чинник, надто під час дослідження солітарних вузлів ЩЗ.

### **3.2 Особливості цитологічного дослідження аспіратів папілярного раку щитоподібної залози**

Серед 76 пацієнтів після проведення ТАПБ доброякісний цитологічний діагноз встановлено у 2 випадках (2,6 %), сумнівний цитологічний діагноз – у 15 випадках (19, 7%) і злоякісний цитологічний висновок – у 59 випадках (77,6 %). Розподіл цитологічних висновків наведено у таблиці 3.7. Не інформативні висновки ТАПБ до дослідження не увійшли.

**Розподіл цитологічних висновків тонкоголкової аспіраційної  
пункційної біопсії вузлів щитоподібної залози**

| Патологістологічний<br>діагноз | Кількість | Цитологічні висновки |                |                 |
|--------------------------------|-----------|----------------------|----------------|-----------------|
|                                |           | доброякісні,<br>%    | сумнівні,<br>% | злоякісні,<br>% |
| Папілярний рак                 | 76        | 2 (2,6)              | 15 (19,7)      | 59 (77,6)       |

Під час цитологічного дослідження в аспіратах ПР ЩЗ зазвичай виявлялась значна кількість епітеліальних клітин, розташованих у вигляді фрагментів папілярної будови, одношарових пластів або тривимірних скупчень (рис. 3.1).

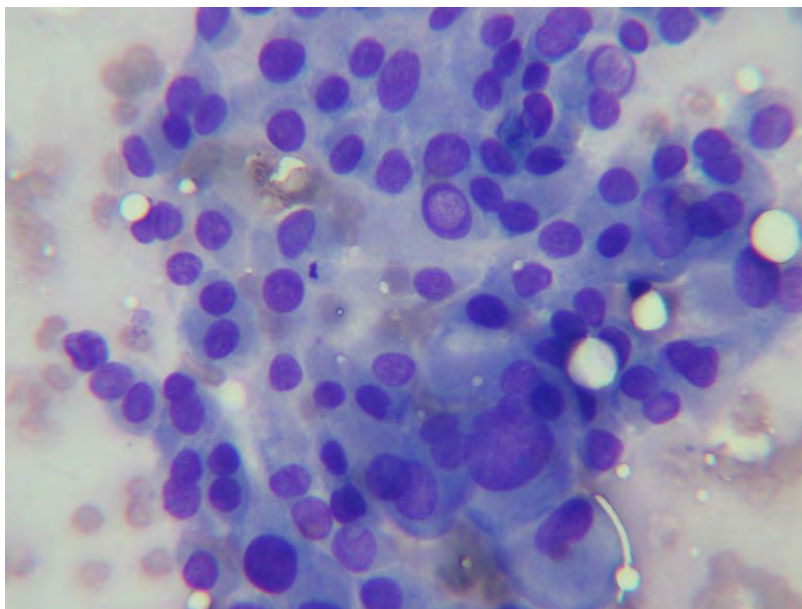


Рис. 3.1 Аспірат папілярного раку щитоподібної залози. Май-Грюнвальд-Гімза,  $\times 200$ .

Папілярні фрагменти часто мали гіллясту структуру із рівним зовнішнім контуром і ядрами, розташованими у вигляді частоколу. Найчастіше епітеліальні клітини визначалися циліндричної форми, але також виявлялися колоноподібні, полігональні, веретеноподібні. Ядра епітеліальних клітин переважно неправильної форми та збільшені порівняно із розміром еритроцита. В ядрах виявлявся пухкий пілоподібний хроматин і маленькі ядерця, часто локалізовані близько ядерної

мембрани. Характерною рисою ПРЩЗ вважали наявність внутрішньоядерних цитоплазматичних псевдовключень і борозен.

Також під час цитологічного дослідження аспіратів ПРЩЗ виявляли уламки густого колоїду, багатоядерні гігантські гістіоцитарні клітини, лімфоїдні елементи, макрофаги і рідко, псамомні тільця (рис. 3.2, 3.3).

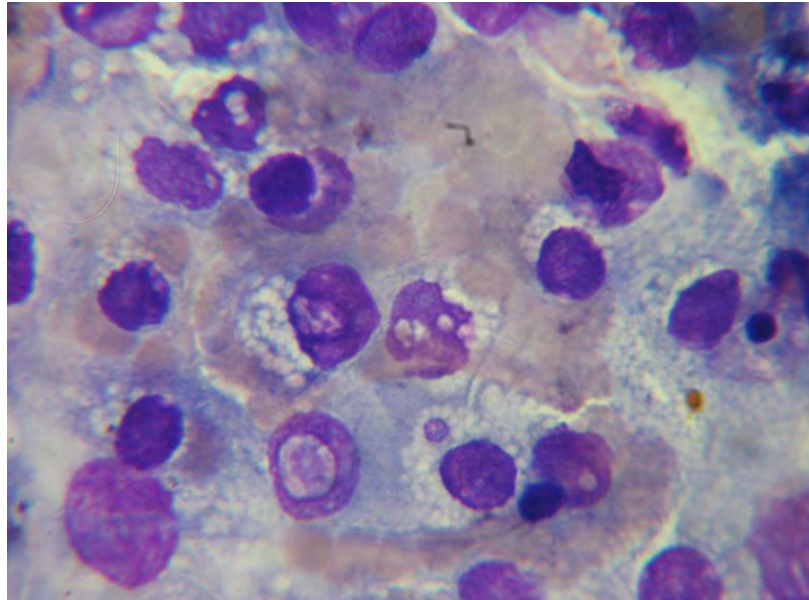


Рис. 3.2 Аспірат кістозно-дегенеруючого варіанту папілярного раку щитоподібної залози. Май-Грюнвальд-Гімза,  $\times 400$ .

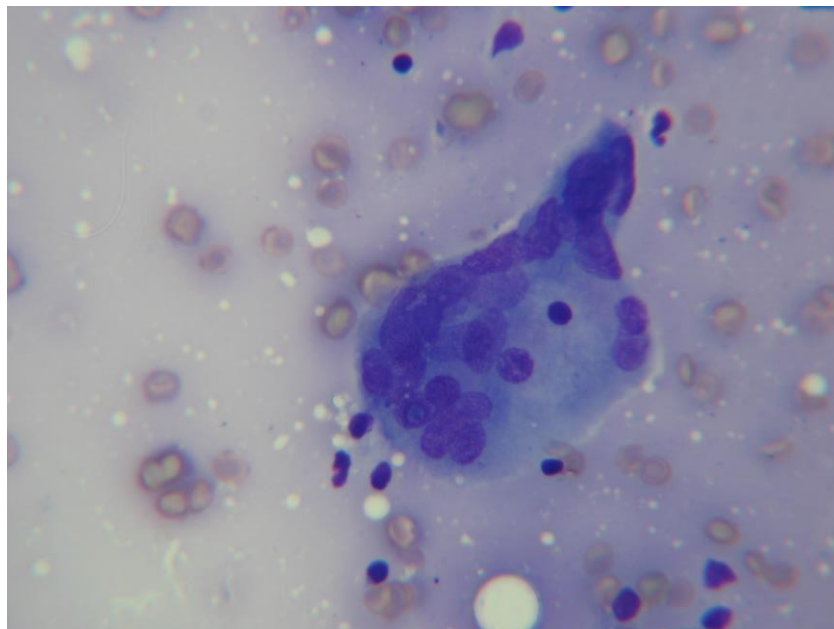


Рис. 3.3 Аспірат папілярного раку щитоподібної залози. Гігантський багатоядерний гістіоцит. Май-Грюнвальд-Гімза,  $\times 200$ .

Загалом, згідно цитологічного аналізу 76 випадків ПРЩЗ цитологічний висновок злоякісного процесу встановлено в 59 (77,6 %) випадках. В усіх випадках під час остаточного патогістологічного дослідження підтверджено діагноз ПРЩЗ та визначено його гістологічні підтипи. Так під час цитологічного дослідження злоякісний процес діагностовано: в 28/35 (80,0 %) випадків класичного варіанту ПРЩЗ, в 2/8 (25,0 %) – фолікулярного варіанту, в 6/7 (85,7 %) – солідного варіанту, в 4/5 (80,0 %) – висококлітинного варіанту, в 17/19 (89,5 %) – папілярної мікрокарциноми, в 2/2 (100,0 %) – дифузно-склерозуючого варіанту.

Сумнівний цитологічний висновок встановлено в 15/76 (19,7 %) випадках ПРЩЗ, із них в 13 випадках (86,6 %) під час експрес-гістологічного дослідження підтверджено діагноз злоякісного процесу, а під час остаточного патогістологічного дослідження підтверджено діагноз ПРЩЗ. 15 випадків із сумнівними цитологічними висновками відповідали 6/35 (17,1 %) випадкам класичного варіанту, 5/8 (62,5 %) – фолікулярного варіанту, 1/7 (14,3 %) – солідного варіанту, 1/5 (20,0 %) – висококлітинного варіанту, 2/19 (10,5 %) – мікрокарциномі.

У 2 (2,6 %) випадках ПРЩЗ 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 встановлено діагноз злоякісного процесу. Результати аналізу ефективності цитологічного дослідження різних гістологічних варіантів ПРЩЗ наведено у табл. 3.8.

**Результати цитологічного дослідження гістологічних варіантів  
папілярного раку ЩЗ**

| Гістологічний<br>варіант, кількість | Сумнівний<br>цитологічний<br>висновок, % | Доброякісний<br>цитологічний<br>висновок, % | Злоякісний<br>цитологічний<br>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-<br>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 результатів аналізу ефективності цитологічного дослідження у діагностиці ПРЩЗ серед 76 досліджуваних випадків 59 (77,6%) було діагностовано під час цитологічного аналізу. В 15 випадках (19,7%) під час цитологічного дослідження аспіратів встановлено сумнівний цитологічний висновок, а в 2 випадках (2,6%) ПРЩЗ діагностовано невірно як доброякісний процес.

Отже, чутливість ТАПБ вузлів ЩЗ для діагностики РЩЗ (з розглядом як позитивні лише злоякісних цитологічних висновків) склали 77,6 %. З урахуванням сумнівних і злоякісних цитологічних висновків ТАПБ як позитивних чутливість методу склали 96,7 %. З метою визначення ефективності ТАПБ проаналізовано лише інформативні випадки. Чутливість і специфічність методу визначали, розглядаючи сумнівні цитологічні висновки ТАПБ або як «негативні», або як «позитивні» результати щодо злоякісності.

Отже, згідно результатів 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, в 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. Таким чином, чутливість цитологічного дослідження ПРЦЗ склала 96,7 % (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Порівняльна характеристика результатів цитологічного та патогістологічного досліджень ПРЦЗ**

| Патогістологічний<br>діагноз | Цитологічний висновок ТАПБ |             |             |
|------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
|                              | Доброякісний               | Сумнівний   | Злоякісний  |
| Доброякісний                 | -                          | -           | -           |
| Злоякісний                   | 2                          | 15          | 59          |
| Всього (76)                  | 2 (2,6 %)                  | 15 (19,7 %) | 59 (77,6 %) |

Згідно вищенаведених результатів очевидно, що ТАПБ із подальшим цитологічним дослідженням є ефективним методом у діагностиці РЦЗ. Основною проблемою в цитологічній діагностиці ПРЦЗ складає фолікулярний варіант ПР (ФВПР) (рис. 3.4, 3.5).

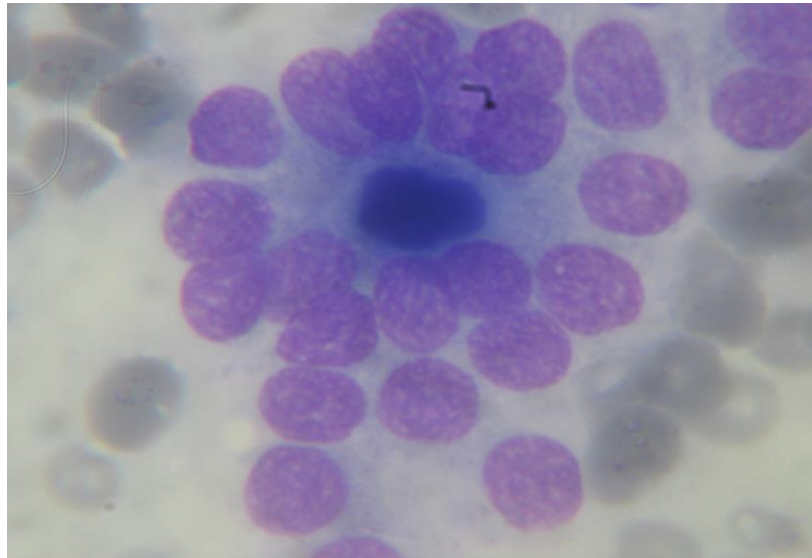


Рис. 3.4 Аспірат фолікулярного варіанту папілярного раку щитоподібної залози. Май-Грюнвальд-Гімза,  $\times 400$ .

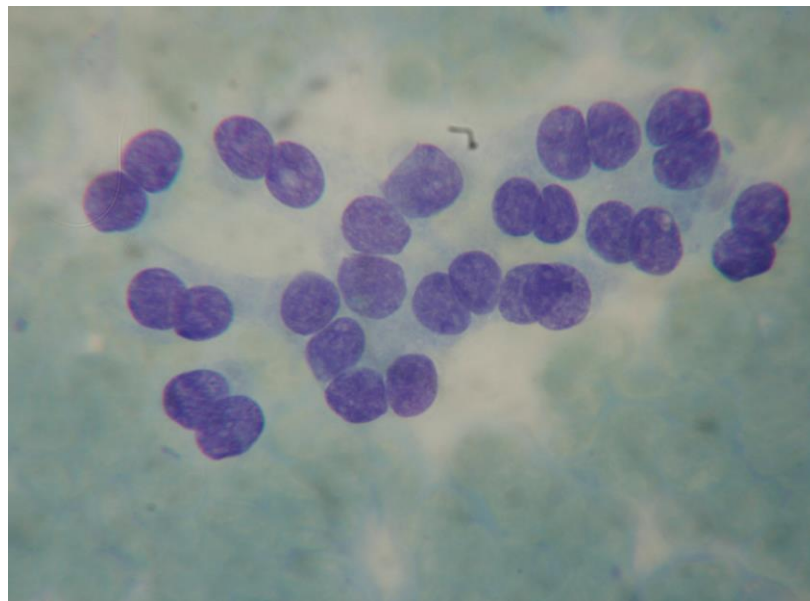


Рис. 3.5 Аспірат папілярного раку щитоподібної залози. Толуїдиновий синій,  $\times 200$ .

Згідно рекомендацій класифікації ВООЗ, фолікулярний варіант ПРЩЗ слід диференціювати із фолікулярними пухлинами із невизначеним потенціалом малігнізації (ФПНПМ), що входить до класу фолікулярної аденоми (ФА) та характеризується значною щільністю клітин, наявністю мітозів і цитологічних ознак атипії. На практиці такі пухлини важко диференціювати з фолікулярним варіантом ПРЩЗ, для якого характерна фолікулярна будова, ядерні ознаки ПРЩЗ,

наявність або відсутність ознак інвазії (рис. 3.6, 3.7).

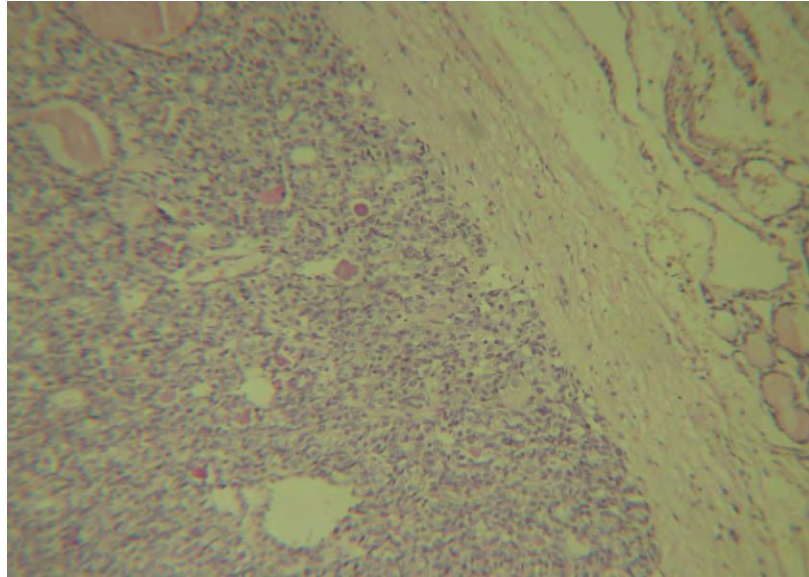


Рис. 3.6 Фолікулярний варіант папілярного раку щитоподібної залози.  
Гематоксилін-еозин,  $\times 100$ .

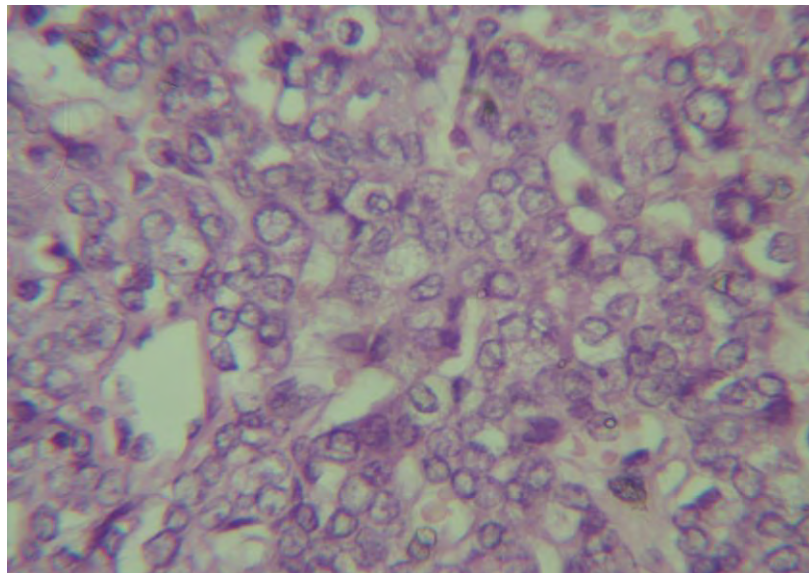


Рис. 3.7 Фолікулярний варіант папілярного раку щитоподібної залози,  
інкапсульований варіант. Гематоксилін-еозин,  $\times 200$ .

З метою вирішення цієї діагностичної проблеми до групи ФПНПМ включено пухлини з «обмеженими ядерними ознаками ПР» (ОЯОПРУ) [64]. Нарешті, як зазначено в останньому виданні класифікації пухлин ЩЗ [206], термін «атипова аденома» став «сміттєвою корзиною, до якої неадекватно відносять будь-які випадки пухлин із невизначеними ознаками ядерної атипії». Для

уникнення неточностей діагностики та лікувальної тактики, запропоновано замінити термін «атипова аденома» на «фолікулярну пухлину з невизначеним потенціалом малігнізації», що дозволяє патологам відносити такі пухлини до класу доброякісних. Проте у деяких випадках пухлин із ОЯОП описано віддалені метастази, що стало причиною наполягання багатьма патологами на віднесенні таких пухлин до класу злоякісних [42]. Ця проблема пояснює тенденцію до гіпердіагностики ФВПРЩЗ, а також наявність значних розбіжностей в інтерпретаціях ядерних ознак ПРЩЗ патологами [69]. З метою відокремити подібні пухлини для подальшого вирішення даної проблеми групою експертів-патологів міжнародного проекту «Чорнобильський банк тканин» запропоновано віднести ФПНПМ до групи «диференційованих пухлин із невизначеним потенціалом злоякісності» [[www.Chornobyltissuebank.com](http://www.Chornobyltissuebank.com)]. Це підтверджує існуючу концепцію, відповідно до якої такі пухлини мають низку ознак РЩЗ і можуть мати передраковий характер [62].

### **3.3 Результати експрес-гістологічного дослідження папілярного раку щитоподібної залози**

Метою цього розділу була дослідження ефективності експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) під час хірургічного втручання у діагностиці ПРЩЗ.

Проведено порівняльний аналіз ЕГД та заключного патогістологічного дослідження 76 випадків ПРЩЗ. В усіх випадках у передопераційному періоді проведено ТАПБ вузлів ЩЗ та оперативне втручання на базі хірургічного відділу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у період 2007-2008 рр., яке включало екстрафасціальну гемі- або тиреоїдектомію та дисекцію лімфатичних вузлів шиї.

Згідно результатів цитологічного аналізу аспіратів ТАПБ в досліджуваній групі ПРЩЗ 59 (77,6 %) випадків були із злоякісними цитологічними висновками, 15 (19,7 %) випадків - із сумнівними цитологічними висновками та 2 (2,6 %) випадків - із незначущими висновками.

випадки – із доброякісними висновками. 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 ший у випадках із злоякісними висновками ТАПБ проводили експрес-гістологічне дослідження регіонарних лімфатичних вузлів.

Розміри пухлин ПРЩЗ варіювали від 10 до 65 мм, складаючи в середньому  $27,9 \pm 14,4$  мм. В досліджуваній вибірці хворих вузли однаково часто виявлялися в правій або лівій частці ЩЗ. Залежності локалізації пухлини в певному сегменті частки органу не виявлено.

Серед 15 досліджуваних сумнівних випадків ТАПБ під час експрес-гістологічного дослідження в 13 випадках (86,6%) встановлено діагноз злоякісного процесу та проведено тиреоїдектомію із дисекцією регіонарних лімфатичних вузлів. В 2/15 випадків із сумнівними ТАПБ під час експрес-гістологічного дослідження заморожених зрізів встановлено діагноз «атипова аденома», а після заключного патогістологічного дослідження підтверджено діагноз ФВПР оточений капсулою, що обумовило необхідність повторного хірургічного втручання. У усіх випадках солідного, висококлітинного, класичного варіантів та мікрокарциноми під час експрес-гістологічного дослідження встановлено діагноз злоякісного процесу. Результати експрес-гістологічного дослідження випадків ПРЩЗ із сумнівними висновками ТАПБ наведено у таблиці 3.10.

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 проведення якого і встановлено діагноз ПРЩЗ. В 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 варіанту ПРЩЗ.

Таблиця 3.10

**Результати експрес-гістологічного дослідження випадків ПРЩЗ із сумнівними висновками ТАПБ**

| Гістологічний варіант ПРЩЗ | Кількість випадків із сумнівними висновками ТАПБ | Позитивний результат експрес-гістологічного дослідження, % | Негативний результат експрес-гістологічного дослідження, % |
|----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Класичний                  | 6                                                | 6 (100,0)                                                  | -                                                          |
| Фолікулярний               | 5                                                | 3 (60,0)                                                   | 2 (40,0)                                                   |
| Солідний                   | 1                                                | 1 (100,0)                                                  | -                                                          |
| Висококлітинний            | 1                                                | 1 (100,0)                                                  | -                                                          |
| Дифузно-склерозуючий       | -                                                | -                                                          | -                                                          |
| Мікрокарцинома             | 2                                                | 2 (100,0)                                                  |                                                            |
| Всього                     | 15                                               | 13 (86,6)                                                  | 2 (13,3)                                                   |

Таким чином, ефективність експрес-гістологічного дослідження для діагностики класичного, солідного, висококлітинного варіантів ПРЩЗ та мікрокарциноми складає 100,0%, а для діагностики ФВПР – 60,0%. Загалом, серед 15 випадків із сумнівними висновками ТАПБ під час експрес-гістологічного дослідження підтверджено діагноз злоякісного процесу в 13 (86,6%) випадках, а у 2 (13,3%) випадках – встановлено діагноз «атипова аденома», в яких після заключного патогістологічного дослідження виявлено ФВПР. У цих випадках пухлина була оточена капсулою, тому проведення експрес-гістологічного дослідження не ефективне. Так як діагноз злоякісності підтверджено після заключного патогістологічного дослідження операційного матеріалу, проведено повторне хірургічне втручання для виконання остаточної тиреоїдектомії.

### 3.4 Особливості макроскопічного дослідження папілярного раку щитоподібної залози

Одним із важливих морфологічних методів дослідження є макроскопічне дослідження операційного матеріалу, від якості проведення якого залежить повнота та адекватність наступного патогістологічного дослідження, встановлення клінічної групи та вибір тактики моніторингу пацієнта. Урахування таких важливих характеристик пухлинного процесу як локалізація пухлини, її розмір, співвідношення із оточуючою тканиною, наявність ознак екстраорганної інвазії, ознак багатофокусного росту, метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, є невід’ємними складовими патогістологічного діагнозу.

Під час макроскопічного дослідження ПРЩЗ виявлено велику різноманітність макроскопічних характеристик гістологічних варіантів ПРЩЗ. Більшість пухлин представляли собою солітарне утворення жовтувато-білого кольору, з неправильними контурами, часто із ознаками кальцифікації (рис. 3.8).



**Рис. 3.8** Папілярний рак щитоподібної залози із ознаками екстраорганної інвазії в жирову тканину та прищитоподібну залозу. Макропрепарат моноблочно видаленої щитоподібної залози.

Розміри ПРЩЗ варіювали від менше 1 мм до декількох сантиметрів, а багатофокусний ріст виявлявся досить часто (рис. 3.9).



Рис. 3.9. Папілярний рак щитоподібної залози, багатофокусний ріст, метастази у претрахеальні лімфатичні вузли. Макропрепарат моноблочно видаленої щитоподібної залози із претрахеальними лімфатичними вузлами.

У багатьох пухлин виявлялися ознаки кістозної дегенерації. Як правило, пухлини ПРЩЗ неповністю оточені капсулою, виявлялася помітна інфільтрація пухлини до оточуючої тканини ЩЗ, а в деяких випадках визначалися ознаки екстраорганної інвазії в жирову та м'язову тканини (рис. 3.10).

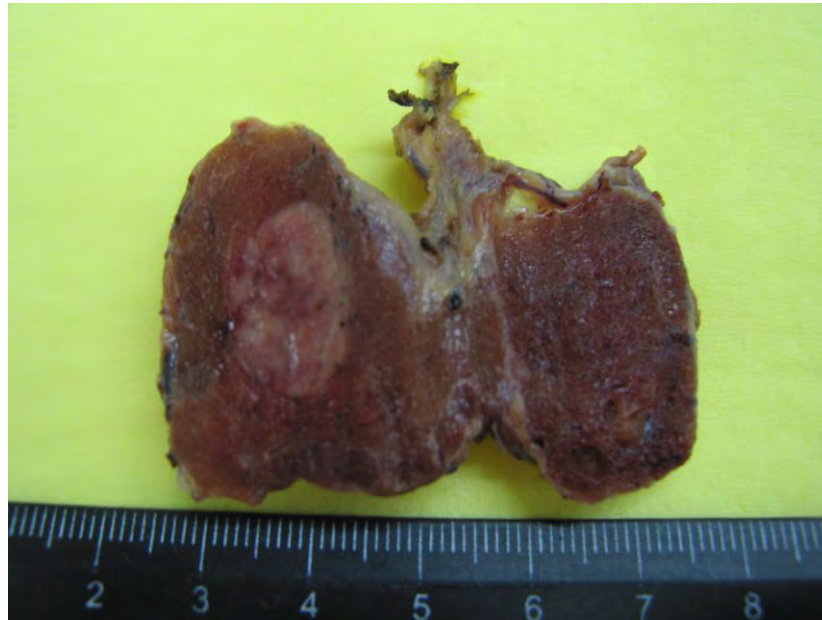


Рис. 3.10. Папілярний рак щитовидної залози. Пухлина має м'ясистий, бархатистий вигляд з виступаючою поверхнею розрізу, яка вкрита дрібними кістозними порожнинами та осередками фіброзу.

Саме такі ділянки пухлин ПРЩЗ під час макроскопічного дослідження виділяли для приготування гістологічних препаратів та адекватного патогістологічного дослідження. Лімфатичні вузли, видалені під час дисекції шиї суворо маркували щодо їх локалізації, розмірів та кількості, що в подальшому дало змогу встановити рівень та адекватність проведеної дисекції лімфатичних вузлів шиї, а також націлити клініцистів на локалізацію можливих рецидивів.

ПРЩЗ має тенденцію розповсюджуватись по лімфатичних судинах, тому метастази в регіонарні лімфатичні вузли на момент діагностики та під час оперативного втручання визначалися в значній кількості випадків (рис. 3.11).



Рис. 3.11. Папілярний рак лівої частки ЩЗ з ураженням множинних лімфатичних вузлів центрального колектору. Макроскопічний препарат.

Під час макроскопічного дослідження випадків фолікулярного варіанту ПРЩЗ більшість таких пухлин нагадували інкапсульовані фолікулярні новоутворення (рис. 3.12).



Рис. 3.12 Фолікулярний варіант ПРЩЗ макроскопічно інкапсульована і нагадує фолікулярну аденому.

Випадки дифузно-дегенеруючого варіанту ПРЩЗ під час макроскопічного дослідження характеризувалися дифузним ураженням однієї або обох часток ЩЗ без формування домінуючого вузла (рис. 3.13).

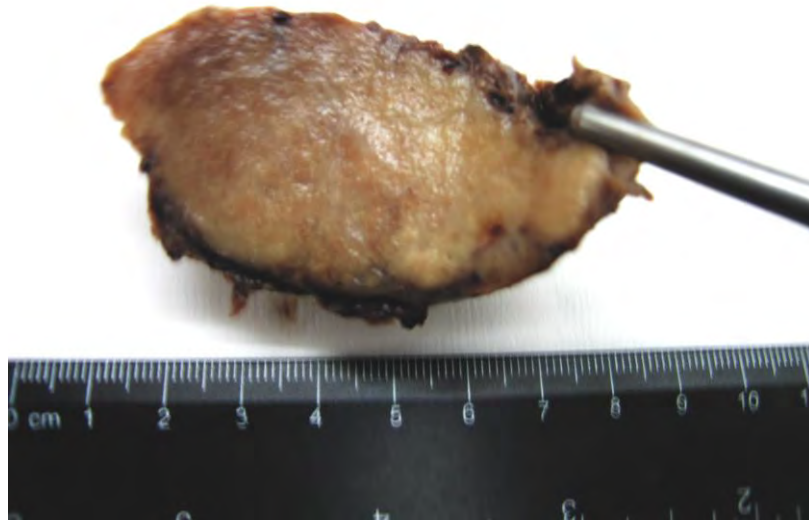


Рис. 3.13 Дифузно-склерозуючий варіант ПРЩЗ. Дифузне ураження правої частки ЩЗ.

Під час макроскопічного дослідження випадків ПРЩЗ на тлі багатовузлового зобу з метою виключення багатофокусного росту, окрім злоякісної пухлини проводили вирізку усіх інших макроскопічно підозрілих вузлів ЩЗ. У випадках дифузно-склерозуючого варіанту ПРЩЗ для патологоанатомічного дослідження досліджували зрізи усієї поверхні частки залози. Під час макроскопічного дослідження двох випадків із діагнозом ЕГД «атипова аденома», коли пухлина повністю оточена капсулою, готували серійні зрізи усієї капсули. У двох випадках із доброякісними висновками ТАПБ під час макроскопічного дослідження в одному виявлено мікрокарциному на тлі багатовузлового зобу, в іншому – ПРЩЗ із кістозними змінами також на тлі багатовузлового зобу.

### 3.5 Особливості остаточного патогістологічного дослідження папілярного раку щитоподібної залози

Патогістологічне дослідження проводили на гістологічних зрізах 76 випадків ПРЩЗ, забарвлених гематоксилін-еозином. Патогістологічний діагноз встановлено згідно із критеріями класифікації ВООЗ пухлин ЩЗ (2004). Результати гістологічного дослідження ПРЩЗ наведено у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

#### Розподіл гістологічних варіантів ПРЩЗ

| Гістологічний варіант ПРЩЗ | Кількість випадків, % |
|----------------------------|-----------------------|
| Класичний                  | 35 (46,0)             |
| Фолікулярний               | 8 (10,5)              |
| Солідний                   | 7 (9,2)               |
| Висококлітинний            | 5 (6,6)               |
| Дифузно-склерозуючий       | 2 (2,6)               |
| Мікрокарцинома             | 19 (25,0)             |
| Всього                     | 76                    |

Стадію процесу визначали, враховуючи основні прогностичні клініко-морфологічні чинники (вік пацієнта, розмір первинної пухлини, наявність екстраорганної інвазії, метастази в регіонарні вузли, віддалені метастази). Результати клініко-патологічних чинників у пацієнтів із ПРЩЗ наведено у таблиці 3.12.

**Характеристика клініко-патологічних чинників ПРЦЗ (n=76)**

| <b>Клініко-патологічний чинник</b>       | <b>Кількість пацієнтів (%)</b> |
|------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Стать</b>                             |                                |
| чоловіки                                 | 8 (10,5)                       |
| жінки                                    | 68 (89,5)                      |
| <b>Групи ризику за класифікації AMES</b> |                                |
| низький                                  | 40 (52,6)                      |
| високий                                  | 36 (47,4)                      |
| <b>Вік</b>                               |                                |
| < 45 років                               | 34 (44,7)                      |
| > 45 років                               | 42 (55,3)                      |
| <b>Розмір пухлини</b>                    |                                |
| ≤2 см                                    | 21 (27,6)                      |
| >2-4 см                                  | 48 (63,2)                      |
| >4 см                                    | 7 (9,2)                        |
| <b>Метастази в лімфатичні вузли</b>      |                                |
| так                                      | 29 (38,2)                      |
| ні                                       | 47 (61,8)                      |
| <b>Екстраорганна інвазія</b>             |                                |
| так                                      | 37 (48,8)                      |
| ні                                       | 39 (51,3)                      |
| <b>Багатофокусність</b>                  |                                |
| так                                      | 25 (32,9)                      |
| ні                                       | 51 (67,1)                      |
| <b>Інвазія лімфатичних судин</b>         |                                |
| так                                      | 22 (28,9)                      |
| ні                                       | 54 (71, 1)                     |

Розподіл клініко-патологічних чинників за гістологічних варіантів ПРЩЗ наведено у таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

**Характеристика клініко-патологічних чинників за гістологічних варіантів ПРЩЗ**

| <b>Гістологічний варіант ПРЩЗ, кількість,</b> | <b>Багатофокусний ріст, кількість, %</b> | <b>Екстраорганна інвазія, кількість, %</b> | <b>Метастази у лімфовузлах, кількість, %</b> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Класичний (35)                                | 12 (34,3)                                | 19 (54,2)                                  | 13 (37,1)                                    |
| Фолікулярний (8)                              | 2 (25,0)                                 | 1 (12,5)                                   | 5 (6,3)                                      |
| Солідний (7)                                  | 1 (14,2)                                 | 4 (57,1)                                   | 3 (42,9)                                     |
| Висококлітинний (5)                           | 2 (28,5)                                 | 7 (100,0)                                  | 3 (42,9)                                     |
| Диффузно-склерозуючий (2)                     | 2 (100,0)                                | 2 (100,0)                                  | 2 (100,0)                                    |
| Мікрокарцинома (19)                           | 6 (31,2)                                 | 4 (21,1)                                   | 3 (10,5)                                     |
| Всього (76)                                   | 25 (32,9)                                | 37(48,8)                                   | 29 (38,2)                                    |

Таким чином, найчастіше ознаки екстраорганої інвазії визначалися у випадках класичного варіанту ПРЩЗ (54,2 %), солідного (57,1 %), висококлітинного та диффузно-склерозуючого – 100 % відповідно. Частота виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах була найвищою у випадках солідного, висококлітинного та диффузно-склерозуючого варіантів ПРЩЗ – 42,9 %, 42, 9% та 100 % відповідно.

Під час остаточного патогістологічного дослідження випадків ПРЩЗ характерними ознаками вважали збільшення розміру ядра, овальну та витягнуту його форму, нашарування. Типові ядра просвітлені по типу «матового скла». Контури ядер нерівні з борознами і псевдовключеннями. У пухлинах без складної папілярної структури діагноз ПР встановлюється за наявності характерних

ядерних ознак, присутні в значній частині пухлини. У випадках класичного варіанту ПРЦЗ ділянки папілярної будови комплексні та гіллясті (рис. 3.14).

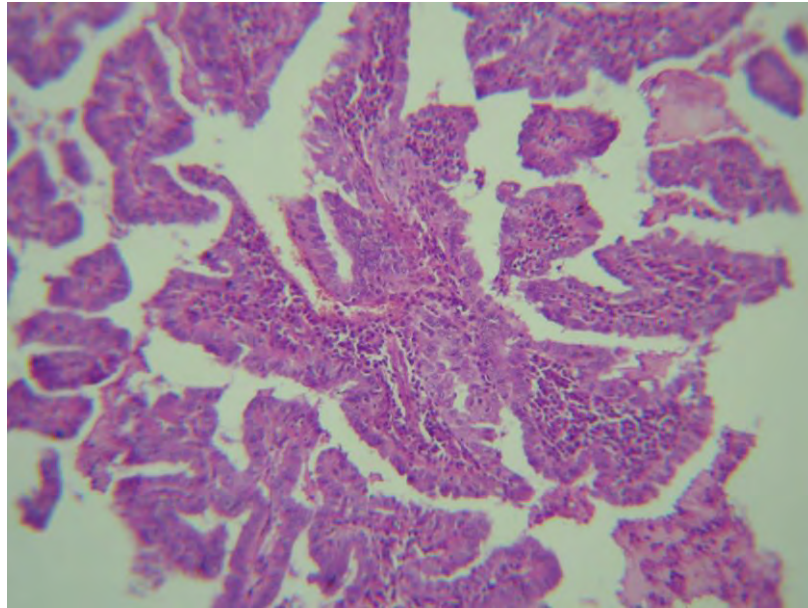


Рис. 3.14 Папілярний рак з гіллястими папілами, вкритими одношаровим епітелієм з ядрами типу «матових скелець». Гематоксилін-еозин,  $\times 200$ .

Інколи виявлялися ділянки плоскоклітинної метаплазії епітелію (рис. 3.15).

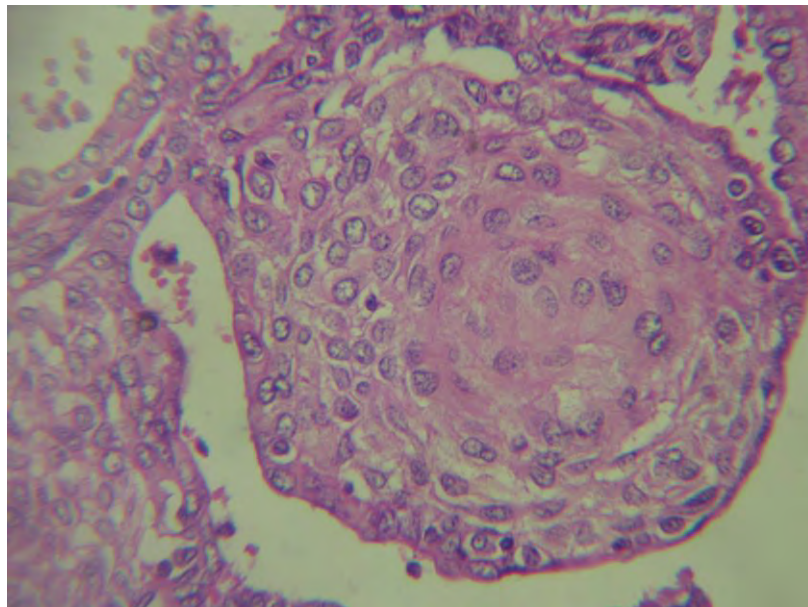


Рис. 3.15 Папілярний рак ЩЗ із ознаками плоскоклітинної метаплазії. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$ .

Найчастіше спостерігалися пухлини змішаної будови, коли ділянки папілярної будови співіснували із ділянками солідної або трабекулярної будови, або утворені фолікулами маленьких та середніх розмірів (рис. 3.16).

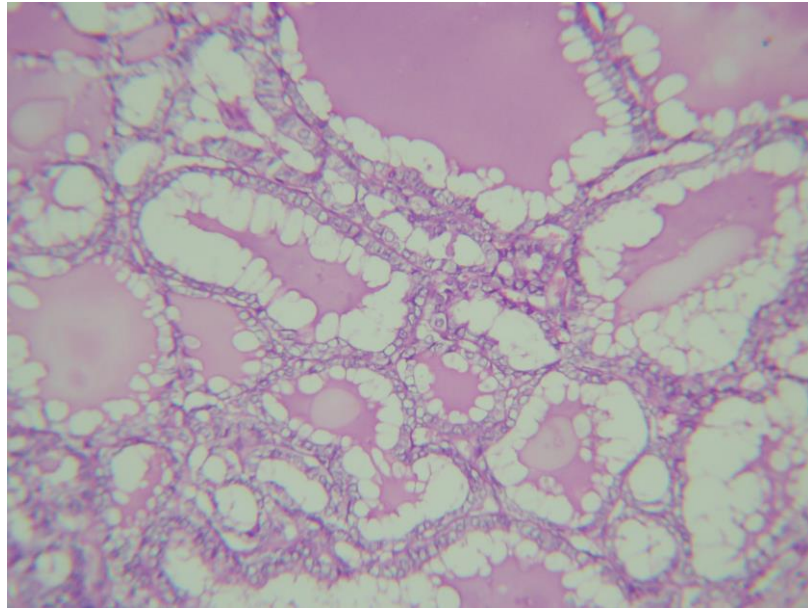


Рис. 3.16 Фолікулярні структури ПР ЩЗ із характерними ядерними ознаками деформації ядер. Гематоксилін і еозином. х 400.

Часто в стромі пухлин визначалися ознаки кістозних змін та ділянки склерозу (рис. 3.17).

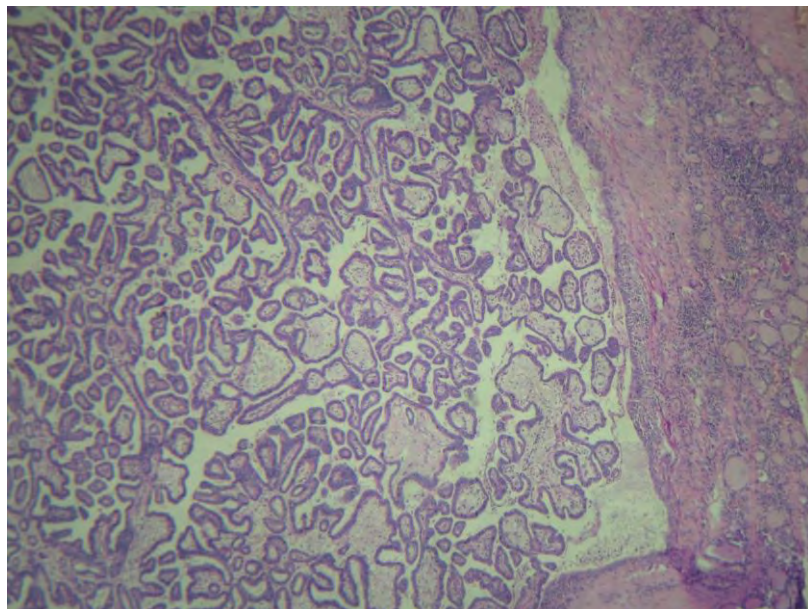


Рис. 3.17 Папілярний рак ЩЗ із ознаками кістозних змін. Гематоксилін-еозин. ×200

Що стосується псамомних тілець, то вони являли собою округлі кальцифікати з концентричною шаруватістю. Псамомні тільця за ПР виявлялися як поміж пухлинних клітин, так і в лімфатичних просторах або в стромі пухлини (рис. 3.18).

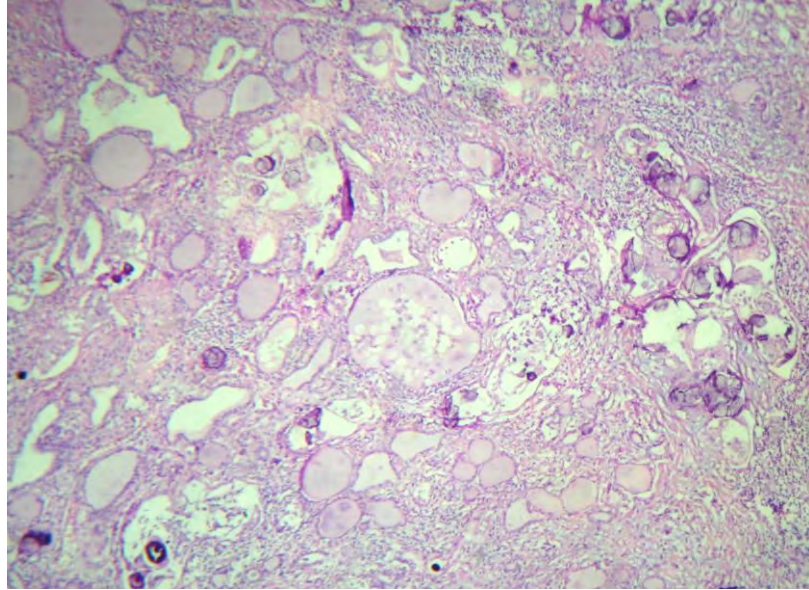


Рис. 3.18 Псамомні тільця в стромі пухлини за папілярного раку щитоподібної залози. Гематоксилін-еозин.  $\times 100$

Досить часто в стромі пухлин ПРЦЗ виявлялися багатоядерні гігантські клітини (рис. 3.19).

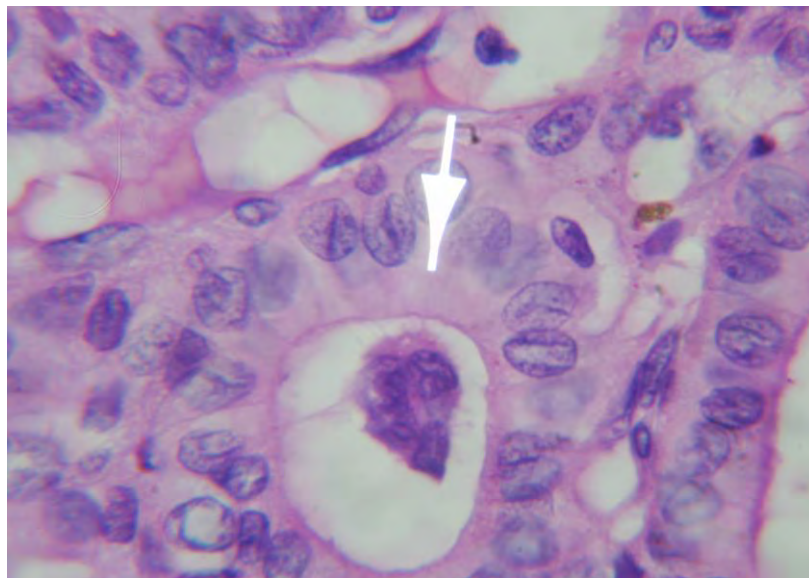


Рис. 3.19 Багатоядерні гігантські клітини в стромі ПРЦЗ. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$ .

Поряд із зонами склерозу строми визначалися ділянки лімфоцитарної інфільтрації (рис. 3.20).

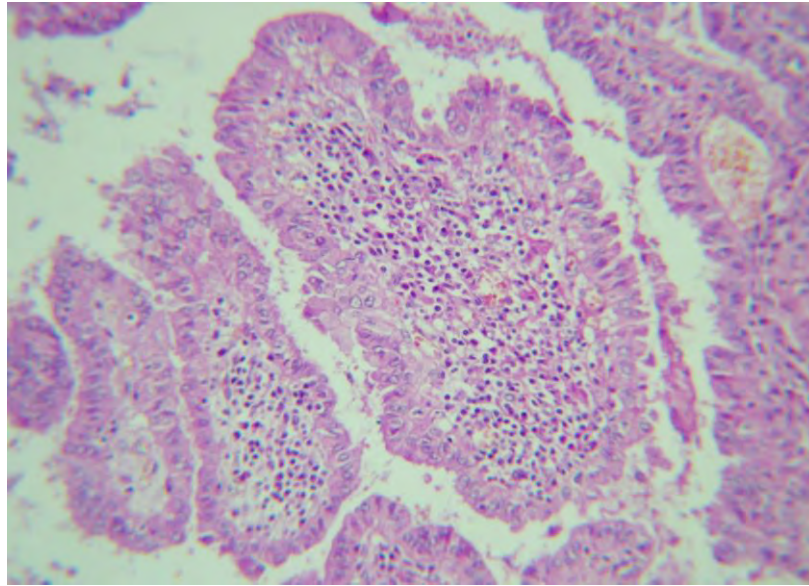


Рис. 3.20 Папілярний рак із ознаками лімфоцитарної інфільтрації строми. Гематоксилін-еозин.  $\times 100$ .

У деяких випадках в папілах виявлялися ознаки набряку. Папіли вкриті епітелієм з порушеною полярністю та блідою чи еозинофільною цитоплазмою (рис. 3.21).

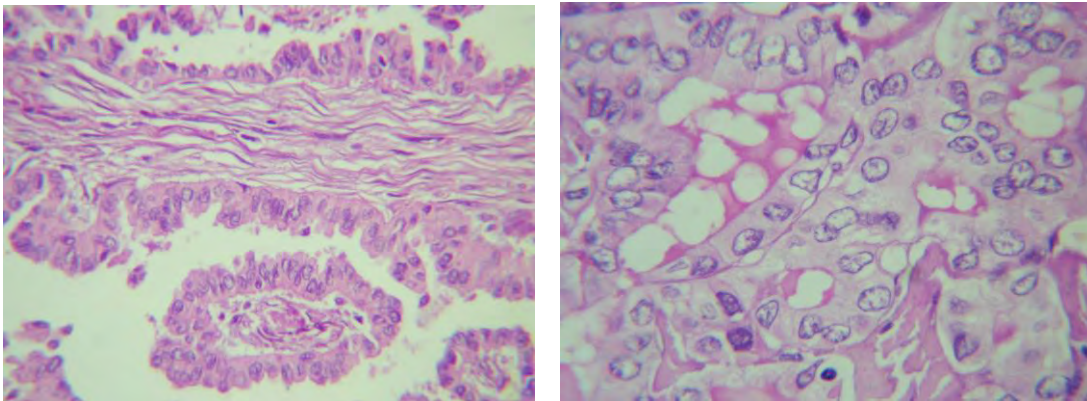


Рис. 3.21 Папілярний рак ЩЗ. Ліворуч - клітини на поверхні набряклого папіли (ліворуч) з ознаками метаплазії (щільний хроматин, інтенсивно еозинофільна цитоплазма) в порівнянні з клітинами праворуч, у яких визначаються світлі ядра. Праворуч - базофільний колоїд всередині фолікулів. Гематоксилін-еозин.  $\times 200$ , .  $\times 100$ .

В деяких випадках ПР ЩЗ виявлялися зони склерозу та десмоплазії (рис. 3.22).

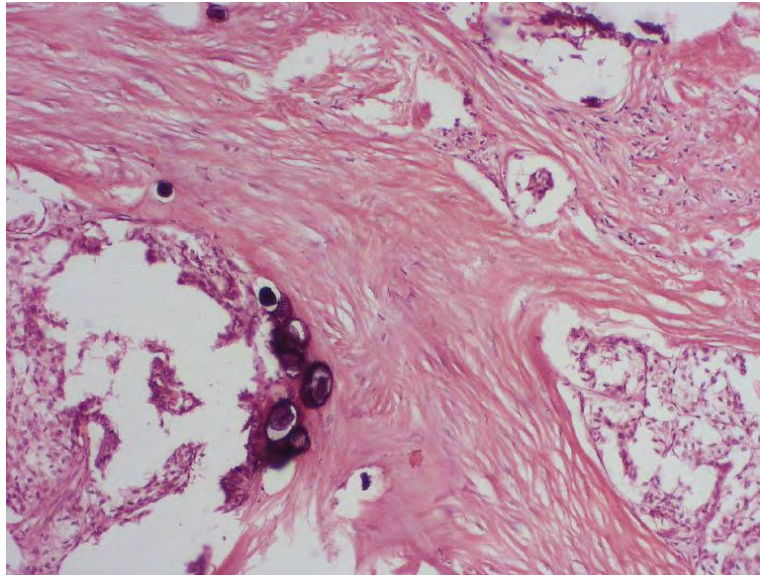


Рис. 3.22 Папілярний рак ЩЗ із виразними ознаками десмоплазії та склерозу строми. Гематоксилін-еозин.  $\times 100$

Справжні папіли відрізняли від папілярних структур, що іноді виявляються за вузлового зобу або фолікулярних аденомах, а також від коротких папілярних складок за дифузної гіперплазії (рис. 3.23). Проте, ядра у вище перелічених випадках зазвичай круглі, розташовані базально, і, найголовніше, не мають характерних ознак ПР.

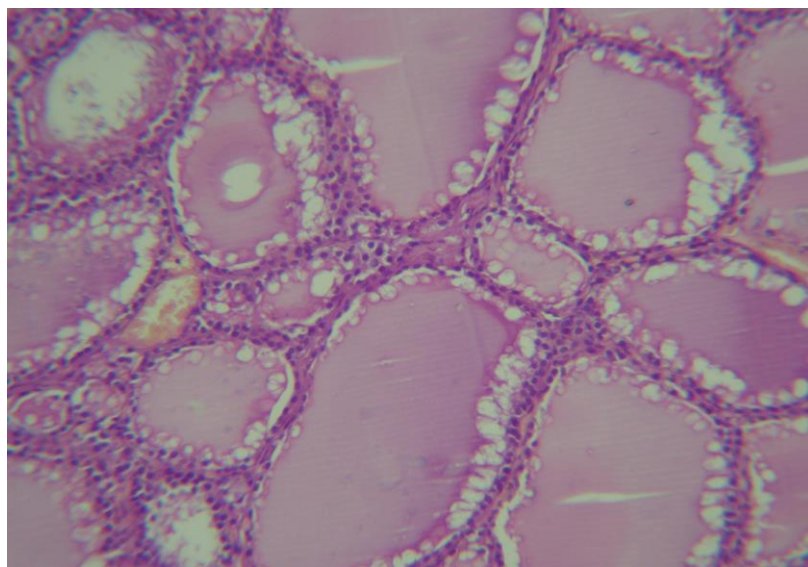


Рис. 3.23 Вуловий гіперпластичний зоб. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

### 3.6 Кореляція патогістологічних та цитологічних характеристик гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози

Під час патогістологічного дослідження деяких випадків ПРЩЗ визначалися особливі риси, тобто комбінації певних типів росту, клітин і стромальних реакцій. Діагноз певного гістологічного варіанту ПР встановлювали у випадках, коли в пухлині переважати характерні морфологічні особливості.

У 8 випадках встановлено діагноз фолікулярного варіанту ПРЩЗ (ФВПР). Під час патогістологічного дослідження такі пухлини утворювали фолікули маленьких і середніх розмірів, неправильної форми, без папілярних структур. У просвітку фолікулів визначалась різна кількість колоїду. Більшість клітин, що вистилають фолікули, містять великі світлі ядра з борознами і ядерними псевдовключення. Характерними для даного типу ПР є інтрафоллікулярні багатоядерні гігантські клітини, в той час як склероз строми і псамомні тільця зустрічалися досить рідко (рис. 3.24).

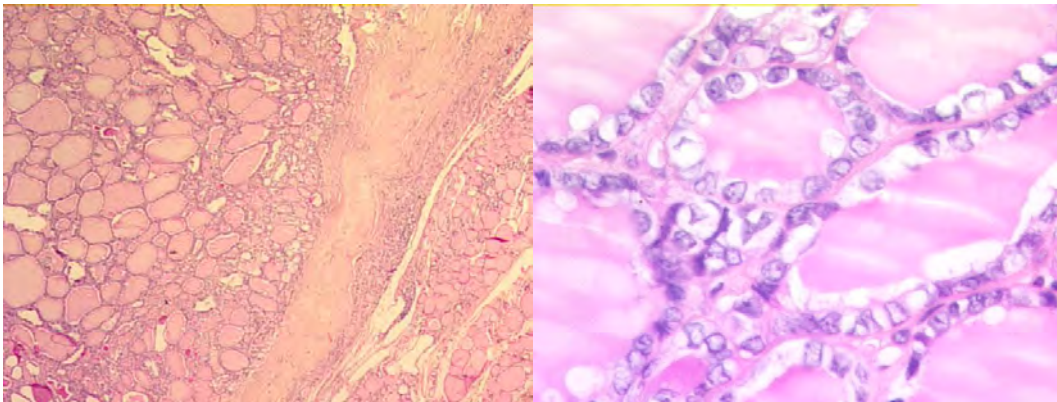


Рис. 3.24 Інкапсульований тип фолікулярного варіанту ПР. Фолікулярний епітелій із типовими ядерними ознаками папілярного раку. Гематоксилін і еозин.  $\times 200$ .

Майже третина пухлин ФВПР були інкапсульованими. Не дивлячись на повну інкапсуляцію в 3 із 8 випадках виявлено метастази у лімфатичних вузлах.

Під час цитологічного дослідження аспіратів ФВПР визначалися розрізнені клітини, іноді згруповані в фолікули, зазвичай на тлі невеликої кількості колоїду.

Саме типові ядерні ознаки ПР дозволяли відрізнити цей варіант ПРЩЗ відрізнити від інших фолікулярних пухлин (рис. 3.25). Проте, за даного типу ПР кількість внутрішньоядерних включень менше порівняно із класичним варіантом.

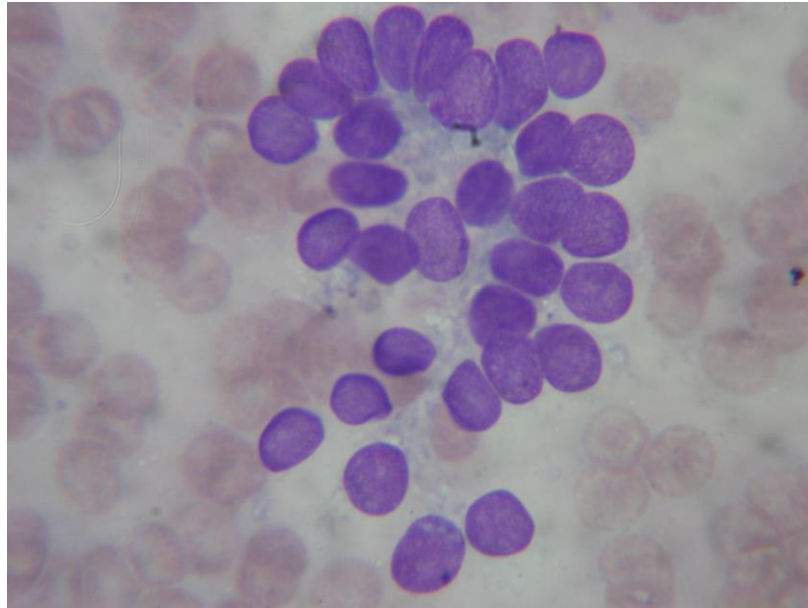


Рис. 3.25 Цитологічна картина аспірату фолікулярного варіанту ПРЩЗ. Внутрішньоядерні включення відсутні. Май-Грюнвальд-Гімза.  $\times 200$ .

У 2 із 76 випадків ПРЩЗ встановлено діагноз дифузно-склерозуючого варіанту ПРЩЗ. Такі пухлини виявлено у пацієнтів молодого віку і характеризувалися дифузним ураженням однієї або обох часток ЩЗ без формування домінуючого вузла. Гістологічно виявлялися невеликі ділянки папілярної будови в розширених лімфоваскулярних просторах. Також характерним для даного типу ПР виражена плоскоклітинна метаплазія, множинні псамомні тільця, виражена лімфоцитарна інфільтрація та фіброз строми (рис. 3.26).

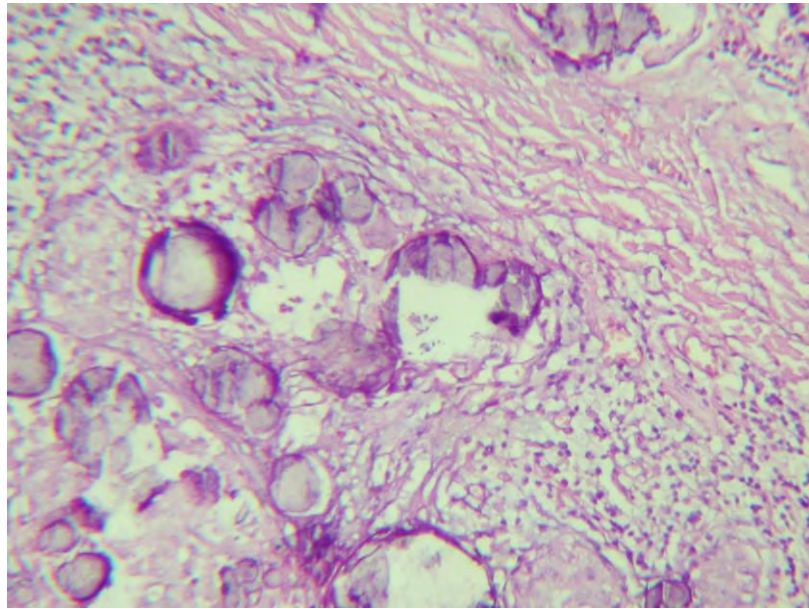


Рис. 3.26 Дифузно-склерозуючий варіант ПРЩЗ. Гематоксилін і еозин.  $\times 100$ .

У тканині ЩЗ навколо пухлини виявлялися ознаки хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту. Множинні метастази в регіонарні лімфатичні вузли визначалися у центральному та латеральному колекторах ший (рис. 3.27).

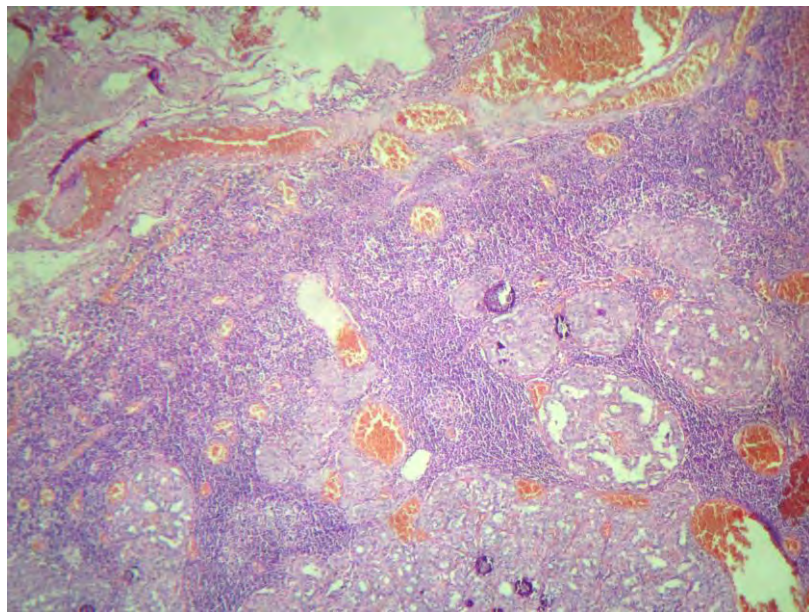


Рис. 3.27 Метастаз у лімфатичний вузол папілярного раку ЩЗ, дифузно-склерозуючого варіанту. Гематоксилін і еозин.  $\times 100$ .

Під час цитологічного дослідження випадків дифузно-склерозуючого варіанту визначалися плеоморфні клітини із характерними ядерними ознаками папілярного раку на тлі лімфоцитів (рис. 3.28).

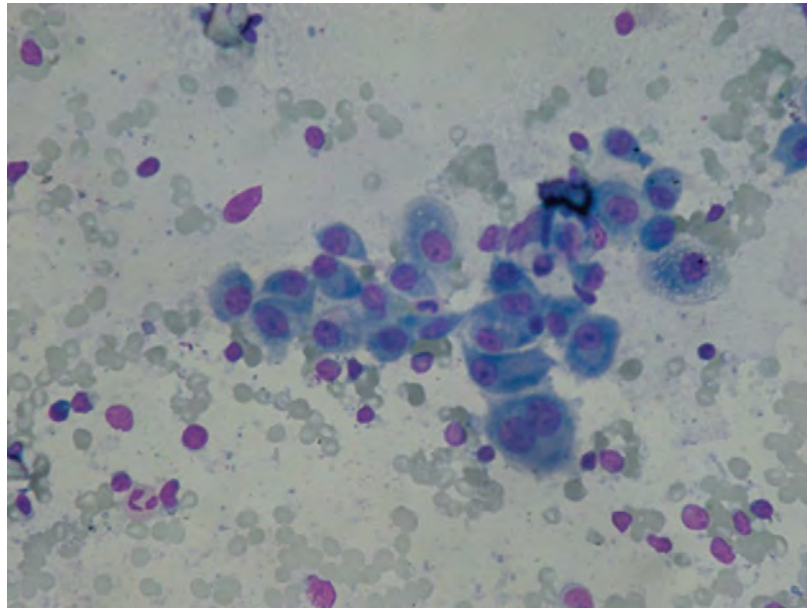


Рис. 3.28 Аспірат дифузно-склерозуючого варіанту ПРЩЗ. Май-Грюнвальд-Гімза.  $\times 200$ .

В 5 із 76 випадків встановлено діагноз висококлітинного варіанту ПРЩЗ. В усіх випадках виявлено ознаки екстраорганної інвазії. Під час патогістологічного дослідження переважав змішаний тип будови: папілярний, трабекулярний, також визначались ділянки, утворені фолікулами середніх розмірів (рис. 3.29).

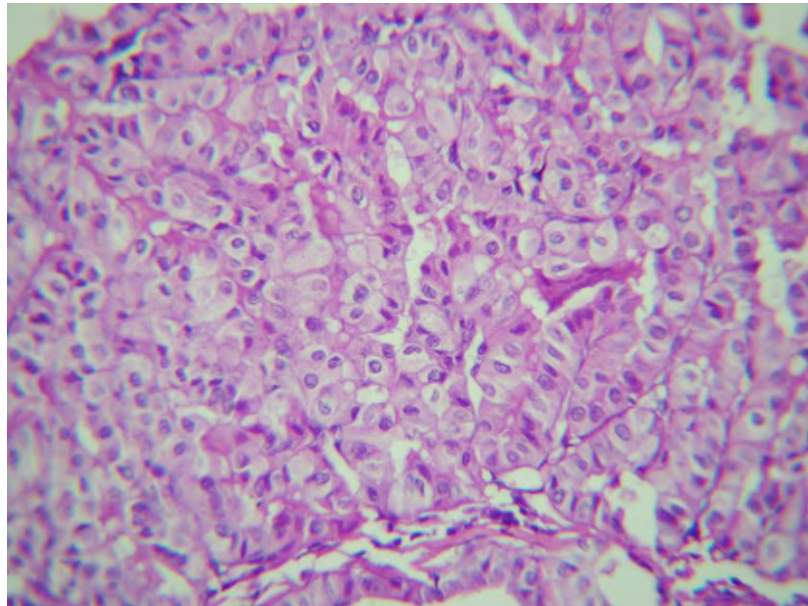


Рис. 3.29 Висококлітинний варіант ПРЩЗ. Гіллясті папіли, встелені високими клітинами з багатою еозинофільною цитоплазмою. Гематоксилін і еозин.  $\times 400$ .

Пухлини склалися переважно з клітин, вертикальних розмір яких, щонайменше, у три рази перевищував поперечний. Цитоплазма клітин рясна, еозинофільна. Ядра мали схожі характеристики хроматину як і за класичного варіанту ПРЦЗ. В стромі пухлин часто визначалися ділянки некрозу.

Під час цитологічного дослідження таких випадків визначалися окремо розташовані плеоморфні широкі витягнуті клітини, з чіткими краями і рясною щільною цитоплазмою (рис. 3.30).

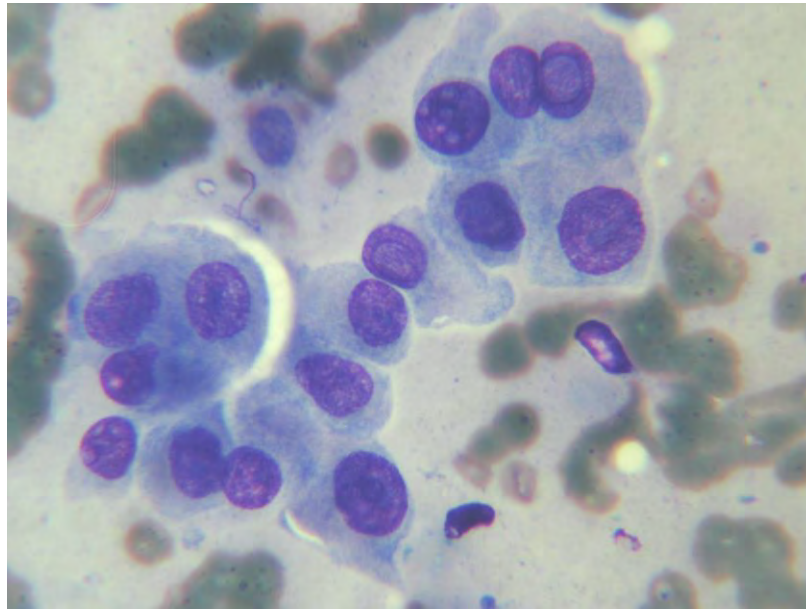


Рис. 3.30 Аспірат висококлітинного варіанту папілярного раку щитоподібної залози. Май-Грюнвальд-Гімза,  $\times 400$ .

Часто в ядрах клітин високклітинного варіанту ПРЦЗ виявлялися виражені ядерні псевдовключення у вигляді «мильних бульбашок», а також численні ядерця (рис. 3.31).

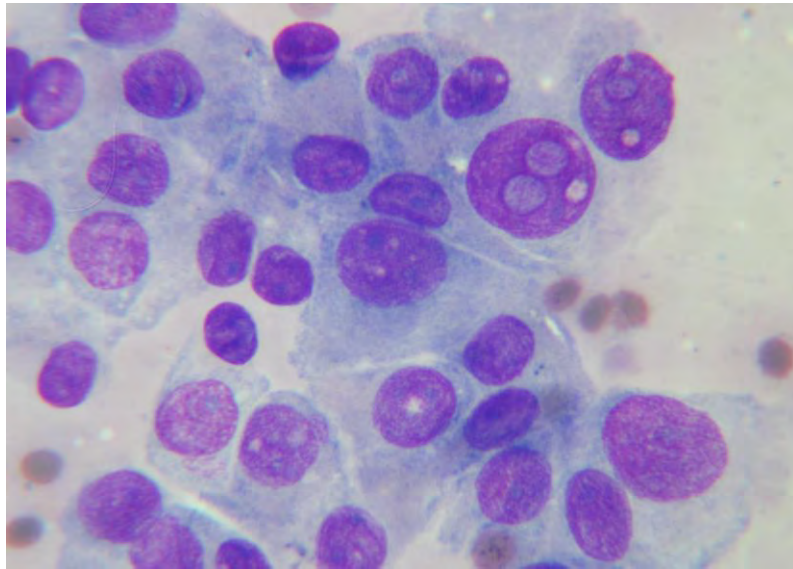


Рис. 3.31 Аспірат висококлітинного варіанту ПРЩЗ. ядра містили виражені ядерні псевдовключення у вигляді «мільних бульбашок». Май-Грюнвальд-Гімза.  $\times 400$ .

В 7 із 76 випадків встановлено діагноз солідного варіанту ПРЩЗ. В 4/7 випадків (57,1 %) виявлялися ознаки екстраорганної інвазії, в 3/7 (42,9 %) – метастази у регіонарних лімфатичних вузлах ший.

Під час гістологічного дослідження пухлини складалися із солідних пластів клітин з типовими ядерними ознаками папілярного раку (рис. 3.32). Визначалися ознаки інвазії судин.

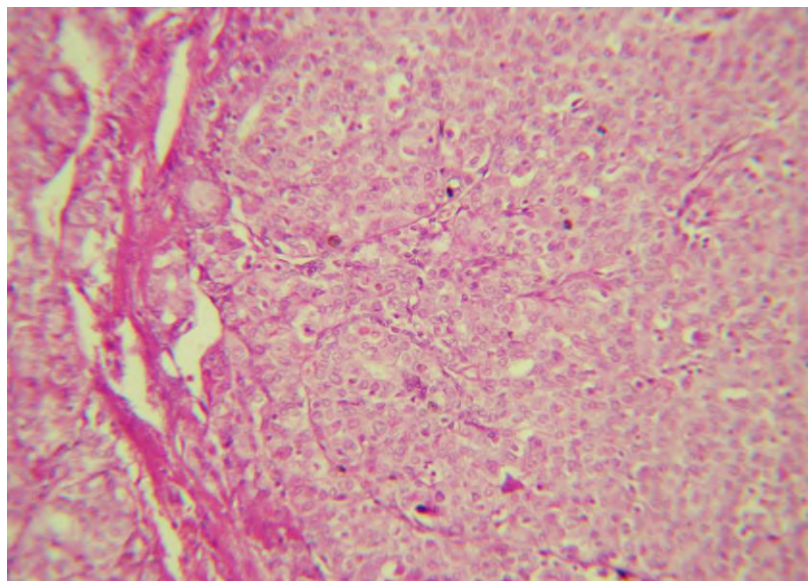


Рис. 3.32 Солідний варіант ПРЩЗ. Гематоксилін і еозин.  $\times 200$ .

Під час цитологічного дослідження аспіратів солідного варіанту ПРЩЗ на тлі елементів крові визначалися сінцитіоподібні фрагменти, утворені з клітин без будь-яких архітектонічних конфігурацій. Ядра клітин великі за розмірами з рідкісними внутрішньоядерними псевдо включення (рис. 2.33).

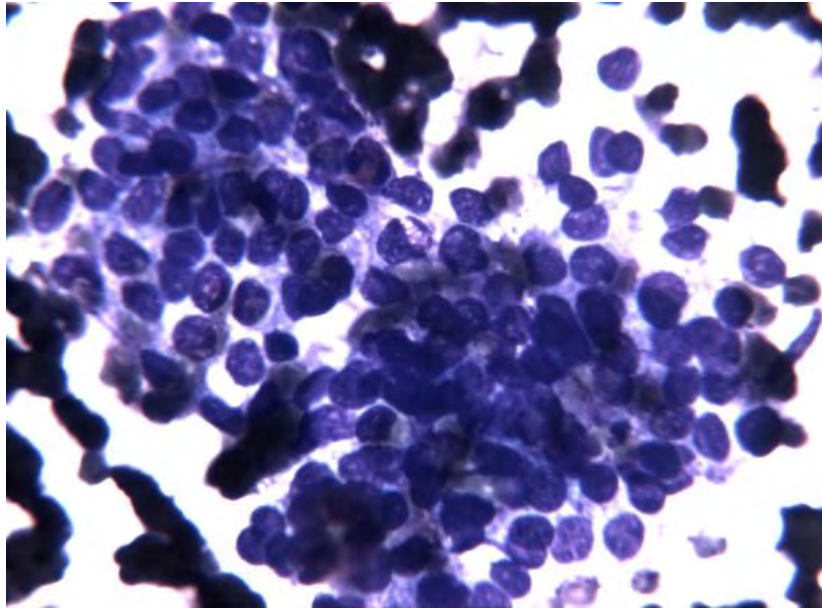


Рис. 3.33 Аспірат солідного варіанту папілярного раку ЩЗ. Папенгейм.  $\times 200$ .

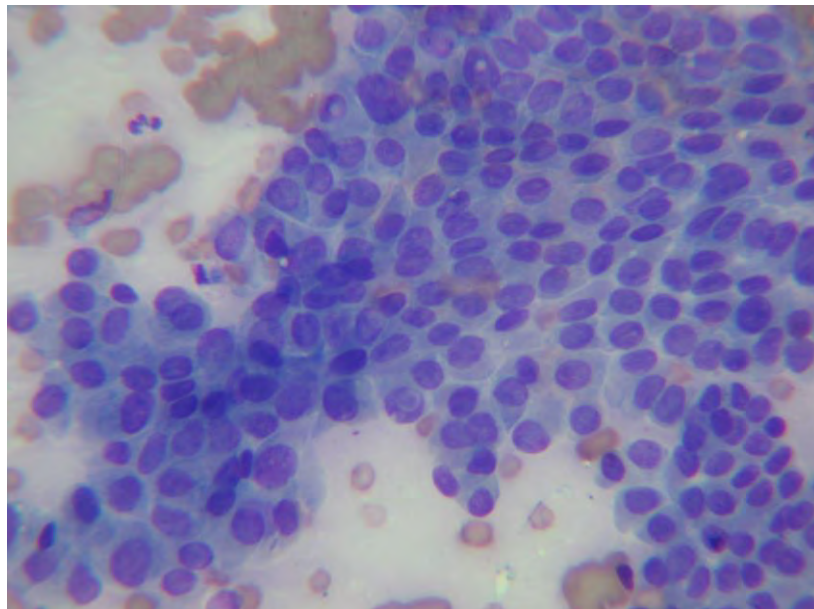


Рис. 3.34 Аспірат солідного варіанту папілярного раку щитоподібної залози. Май-Грюнвальд-Гімза,  $\times 400$ .

В 19 випадках розмір пухлини ПРЩЗ не перевищував 1 см, тому встановлено діагноз папілярної мікрокарциноми. Зазвичай, пухлини локалізувалися поблизу капсули залози, часто неінкапсульовані із вираженим склерозом строми. Найменші пухлини (менше 5 мм) часто мали фолікулярну будову без ознак склерозу строми (рис. 3.35). В той час як великі мікрокарциноми (в середньому більше 6 мм) мали виражену десмопластичну строму.

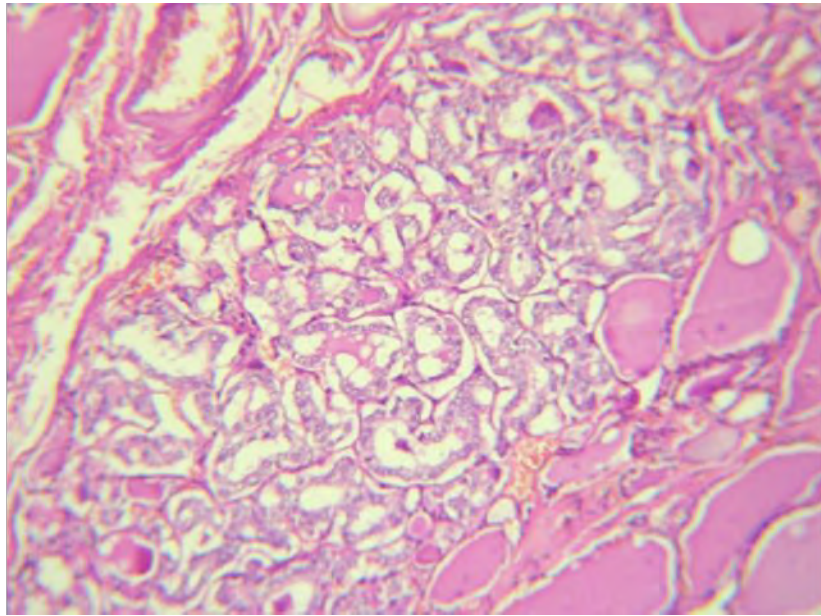


Рис. 3.35 Папілярна мікрокарцинома ЩЗ. Папілярний тип будови і типові ядерні ознаки. Гематоксилін і еозин.  $\times 200$ .

У 4/19 випадків (21,1 %) папілярної мікрокарциноми виявлено ознаки екстраорганної інвазії, в 6/19 (31,2 %) – багатофокусний ріст, в 3/19 (10,5 %) – виявлено метастази у лімфатичних вузлах центрального та латерального колекторах ший. Під час цитологічного дослідження аспіратів ТАПБ папілярної мікрокарциноми виявлялися типові для класичного варіанту ознаки.

### **Резюме до розділу 3**

З метою розробки об'єктивних морфологічних критеріїв діагностики гістологічних варіантів ПРЩЗ 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 РЩЗ проведено кореляційний аналіз цитологічних висновків та патогістологічних діагнозів 76 випадків РЩЗ пацієнтів, прооперованих на базі хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України за період 2006-2007 рр.

Наразі ТАПБ розглядається як найбільш ефективний метод для морфологічної діагностики вузлів ЩЗ, а також метод скринінгу у виборі тактики лікування. Із застосуванням ТАПБ кількість хірургічних втручань із приводу доброякісних захворювань ЩЗ зменшилася вдвічі, а кількість операцій із приводу РЩЗ зросла [31]. Водночас сумнівні висновки ТАПБ, як і раніше, є основною проблемою цитологічного аналізу. До цієї групи належать випадки з цитологічними ознаками атипії, а також випадки «фолікулярних неоплазій» [138]. За результатами цитологічного аналізу пунктатів вузлів ЩЗ до групи фолікулярних пухлин відносять випадки з цитологічними ознаками мікрофолікулярної будови та/або з ознаками ядерної атипії та мітотичної активності. Загальновизнаним є факт, що цитолог не може вірогідно розмежувати ФА та ФРЩЗ, тому такі пухлини було об'єднано у групу «фолікулярні неоплазії». До діагностичної «сірої зони» також входять вузли ЩЗ солідної будови та ФВПРЩЗ. Оскільки у таких випадках неможливо виключити РЩЗ, пацієнти із сумнівними висновками ТАПБ підлягають хірургічному втручанню.

Таким чином, 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 та визначення обсягу хірургічного втручання; у післяопераційний період для встановлення остаточного патогістологічного діагнозу та визначення тактики моніторингу. Комбіноване застосування цитологічного та патогістологічного

методів дозволяє досягти максимальної ефективності у діагностиці та лікуванні ПРЩЗ.

Цитологічний аналіз аспіратів ТАПБ дозволяє правильно діагностувати 60-70 % вузлів ЩЗ і виявляти понад 90 % випадків РЩЗ, а тому є найбільш ефективним методом у селекції вузлів ЩЗ для хірургічного лікування [99]. Проведення експрес-гістологічного дослідження під час операції з приводу РЩЗ дозволяє визначити адекватний обсяг втручання. Проте обидва методи мають певні обмеження. Чутливість цитологічного методу значно вища за таку експрес-гістологічного, надто з використанням маркерів злоякісності (тиреоїдна пероксидаза, дипептидиламінопептидаза IV) [65]. Чутливість експрес-гістологічного дослідження для діагностики класичного варіанту ПРЩЗ складає 100 %, тоді як для ФРЩЗ та інкапсульованого фолікулярного варіанту ПРЩЗ – зрідка перевищує 50 %. Проведення макроскопічного та остаточного патогістологічного дослідження дозволяє встановити точний розмір пухлини, підтвердити її гістологічний тип, виявити екстраорганну інвазію, інвазію судин і метастази у ЛВ.

Отже, різниця у біологічній поведінці різних типів РЩЗ пояснює необхідність застосування різних підходів у їх лікуванні, а також складності в оцінці якості лікування. Наразі виділено чотири найбільш значущих клініко-морфологічних параметри (вік хворого, розмір пухлини, її розповсюдженість, гістологічний тип), які дозволяють класифікувати пухлини за ступенем ризику з метою вибору адекватної тактики лікування [137].

Патогістологічне дослідження є «золотим стандартом» для діагностики пухлин ЩЗ. Проте питання диференційної діагностики фолікулярної аденоми, ФПНПМ і ФВПРЩЗ, як і раніше, залишаються не до кінця вирішеними [53].

Результати аналізу вікових діапазонів у досліджуваній групі, характерних для кожного гістологічного варіанту ПРЩЗ узгоджуються із даними літератури. Урахування віку пацієнта на етапі діагностики ПРЩЗ дозволяє більш чітко розраховувати прогноз хвороби. Також встановлено, що середній вік пацієнтів із ПРЩЗ із солітарними вузлами 41,2 роки, порівняно із середнім віком хворих із

ПРЩЗ на тлі багатовузлового зобу (56,5 роки). Встановлено вищу частоту ПРЩЗ із солітарними вузлами серед пацієнтів чоловічої статі (87,5 %) порівняно жінками (79,4 %). Отже, чоловічу стать пацієнта слід розглядати як несприятливий прогностичний чинник, надто під час дослідження солітарних вузлів ЩЗ.

Згідно результатів ефективності аналізу цитологічного дослідження у діагностиці ПРЩЗ в усіх випадках із злоякісним цитологічним висновком після проведення остаточного патогістологічного дослідження підтверджено діагноз злоякісного процесу, не було жодного випадку хибно-позитивного результату ТАПБ. Ефективність цитологічного дослідження у діагностиці ПРЩЗ склала 96,7 %. Ефективність експрес-гістологічного дослідження під час хірургічного втручання для діагностики ПРЩЗ склала 86,6 %.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковано у працях та викладено у доповідях на наукових конференціях:

1. Рак щитоподібної залози фолікулярного походження: клініко–морфологічні характеристики та прогноз [Текст] / О. С. Ларін, М. С. Кротеви́ч, В. Г. Хоперія, К. О. Галахін // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. – № 3 (24). – С. 50-55.

2. Прогностичне значення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози [Текст] / М.В. Кротеви́ч М.В. // Матеріали конференції Всеукраїнської асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини «Діагностичні та організаційні питання щодо створення системи забезпечення якості клінічних лабораторних досліджень», 28 - 29 вересня 2010 р., м. Київ, [www.acclmu.org.ua]. – С. 17.

3. Класифікаційні аспекти папілярних карцином щитоподібної залози [Текст] / К.О. Галахін, Е.М. Ковальчук, М.С. Кротеви́ч // Матеріали VIII міжнародного конгресу патологів України «Сучасні проблеми патологічної анатомії», 8-10 жовтня, 2003 р., м. Івано-Франківськ // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10. – С. 120.

## РОЗДІЛ 4

### ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ЧИННИКІВ ГІСТОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТІВ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

#### 4.1. Результати встановлення взаємозв'язку прогностичних чинників та груп ризику гістологічних варіантів папілярного раку

**4.1.1 Аналіз клініко-морфологічних характеристик гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози.** Метою даного розділу роботи було встановлення асоціації між різними гістологічними варіантами ПРЩЗ і групами ризику відповідно до AMES системи ризику на основі вивчення їх клініко-морфологічних особливостей.

Ретроспективно проведено дослідження 114 гістологічних препаратів та історій хвороб пацієнтів, прооперованих із приводу ПРЩЗ на базі хірургічного відділення УНПЦХТЕОТ протягом 2006-2007 рр. За результатами патогістологічного дослідження виділено гістологічні варіанти ПРЩЗ і розділено їх на дві групи ризику відповідно до класифікації AMES.

Статистичний аналіз клініко-морфологічних даних виконано з використанням описового та параметричного методів. Статистично значущим вважали значення  $p < 0,05$ .

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 %) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Гістологічні варіанти папілярного раку ЩЗ (114 випадків)**

| Варіант папілярного раку ЩЗ | Кількість випадків, % |
|-----------------------------|-----------------------|
| Класичний                   | 58 (50,9)             |
| Висококлітинний             | 20 (17,5)             |
| Фолікулярний                | 15 (13,2)             |
| Мікрокарцинома              | 14 (12,3)             |
| Інкапсульований             | 4 (3,5)               |
| Солідний                    | 3 (2,6)               |

Незважаючи на існуючі розбіжності у методологічних підходах, що складають тактику лікування, загальновизнаними є основні прогностичні чинники РЩЗ, до яких входять: вік хворого, розповсюдженість процесу на момент встановлення діагнозу, а також гістологічний тип і ступінь диференціювання пухлини. Ми провели порівняльний аналіз прогностичної цінності цих чинників для кожного варіанту ПРЩЗ (табл. 4.2).

Встановлено, що середній вік пацієнтів із солідним та висококлітинним варіантами ПРЩЗ складав 59,7 та 43,2 роки відповідно, тоді як для класичного та фолікулярного варіантів середній вік пацієнтів склав 39,8 та 36,2 роки відповідно. Середній вік хворих із мікрокарциномою складав 46,3 роки, тоді як інкапсульований варіант ПР виявлявся у молодших за віком пацієнтів (середній вік 34,5 роки).

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

Багатофокусний ріст виявлено частіше за фолікулярного, солідного та висококлітинного варіантів порівняно із класичним ПРЩЗ (83,4 %, 41,2 % та 50,4 % відповідно).

Найчастіше віддалені метастази виявлено у випадках солідного ПРЩЗ (18 %).

Таблиця 4.2

**Порівняльна характеристика прогностичних чинників різних  
гістологічних варіантів ПРЩЗ**

| Чинник                                 | Гістологічні варіанти папілярного раку |              |                 |          |                 |                |
|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------|-----------------|----------|-----------------|----------------|
|                                        | Класичний                              | Фолікулярний | Інкапсульований | Солідний | Висококлітинний | Мікрокарцинома |
| Середній вік, роки                     | 39,8                                   | 36,2         | 34,5            | 59,7*    | 43,2            | 46,3           |
| Стать, ж:ч                             | 8:1                                    | 14:1         | 7:1             | 5:1      | 8:1             | 9:1            |
| Середній розмір пухлини, см            | 2,3                                    | 2,1          | 1,7             | 2,5      | 2,7             | 0,7*           |
| Ознаки екстраорганної інвазії, %       | 31,2                                   | 38,0         | 0,0*            | 73,0*    | 53,8*           | 0,2            |
| Багатофокусний ріст, %                 | 48,5                                   | 83,4*        | 12,3*           | 51,2*    | 50,4*           | 0,1*           |
| Метастази у регіонарних лімфовузлах, % | 24,1                                   | 13,3         | 0,0             | 33,3     | 35,0            | 7,1            |
| Віддалені метастази, %                 | 1,5                                    | 0,0          | 0,0             | 18,0*    | 3,5             | 0,0            |
| AMES (% високого ризику)               | 12                                     | 3,3          | 0               | 72       | 29,5            | 0,8            |

Примітка: \* – вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) із показником для класичного варіанту папілярного раку щитоподібної залози.

Результати дослідження частоти метастазування у регіонарні лімфатичні вузли за різних гістологічних варіантів ПРЩЗ наведено на рис. 4.1

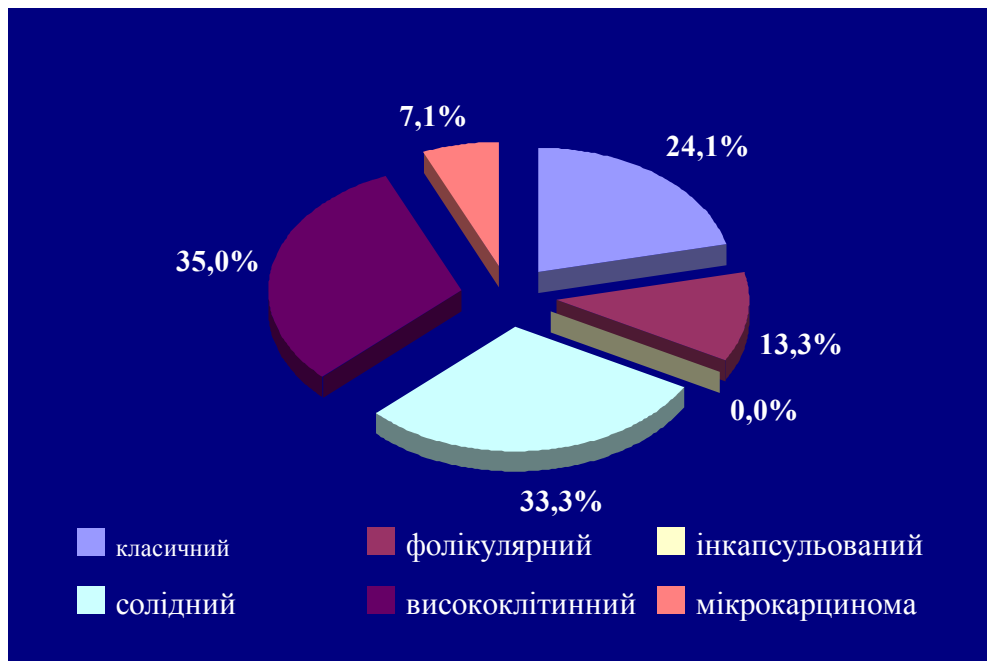


Рис. 4.1 Частота метастазування у регіонарні лімфатичні вузли різних гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози.

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

**4.1.2 Визначення груп ризику гістологічних варіантів ПРЩЗ відповідно до класифікації AMES.** Відповідно до критеріїв класифікації AMES, до групи низького ризику відносять: пацієнтів без віддалених метастазів (чоловіків до 41 року, жінок до 51 року); пухлини без ознак екстраорганної інвазії, < 5 см та випадки без віддалених метастазів. Групу високого ризику складаю усі пацієнти з віддаленими метастазами, випадки із ознаками екстраорганної інвазії та пухлиною  $\geq 5$  см.

В досліджуваній групі 114 випадків ПРЩЗ, згідно із критеріями класифікації AMES до групи низького ризику несприятливого перебігу РЩЗ

увійшли 86 пацієнтів (75,4 %), до групи високого ризику – 28 пацієнтів (24,6 %) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Розподіл гістологічних варіантів ПРЦЗ по групах ризику відповідно до критеріїв AMES**

| Гістологічний варіант<br>ПРЦЗ | Група низького ризику,<br>% | Група високого ризику,<br>% |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Солідний                      | 28,0                        | 72,0                        |
| Висококлітинний               | 70,5                        | 29,5                        |
| Класичний                     | 88,0                        | 12,0                        |
| Мікрокарцинома                | 99,2                        | 0,8                         |
| Фолікулярний                  | 96,7                        | 3,3                         |
| Інкапсульований               | 100,0                       | 0,0                         |

Співвідношення груп ризику та різних гістологічних варіантів ПРЦЗ наведено на рис. 4.2.

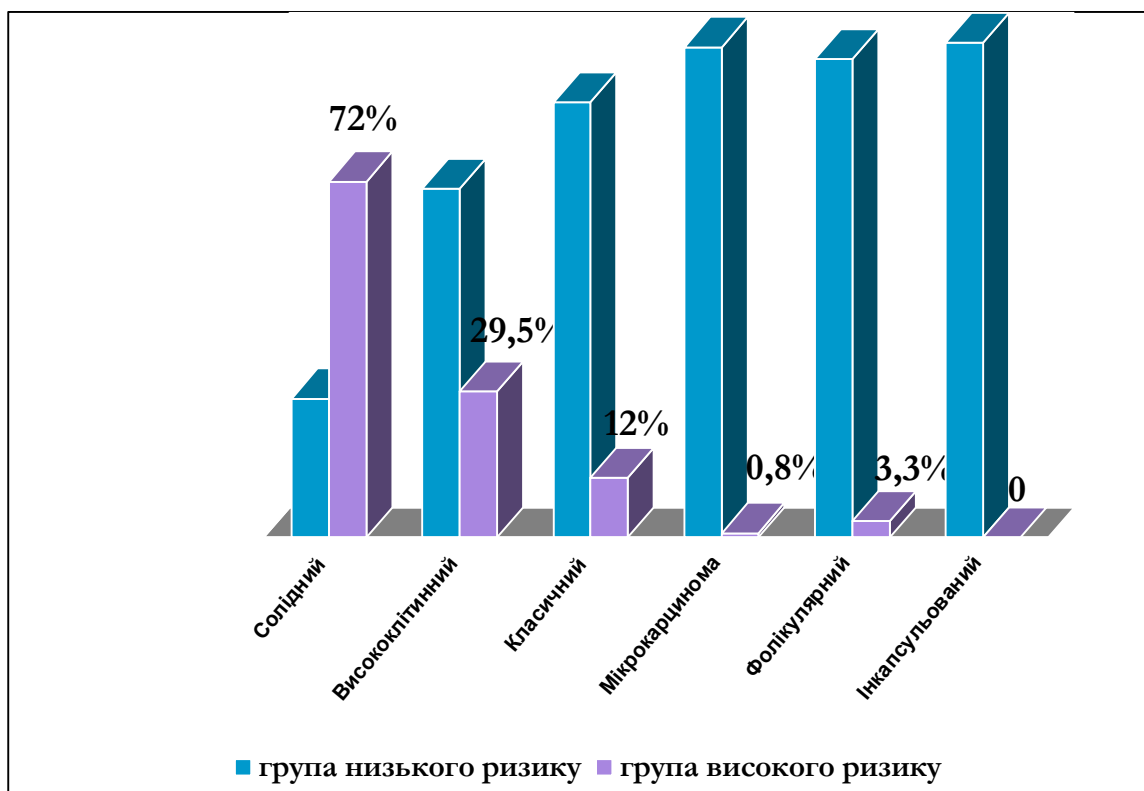


Рис. 4.2 Співвідношення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози та груп ризику за системою AMES.

Найбільшу частку випадків високого ризику несприятливого перебігу РЩЗ виявлено для солідного варіанту 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.

#### Резюме до розділу 4

ПРЩЗ складає близько 80 % випадків усіх раків ЩЗ, 5-річне виживання хворих на ПРЩЗ – 90 %.

Наразі існує декілька класифікаційних систем, розроблених з метою прогнозування перебігу РЩЗ. Для розподілу пацієнтів по групах ризику орієнтуються на різні прогностичні чинники (вік, стать, розмір пухлини, наявність ознак екстраорганної інвазії, повнота первинної резекції пухлини, наявність відділених метастазів). Проте жодна з цих систем не враховує

гістологічний варіант пухлини як прогностичний критерій. Метою даного фрагменту дослідження було визначення співвідношення кількості випадків високого та низького ризику несприятливого перебігу РЦЗ за критеріями класифікації AMES для різних гістологічних варіантів ПРЦЗ.

Як свідчать отримані результати, існує асоціація між гістологічними варіантами ПРЦЗ і прогнозом хвороби. Для солідного та висококлітинного варіантів ПРЦЗ, що складали найбільшу частку у групі високого ризику, характерний більш агресивний перебіг. Для фолікулярного, інкапсульованого варіантів і мікрокарциноми характерний більш сприятливий прогноз, тому більшість із них складають групу низького ризику. Крім того, результати нашого дослідження, підтверджують дані літератури та демонструють, що ПРЦЗ у цілому має сприятливий прогноз, так як 75,4 % випадків було віднесено до групи низького ризику несприятливого перебігу.

Таким чином, результати нашого дослідження підтвердили існуючі дані про велике значення виділення гістологічних варіантів ПРЦЗ для оцінки прогнозу захворювання, адже, згідно результатів довгострокових досліджень [32], 20-річна виживаність пацієнтів із ПРЦЗ низького ризику складає 99%, а для пацієнтів високого ризику – 61%. Так на основі навіть приблизних розрахунків і, враховуючи, що ПРЦЗ є найбільш розповсюдженою формою серед злоякісних пухлин ЩЗ, а в Україні щорічно діагностується більше 2000 нових випадків РЦЗ, кількість ПРЦЗ складе більше 1700 випадків (більше 85 %). У досліджуваній серії ПРЦЗ, група високого ризику склала 20,1 % (17,5 % випадків висококлітинного варіанту та 2,6 % - солідного). Отже, серед 1700 щорічно діагностованих випадків ПРЦЗ для 20,1 % випадків (близько 342 випадків) складе менше 61 %. Тобто, для даної категорії пацієнтів прогноз буде несприятливим за застосування стандартної тактики лікування. Тому, рання діагностика гістологічного підтипу ПРЦЗ, урахування клініко-морфологічних даних дозволить підвищити ефективність лікування шляхом оптимізації тактику хірургічного втручання та післяопераційного моніторингу для пацієнтів із ПРЦЗ.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковано у працях та викладено у доповідях на наукових конференціях:

1. Прогностичне значення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози [Текст] / М.С. Кротеви́ч // Клі́н. е́ндокринологія та е́ндокринна хіру́ргія. – 2009. – №. 2 (31). – С.11-13.
2. Кротеви́ч М.С. Клі́ніко-морфологі́чні особливості гістологі́чних варіантів папілярного раку щитоподібної залози / М.С. Кротеви́ч // Ві́сник пробле́м біоло́гії і ме́дицини. – 2013. – Вип. 4, том 1 (104). – С. 292–296.
3. Прогностичне значення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози [Текст] / М.С. Кротеви́ч, В.Г. Кі́ніченко, К.О. Га́лахін, О.С. Ла́рін // Мате́ріали VІІІ мі́жнародного конгресу пато́логів Украї́ни «Сучасні пробле́ми пато́логічної а́натомії», 2008 р., м. Полта́ва. – Полта́ва. 2008. – С.17.
4. Прогностичне значення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози [Текст] / М.С. Кротеви́ч // Мате́ріали конфе́ренції Всеукраї́нської асоціа́ції клі́нічної хі́мії та лабо́раторної ме́дицини «Діагно́стичні та організа́ційні пита́ння щодо створе́ння систе́ми забезпе́чення я́кості клі́нічних лабо́раторних до́слідже́нь», 28 - 29 вересня 2010 р., м. Ки́їв, [[www.acclmu.org.ua](http://www.acclmu.org.ua)].
5. Гістологі́чні ва́ріанти папі́лярного раку щито́поді́бної за́лози: прогностичне значення [Текст] / М.С. Кротеви́ч // Мате́ріали конфе́ренції мо́лодих вчени́х «Сучасні ме́тоди діа́гностики та лі́кува́ння злоякі́сних новоутво́ре́нь», 24-25 бере́зня, 2010 р., м. Ки́їв // О́нкологи́я. – 2010. – Т. 12.- № 4. – С.402.

## РОЗДІЛ 5

### ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ КІСТОЗНО- ДЕГЕНЕРУЮЧОГО ВАРІАНТУ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

#### 5.1 Клініко-морфологічні особливості кістозно-дегенеруючого варіанту папілярного раку щитоподібної залози

У літературі щодо кістозних вузлів ЩЗ існують досить суперечливі дані, адже деякі дослідники відносять до них лише прості кісти, а інші – змішані вузли з кістозним і солідним компонентами. У деяких дослідженнях вузол називають «кістозним» за даними УЗД, в інших вживають цей термін для позначення солідних вузлів з ознаками кістозної дегенерації [126].

Саме характер солідного компоненту у кістах має первинне клінічне значення. Більшість кістозних вузлів ЩЗ відповідають доброякісним утворенням. За деякими даними, лише у 3 % кіст за результатами ТАПБ виявляються злоякісні клітини [101]. Натомість відомо також, що ПРЩЗ може бути кістозним, і за даними серійних досліджень кістозні вузли мають ознаки злоякісності не набагато рідше, ніж солідні вузли [50].

Невеликі фокуси кістозної дегенерації трапляються досить часто за ПРЩЗ, але раки, представлені лише кістами, що займають майже всю пухлину, – рідкісне явище. Виникнення кістозних порожнин у злоякісних пухлинах пов'язують із дегенеративними змінами та некрозом. Кістозні ПРЩЗ в основному бувають інкапсульованими, тому їх клінічний перебіг вважався традиційно більш сприятливим через зменшений ризик метастазування.

Метою даного фрагменту роботи було вивчення клініко-морфологічних особливостей кістозного папілярного раку ЩЗ для визначення оптимальної тактики лікування хворих на цю патологію.

За результатами патогістологічного дослідження пацієнтів було розподілено рівномірно 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 ПРЦЗ розміром від 0,5 см до 6 см (у середньому  $2,09 \pm 0,22$  см). Серед них жінок було 29 (85,3 %), чоловіків – 5 (14,7 %). Кістозними вважали ті пухлини, в яких вміст кістозного компонента складав  $\geq 50$  % (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Макроскопічний препарат: папілярний рак щитоподібної залози, кістозний варіант. Пухлина з крихкими, ламкими структурами, які виступають у просвіт порожнини.

До II групи (група порівняння) увійшли 34 пацієнти практично такого ж віку (від 20 до 74 років, у середньому  $46,18 \pm 2,75$  року), статевого складу: жінок 26 (76,5 %), чоловіків 8 (13,5 %) і з такими ж розмірами пухлин (від 0,5 см до 5,7 см, у середньому  $2,04 \pm 0,23$  см), але без кістозних змін.

## **5.2 Особливості цитологічного дослідження аспіратів кістозно-дегенеруючого варіанту папілярного раку щитоподібної залози**

Під час цитологічного дослідження аспіратів ТАПБ кістозно-дегенеруючого варіанту ПР на тлі елементів крові, гістіоцитарних елементів різного ступеню зрілості, переважно у вигляді сінцитіоподібних груп,

виявлялися клітини фолікулярного епітелію із характерними ядерними ознаками ПРЩЗ (рис. 5.2).

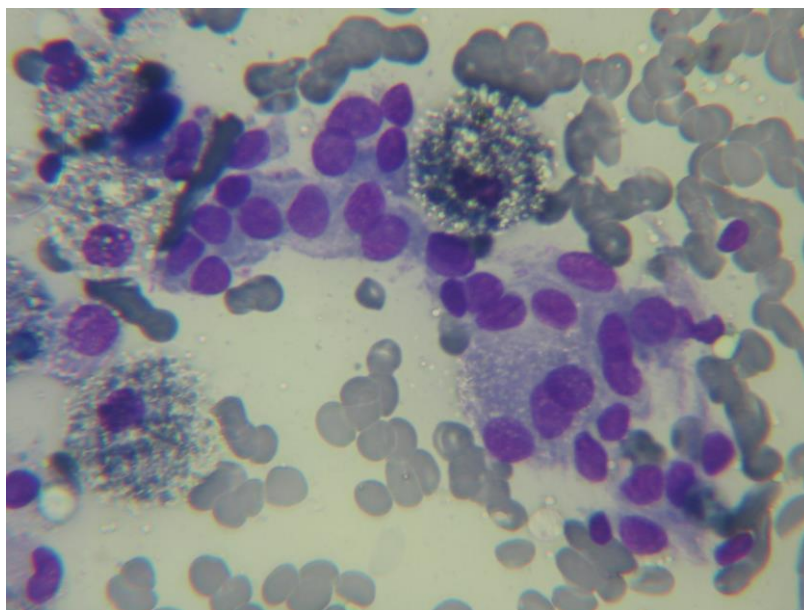


Рис. 5.2 Аспірат кістозно-дегенеруючого варіанту ПРЩЗ. Май-Грюнвальд-Гімза.  $\times 200$ .

Аспірати лімфатичних вузлів із метастазами кістозно-дегенеруючого варіанту під час цитологічного дослідження були подібними до аспіратів відповідних пухлин ПР (рис. 5.3).

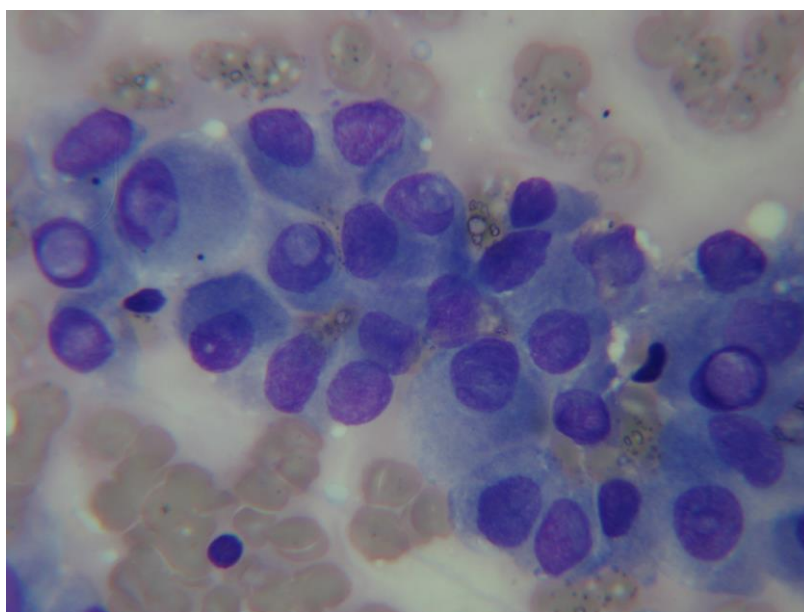


Рис. 5.3 Аспірат метастаза у лімфатичний вузол кістозно-дегенеруючого варіанту ПРЩЗ. Май-Грюнвальд-Гімза.  $\times 400$ .

У більшості досліджуваних випадків в аспіратах кістозно-дегенеруючого варіанту ПРЩЗ виявлялась достатня для аналізу кількість клітин фолікулярного епітелію (5-6 груп із 20 клітин). Проте, в деяких випадках в аспіратах виявлено лише декілька невеликих груп клітин фолікулярного епітелію із ознаками атипії, характерними для ПРЩЗ. Також в деяких випадках кістозно-дегенеруючого варіанту ПРЩЗ під час цитологічного дослідження аспіратів виявлявся густий колоїд, що значно ускладнювало аналіз клітинного матеріалу препарату внаслідок насиченого забарвлення колоїду. Таким чином, особливістю цитологічних препаратів із аспіратів кістозно-дегенеруючих вузлів ЩЗ є наявність елементів кістозного вмісту вузла (макрофаги, багатоядерні гістіоцитарні клітини, кристали, колоїд), що ускладнює аналіз та вимагає більш ретельного вивчення препаратів. Застосування під час проведення ТАПБ експрес-цитологічного забарвлення з метою оцінки якості одержаного матеріалу, зменшує ймовірність дослідження не інформативних препаратів та одержання хибно-негативних цитологічних висновків.

### **5.3 Порівняльна характеристика клініко-патологічних чинників за кістозно-дегенеруючого та класичного варіантів папілярного раку щитоподібної залози**

Для встановлення клініко-морфологічних особливостей кістозного ПРЩЗ досліджували загальновизнані прогностичні критерії (розмір пухлини, її гістологічний варіант, наявність капсули, екстраорганної інвазії, багатофокусного росту, інвазії судин, метастазування у регіонарні лімфовузли), а також кількість і розмір метастатичних лімфовузлів.

Порівняльну характеристику клініко-патологічних чинників у пацієнтів досліджуваних груп наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Характеристика клініко-патологічних критеріїв у пацієнтів із кістозним і некістозним папілярним раком щитоподібної залози**

| Клініко-морфологічний критерій             | Група I, n=34 | Група II, n=34 |
|--------------------------------------------|---------------|----------------|
| Стать, ч/ж                                 | 5/29          | 8/26           |
| Середній вік хворих, роки                  | 46,15±2,76    | 46,18±2,75     |
| Середній розмір пухлини, см                | 2,09±0,23     | 2,04±0,23      |
| Наявність капсули пухлини                  | 21 (61,76 %)  | 26 (76,50 %)   |
| Гістологічний варіант папілярного раку     |               |                |
| класичний                                  | 31 (91,18 %)* | 28 (82,35 %)*  |
| колоноклітинний                            | 2             | -              |
| фолікулярний                               | 1             | 4              |
| солідний                                   | -             | 1              |
| висококлітинний                            | -             | 1              |
| Екстраорганна інвазія                      | 21 (61,76 %)* | 23 (67,64 %)*  |
| Багатофокусність                           | 12 (35,29 %)  | 9 (26,47 %)    |
| Метастази у регіонарних лімфатичних вузлах | 26 (76,47 %)* | 10 (29,41 %)*  |
| N <sub>x</sub>                             | 1             | 0              |
| N <sub>0</sub>                             | 7             | 24             |
| N <sub>1a</sub>                            | 10            | 3              |
| N <sub>1b</sub>                            | 16            | 7              |

Примітка: \* – зв'язок між ознаками вірогідний (p<0,05).

Більшість злоякісних кістозних папілярних пухлин мали розмір від 2 см до 4 см, що узгоджується з даними літератури [126]. 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 ПРЩЗ 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 (рис. 5.4, 5.5).

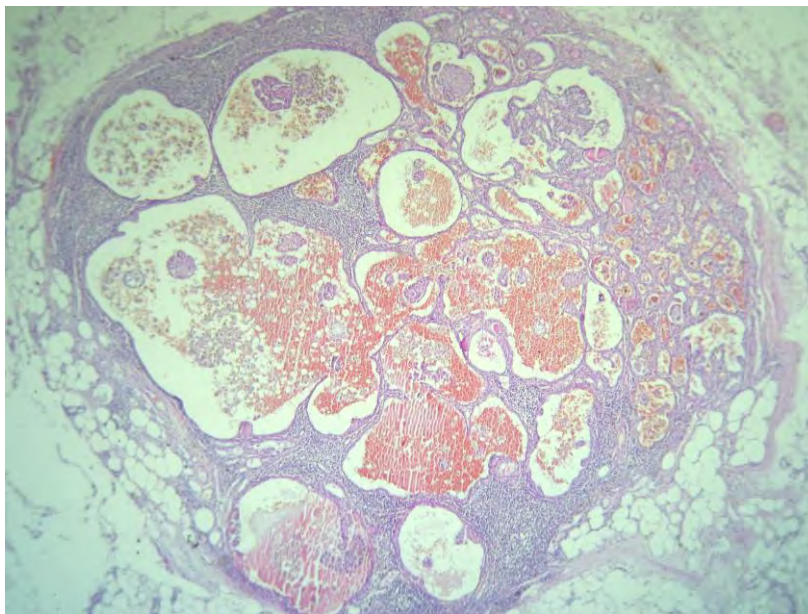
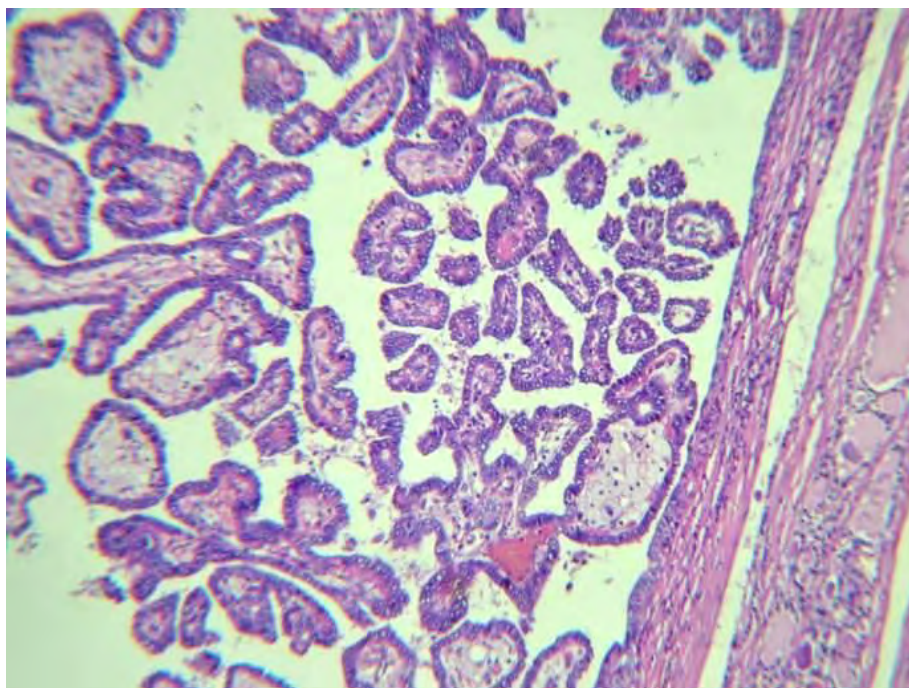


Рис. 5.4. Метастаз кістозно-дегенеруючого варіанту папілярного раку щитоподібної залози у регіонарному лімфовузлі. Гематоксилін-еозин  $\times 100$ .

Пацієнти з кістозними раками мали більшу частоту метастазування порівняно з хворими з некістозними раками (76,47 % і 29,41 % відповідно,  $p=0,041$ ). Це може свідчити про агресивнішу поведінку кістозних раків ЩЗ, що суперечить традиційній думці про низький ризик їх метастазування.

В основній групі виявлено кореляційний зв'язок між метастазуванням і розміром пухлини та наявністю екстраорганної інвазії. У групі порівняння знайдено кореляційний зв'язок між метастазуванням і розміром пухлини, наявністю багатофокусного росту та інвазії судин (табл. 5.2).



**Рис. 5.5. Папілярний рак щитоподібної залози, кістозний варіант. Гематоксилін-еозин.  $\times 100$ .**

**Таблиця 5.2**

**Коефіцієнт кореляції  $r$  за Спірменом між морфологічними ознаками пухлини та метастазуванням папілярного раку щитоподібної залози**

| Ознака                | (І група, n=34 ) | (ІІ група, n=34) |
|-----------------------|------------------|------------------|
| Розмір пухлини        | -0,39*           | 0,51*            |
| Екстраорганна інвазія | 0,41*            | 0,03             |
| Багатофокусність      | 0,15             | 0,34*            |
| Інвазія судин         | 0,24             | 0,48*            |
| Інвазія в тканину ЩЗ  | 0,09             | 0,00             |

Примітка: \* – зв'язок між ознаками вірогідний ( $p < 0,05$ ).

Хоча ПРЩЗ 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 папілярного раку виявилася у 2,6 разу більшою, ніж для ПРЩЗ без кістозної

дегенерації. Отже, частота метастазування папілярного раку щитоподібної залози з кістозними змінами є вищою, ніж ПРЩЖ без кістозних змін. Отримані дані можуть бути використаними для більш ефективного диференційованого підходу у хірургічному лікуванні пацієнтів зі злоякісними вузлами щитоподібної залози з наявністю кістозної дегенерації.

## Резюме до розділу 5

Одним із ключових напрямків розвитку охорони здоров'я України на сучасному етапі є забезпечення якості надання медичної допомоги населенню, а одним із шляхів її підвищення передбачено розробку стандартів надання медичних послуг. На разі, в нашій країні не існує єдиного стандарту методів морфологічної діагностики, на різних етапах діагностики, лікування та післяопераційного моніторингу хворих із захворюваннями ендокринної системи.

Загальновизнано, що ПРЩЗ є найбільш поширеною формою серед злоякісних пухлин залози і складає понад 85% усіх РЩЗ.

ТАПБ вузлів ЩЗ є досить точним і економічно ефективним методом диференційної діагностики вузлового зобу. Її рутинне використання дозволяє звести до мінімуму число невиправданих тиреоїдектомій і, таким чином, знизити інвалідизацію і вартість лікування пацієнта. ТАПБ дозволяє швидко не лише встановити діагноз пухлини ЩЗ, але й визначити обсяг планованого хірургічного втручання.

Зміни ехоструктури ЩЗ, виявлені шляхом УЗД, класифікують як гіпо-, гіпер, анехогенні. Більшість кістозних вузлів за результатами гістологічного аналізу діагностуються як доброякісні аденоми ЩЗ. Деякі автори за допомогою цитологічного дослідження аспіратів виявляють злоякісні клітини лише у 3% кістозних утворень. Це залежить від методу проведення ТАПБ та інформативності цитологічних препаратів [101].

Досить часто за ПРЩЗ виявляються невеликі фокуси кістозної дегенерації, але наявність кісти, що займає майже всю пухлину - рідкісне явище. Утворення кістозних порожнин у злоякісних вузлах пояснюють дегенеративними змінами та некрозом пухлини. У 70% випадків вузли ЩЗ виявляються як додаткові утворення, що мають ізоехогенну або гіперехогенну щільність. У 95% випадків такі додаткові утворення відповідають доброякісним пухлинам ЩЗ [101].

Згідно отриманих даних, частота метастазування за кістозного варіанту ПР була вищою порівняно із некістозним варіантом (76,47 % і 29,41 % відповідно,  $p=0,041$ ). Це може свідчити про агресивнішу поведінку кістозних раків ЩЗ, що суперечить традиційній думці про низький ризик їх метастазування. Також, важливим є виявлення кореляційного зв'язку між метастазуванням і розміром пухлини та наявністю екстраорганної інвазії. У групі порівняння виявлено кореляційний зв'язок між метастазуванням і розміром пухлини, наявністю багатофокусного росту та інвазії судин.

Таким чином, результати дослідження прогностичних чинників кістозно-дегенеруючого варіанту ПРЩЗ свідчать про більш агресивний перебіг даного варіанту ПР та визначають необхідність ранньої діагностики таких форм з метою застосування більш агресивної тактики лікування, а саме, розширення обсягу дисекції під час первинного хірургічного втручання.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковано у працях та викладено у доповідях на наукових конференціях:

1. Папілярний рак щитоподібної залози із кістозними змінами: клініко-морфологічні особливості [Текст] / О.С. Ларін, В.Г. Хоперія, О.О. Гузь, М.В. Кротевиц // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 3 (28) – С. 7-15.

2. Папілярний рак щитоподібної залози із кістозними змінами: клініко-морфологічні характеристики [Текст] / О.С. Ларін, В.Г. Хоперія, О.О. Гузь, М.С. Кротевиц // Матеріали науково-практичної конференції із міжнародною

участю та III конференції українського дивізіону інтернаціональної академії патології «Актуальні проблеми онкоморфології», 12-13 травня, 2011 р., м. Харків. – Харків, 2011. – С. 44.

## РОЗДІЛ 6

### ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ЧИННИКІВ РЕЦИДИВУ ЗА ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

#### **6.1 Клініко-морфологічна характеристика рецидивного папілярного раку щитоподібної залози**

Папілярний рак щитоподібної залози є однією з найпоширеніших форм диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) [181]. У структурі злоякісних новоутворень щитоподібної залози фолікулярного походження він складає щонайменше 70 %, і ця частка у світі за останні десятиріччя за даними літератури постійно зростає [50]. Хоча прогноз для ПРЩЗ у цілому доволі сприятливий, до 10 % пацієнтів помирають від цього захворювання, а у 5-20 % випадків виникають рецидиви [125]. Загальне виживання для більшості пацієнтів із ДРЩЗ складає 90-100 % і залежить від гістологічних особливостей пухлини, а також від загально визнаних прогностичних чинників [186]. Рівень 10-річного виживання для хворих із ПРЩЗ складає за даними літератури до 93 % [186]. Лікуванню первинного ПРЩЗ приділяється багато уваги, і ця проблема постійно обговорюється в літературі [128]. Проте лікування рецидивів захворювання є не менш актуальним, але висвітлено недостатньо. Пацієнти з рецидивами ПРЩЗ мають менш сприятливий прогноз порівняно з особами з первинною хворобою, і ризик летальності, пов'язаної з пухлиною, для них є більшим.

Чинники, що впливають на виникнення рецидиву хвороби після цілковитого видалення первинної пухлини, є предметом інтенсивного вивчення. Серед несприятливих прогностичних чинників деякі автори виділяють вік понад 40 років, розмір пухлини більше за 1,5 см, наявність екстраорганної інвазії пухлини, метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах тощо [150]. Проте дані, на підставі яких виявляються прогностичні змінні для виживання після лікування регіонарного рецидиву, є доволі обмеженими. Є

лише поодинокі повідомлення у працях, що ґрунтуються на результатах великих ретроспективних досліджень численних випадків ПРЩЗ [162]. На жаль, причини виникнення регіонарних рецидивів після повного видалення папілярної карциноми залишаються невідомими.

Метою даного фрагменту дослідження було вивчення можливості індивідуального прогнозування рецидиву захворювання на підставі клініко-морфологічних даних. Визначення оптимальної тактики післяопераційного моніторингу хворих, прооперованих із приводу папілярного раку щитоподібної залози.

Згідно з класифікацією AMES, до групи низького ризику увійшли 11 хворих (52,4 %), до групи високого ризику – 10 (47,6 %). Клініко-патологічну характеристику цих пацієнтів наведено у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

**Характеристика клініко-патологічних чинників у пацієнтів із рецидивами папілярного раку щитоподібної залози (n=21)**

| Клініко-патологічний чинник                   | Кількість пацієнтів,<br>n (%) |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Стать</b>                                  |                               |
| чоловіки                                      | 3 (14,3)                      |
| жінки                                         | 18 (85,7)                     |
| <b>Групи ризику за класифікації AMES</b>      |                               |
| низький                                       | 11 (52,4)                     |
| високий                                       | 10 (47,6)                     |
| <b>Вік</b>                                    |                               |
| до 45 років                                   | 8 (38,1)                      |
| 45 років і більше                             | 13 (61,9)                     |
| <b>Гістологічний варіант папілярного раку</b> |                               |
| класичний                                     | 18 (85,7)                     |

|                                             |              |
|---------------------------------------------|--------------|
| фолікулярний                                | 1 (4,8)      |
| онкоцитарний                                | 1 (4,8)      |
| дифузно-склерозуючий                        | 1 (4,8)      |
| Розмір пухлини                              |              |
| ≤2 см                                       | 5 (23,8)     |
| >2-4 см                                     | 14 (66,7)    |
| >4 см                                       | 2 (9,5)      |
| Метастази у лімфатичних вузлах              |              |
| є                                           | 16 (76,2)    |
| немає                                       | 5 (23,8)     |
| Екстраорганна інвазія                       |              |
| є                                           | 16 (76,2)    |
| немає                                       | 5 (23,8)     |
| Багатофокусність                            |              |
| є                                           | 5 (23,8)     |
| немає                                       | 16 (76,2)    |
| Інвазія лімфатичних судин                   |              |
| є                                           | 6 (28,6)     |
| немає                                       | 15 (71,4)    |
| Обсяг первинного хірургічного лікування     |              |
| тиреоїдектомія із центральною дисекцією     | 4 (19,0)     |
| тиреоїдектомія із модифікованою дисекцією   | 17 (80,9)    |
| Ефективність радіойодтерапії                |              |
| відсутність накопичення радіоактивного йоду | 15 (71,4)    |
| накопичення радіоактивного йоду             | 6 (28,6)     |
| Наявність віддалених метастазів             |              |
| є                                           | 3 (14,3)     |
| немає                                       | 18 (85,7)6.1 |

Серед пацієнтів із рецидивами ПР переважали пацієнти жіночої статі порівняно і чоловіками (85,7 % та 14,3 % відповідно). Більшості випадків (61,9 %) вік хворого складав 45 років і більше. Серед гістологічних варіантів ПРЦЗ рецидив хвороби найчастіше виявлено серед випадків класичного варіанту ПР – у 85,7 % випадків. 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 шиї 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 із модифікованою дисекцією лімфатичних вузлів шиї, а в 4 випадках (19,0 %) – тиреоїдектомію із центральною дисекцією. Накопичення радіоактивного йоду після первинного хірургічного лікування виявлено в 6 (28,6 %) випадках, тоді як у більшості випадків 15 (71,4 %) – накопичення не виявлялося. Віддалені метастази у легені виявлено у 3 випадках (14,3 %).

## **6.2 Дослідження прогностичного ризику за рецидивного папілярного раку щитоподібної залози**

На разі на основі загальноновизнаних прогностичних чинників розроблено декілька класифікаційних схем для розрахунку прогностичного ризику (табл. 6.2). В усіх схемах враховуються такі прогностичні чинники, як вік пацієнта, стадія пухлини (екстраорганна інвазія або віддалені метастази), розмір первинної пухлини. Проте, деякі також враховують наявність віддалених метастазів (AMES), повноту резекції (MACIS), а також гістологічний тип будови пухлини.

З використанням статистичних методів (Cox regression model) визначено фактори, пов'язані з несприятливим прогнозом: вік більше 40 років, розмір пухлини більше 1,5 см, локальна інвазія пухлини, наявність метастазів в регіонарні лімфатичні вузли, тривалість захворювання більше 12 місяців до

початку лікування; фактори, пов'язані зі сприятливим прогнозом: жіноча стать, тотальна тиреоїдектомія з подальшим лікуванням радіоактивним йодом; незалежні фактори, що впливають на показник ймовірності рецидиву пухлини у пацієнтів без віддалених метастазів на момент встановлення діагнозу: ознаки екстраорганної інвазії, метастази в лімфатичні вузли, розмір пухлини, ефективність лікування радіоактивним йодом.

Таблиця 6.2

**Класифікаційні системи прогнозування перебігу РЩЗ фолікулярного походження [146, 51]**

| <b>Прогностичний чинник</b>   | <b>EORTC (1979)</b> | <b>AGES (1987)</b> | <b>AMES (1988)</b> | <b>MACIS (1993)</b> | <b>OSU (1994)</b> | <b>MSKCC (1995)</b> | <b>NTCTCS (1998)</b> |
|-------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| Чинники пацієнта              |                     |                    |                    |                     |                   |                     |                      |
| Вік                           | X                   | X                  | X                  | X                   | -                 | X                   | X                    |
| Стать                         | X                   | -                  | X                  | -                   | -                 | -                   | -                    |
| Чинники пухлин                |                     |                    |                    |                     |                   |                     |                      |
| Розмір                        | -                   | X                  | X                  | X                   | X                 | X                   | X                    |
| Багатофокусний ріст           | -                   | -                  | -                  | -                   | X                 | -                   | X                    |
| Гістологічний клас            | -                   | X                  | -                  | -                   | -                 | X                   | -                    |
| Гістологічний тип             | X                   | Y                  | X                  | Y                   | -                 | X                   | X                    |
| Екстраорганна інвазія         | X                   | X                  | X                  | X                   | X                 | X                   | X                    |
| Регіонарні метастази          | -                   | -                  | -                  | -                   | X                 | X                   | X                    |
| Віддалені метастази           | X                   | X                  | X                  | X                   | X                 | X                   | X                    |
| Первинне хірургічне лікування |                     |                    |                    |                     |                   |                     |                      |
| Неповна резекція              | -                   | -                  | -                  | X                   | -                 | -                   | -                    |

Примітка: X – змінна, що використовується у визначенні групи ризику; Y – схеми розроблені лише для ПРЩЗ; «-» – дані не використовуються; EORTC – Європейська організація з дослідження та лікування раку; AGES – вік пацієнта,

гістологічні клас пухлини, стадія пухлини (екстраоганна інвазія або віддалені метастази), розмір первинної пухлини; AMES – вік пацієнта, наявність віддалених метастазів, ступінь і розмір первинної пухлини; MACIS – метастази, вік пацієнта, повнота резекції, локальна інвазія, розмір пухлини (Mayo Clinic); OSU – Університету штату Огайо; MSKCC – Меморіальний Слоан-Кеттерінг центр раку; NTCTCS – Національні спільні дослідження лікування РЩЗ.

Розрахунок прогностичного індексу для визначення ризику смерті з причини РЩЗ у досліджуваній групі проведено відповідно до прогностичної класифікаційної системи MACIS [146] (табл 6.3). Так, прогностичний індекс (ПІ) = 3,1 (якщо вік хворого в момент операції  $\leq 39$  рокам) або  $+ 0,08 \times$  вік (якщо вік хворого на момент операції  $\geq 40$  рокам)  $+ 0,3 \times$  розмір пухлини (в см)  $+ 1$  (у разі не тотальної тиреоїдектомії)  $+ 1$  (у разі ознак естраоганної інвазії)  $+ 3$  (у випадку віддалених метастазів).

Таблиця 6.3

**Розрахунок прогностичного індексу згідно класифікаційним схемам AGES, AMES, MACIS [146, 51].**

|             |                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>AGES</b> | Прогностичний індекс = $0.05 \times$ вік (вік $\geq 40$ ) |
|             | + 1 (стадія пухлини 2)                                    |
|             | + 3 (стадія пухлини 3 або 4)                              |
|             | + 1 (екстраоганна інвазія)                                |
|             | + 3 (віддалені метастази)                                 |
|             | + $0.2 \times$ розмір пухлини (см максимальний діаметр)   |
|             | 20-річна виживаність згідно AGES:                         |
|             | $\leq 3.99 = 99\%$                                        |
|             | 4-4.99 = 80%                                              |
|             | 5-5.99 = 67%                                              |
|             | $\geq 6 = 13\%$                                           |

|              |                                                                     |                                                                                                  |
|--------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AMES</b>  | Низький ризик:                                                      | Пацієнти молодого віку (чоловіки $\leq 40$ , жінки $\leq 50$ ) без метастазів                    |
|              |                                                                     | Пацієнти похилого віку (відсутні ознаки екстраорганної інвазії)                                  |
|              |                                                                     | Розмір первинної пухлини $< 5$ см                                                                |
|              |                                                                     | Немає віддалених метастазів                                                                      |
|              | Високий ризик:                                                      | Усі пацієнти із віддаленими метастазами                                                          |
|              |                                                                     | Наявність екстраорганної інвазії                                                                 |
|              |                                                                     | Розмір первинної пухлини $\geq 5$ см у пацієнтів похилого віку (чоловіки $> 40$ , жінки $> 50$ ) |
|              | 20-річна виживаність згідно <b>AMES</b> :                           |                                                                                                  |
|              | Низький ризик = 99%                                                 |                                                                                                  |
|              | Високий ризик = 61%                                                 |                                                                                                  |
| <b>MACIS</b> | Індекс = $3.1$ (вік $< 40$ ) або $0.08 \times$ вік (вік $\geq 40$ ) |                                                                                                  |
|              | + $0.3 \times$ розмір пухлини (см максимальний діаметр)             |                                                                                                  |
|              | + 1 (неповна резекція)                                              |                                                                                                  |
|              | + 1 (екстраорганна інвазія)                                         |                                                                                                  |
|              | + 3 (віддалені метастази)                                           |                                                                                                  |
|              | 20-річна виживаність згідно <b>MACIS</b> :                          |                                                                                                  |
|              | $< 6 = 99\%$                                                        |                                                                                                  |
|              | $6-6.99 = 89\%$                                                     |                                                                                                  |
|              | $7-7.99 = 56\%$                                                     |                                                                                                  |
|              | $\geq 8 = 24\%$                                                     |                                                                                                  |

Серед досліджуваної групи 21 випадків рецидиву ПРЦЗ значення прогностичного індексу:  $< 6$  в 11 випадках (52,4 %);  $6,0-6,9$  – в 5 випадках (23,8

); 7,0-7,9 – в 3 випадках (14,3 %), >8 – в 2 випадках (9,5 %). Тобто, відповідно до класифікаційної системи MACIS 20-річна виживаність для пацієнтів із прогностичним індексом < 6 складає 99 %, 6,0-6,9 – 89 %, 7,0-7,9 – 56 %, >8 – 24 %.

Так як ПР ЩЗ асоціюється з дуже 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 створює певні обмеження для визначення вірогідних незалежних чинників клінічного рецидиву.

### Резюме до розділу 6

До теперішнього часу залишається дискусійним питання про вибір оптимального, онкологічно адекватного обсягу оперативного втручання у хворих із ДРЩЗ. Незважаючи на те, що більшість онкологів висловлюється за можливість виконання органозберігаючих операцій, виправдовуючи при цьому невелику кількість рецидивів, більшість хірургів-ендокринологів дотримуються радикального підходу під час лікування РЩЗ.

Результати лікування, отримані після різних за обсягом операцій порівнюються за стадіями ТММ, яка відображає анатомічне поширення хвороби і визначає прогноз. При цьому не враховуються інші не менш важливі, критерії прогнозу, такі як стать, вік, гістологічна будова пухлини, наявність ознак екстраорганної інвазії, регіонарні та відділені метастази, ефективність радіойодтерапії, які в сукупності впливають на результат захворювання не в меншій мірі, ніж обсяг оперативного втручання [51]. Внаслідок цього результати хірургічного лікування зіставляються без обліку всіх відомих критеріїв прогнозу, серед неоднорідних категорій хворих, що знижує достовірність досліджень і ускладнює визначення оптимального обсягу

оперативного втручання. Роботи, присвячені вивченню критеріїв прогнозу і їх об'єднання в єдину прогностичну систему у хворих на РЦЗ проводилися переважно за кордоном. Існування безлічі прогностичних систем, розроблених на основі декількох чинників прогнозу, а також відсутність загальновизнаної прогностичної системи, необхідної не лише для прогнозування результатів захворювання, але і для оцінки результатів лікування РЖЩ свідчить про невирішеність цієї проблеми. Все вищевикладене спонукало до проведення досліджень, наведених у даному розділі, в якій віддалені результати хірургічного лікування хворих на диференційований РЦЗ досліджувалися з урахуванням відомих критеріїв прогнозу.

Для вивчення можливості індивідуального прогнозу рецидиву захворювання та визначення оптимальної тактики післяопераційного моніторингу хворих, прооперованих з приводу ПРЦЗ, ретроспективно проаналізовано дані 21 хворого з рецидивами ПР ЦЗ. Розмір первинної пухлини склав від 0,7 до 6 см (у середньому 2,43 см). Метастази в лімфатичні вузли ший, ознаки екстраорганної інвазії виявлено у 16 (76,19 %) пацієнтів, багатофокусність, ознаки інвазії лімфатичних судин – 5 (23,81 %) і 6 (28,57 %) хворих відповідно.

Згідно розрахунків прогностичного індексу для визначення ризику смерті з причини РЦЗ у досліджуваній групі прогностичний індекс:  $< 6$  в 11 випадках (52,4 %); 6,0-6,9 – в 5 випадках (23,8 %); 7,0-7,9 – в 3 випадках (14,3 %),  $> 8$  – в 2 випадках (9,5 %). Тобто, відповідно до класифікаційної системи MACIS 20-річна виживаність для пацієнтів із прогностичним індексом  $< 6$  складає 99 %, 6,0-6,9 – 89 %, 7,0-7,9 – 56 %,  $> 8$  – 24 %.

Запропонований алгоритм розрахунку прогностичного індексу із урахуванням клініко-морфологічних чинників дозволить у клінічній практиці індивідуалізувати прогноз для кожного випадку РЦЗ та оптимізувати післяопераційний моніторинг.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковано у працях та викладено у доповідях на наукових конференціях:

1. Ларін О.С. Рецидивний папілярний рак щитоподібної залози: клініко-морфологічні особливості [Текст] / О.С. Ларін, В.Г. Хоперія, О.О. Гузь // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 2 (27). – С. 3-5.

2. Рецидиви папілярного раку щитоподібної залози: ретроспективний аналіз [Текст] / М.С. Кротеви́ч // Матеріали XII з'їзду онкологів України, 20-22 вересня, 2011 р., м. Судак, Автономна республіка Крим // Клиническая онкология. – 2011. – специальный выпуск №II. – С.202, [www.clinicaloncology.com.ua].

3. Прогностичне значення гістологічних варіантів папілярного раку щитоподібної залози [Текст] / М.С. Кротеви́ч, В.Г. Кіні́ченко, К.О. Галахі́н, О.С. Ларін // Матеріали VIII міжнародного конгресу патологів України «Сучасні проблеми патологічної анатомії», 21-23 травня, 2008 р., м. Полтава. – Полтава. 2008. – С.17.

## РОЗДІЛ 7

### РОЛЬ ВИЯВЛЕННЯ МУТАЦІЙ *BRAF* НА АСПІРАТАХ ВУЗЛІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

#### 7.1 Дослідження можливості виявлення мутації *BRAF* на стандартно забарвлених цитологічних препаратах аспіратів ТАПБ вузлів щитоподібної залози

Нещодавно запропоновано виявлення мутації *BRAF* у передопераційний період на цитологічних препаратах ТАПБ як новий метод для визначення груп високого ризику ПРЩЗ. Метою даного фрагменту дослідження було встановлення можливості застосування рутинно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ для виділення ДНК та оцінки мутації *BRAF*<sup>V600E</sup>. Також у цій роботі оцінено ефективність даного методу у цитологічній діагностиці сумнівних ТАПБ і можливість ідентифікації пацієнтів із високим ризиком розвитку метастазів у групі з цитологічно діагностованим ПРЩЗ.

Для досягнення поставленої мети ретроспективно досліджено 134 цитологічні препарати пацієнтів, яким на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України проведено ТАПБ вузлів ЩЗ. Усі цитологічні препарати ТАПБ забарвлювали за методом Май-Грюнвальда-Гімзи (МГГ). Цитологічні висновки розподілено на дві категорії: сумнівні (30 випадків) і злоякісні (104 випадки). Усім пацієнтам виконано тиреоїдектомію і, за необхідності, центральну та/або латеральну дисекцію лімфатичних вузлів ший. Гістологічний діагноз встановлено подвійним сліпим методом двома патологоанатомами згідно з гістологічною класифікацією пухлин ВООЗ 2004. Серед випадків із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ після остаточного патогістологічного дослідження виявлено 5 випадків фолікулярної аденоми (ФА), 5 - аденоми із клітин Гюртля (АКГ), 10 - фолікулярного раку ЩЗ (ФР) та 10 – фолікулярного варіанту ПР (ФВПР). В усіх випадках із злоякісними

висновками ТАПБ після остаточного гістологічного дослідження встановлено діагноз РЦЗ: 11 випадків ФВПП і 93 випадки класичного ПР. Виділення ДНК проведено з рутинно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ за допомогою комплексу для екстракції ДНК відповідно до процедури виробника. Виявлення мутації *BRAF* V600E проведено за допомогою прямого секвестування геномної ДНК і колориметричного методу. Статистичний аналіз проведено за допомогою SPSS програмного забезпечення, де вірогідними вважали результати із  $p < 0,05$ .

**7.1.1 Оцінка кількості клітинного матеріалу на рутинно забарвлених цитологічних препаратах ТАПБ для молекулярного тестування.** З метою оцінки можливого застосування виявлення мутацій *BRAF* як доповнення до стандартного цитологічного аналізу досліджено ДНК, яку виділяли з рутинно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ.

Попередньо на цитологічних препаратах виявляли ділянки з високою щільністю клітин, що становлять інтерес для виділення ДНК. Кількість ДНК, що її оцінювали перед молекулярним тестуванням, коливалась від 1 мкг до 5 мкг. Якість ДНК оцінювали під час ПЛР-ампліфікації гена *BRAF*. З усіх цитологічних препаратів виділено достатню кількість ДНК адекватної якості, що дозволило застосувати менше від 35 циклів ампліфікації.

**7.1.2 Виявлення мутації *BRAF* в сумнівних випадках ТАПБ.** Для оцінки ефективності застосування виявлення мутації *BRAF* у цитологічній діагностиці сумнівних випадків ТАПБ вивчено цитологічні препарати ІЦЗ 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). Частоту мутації *BRAF* залежно від патогістологічного діагнозу наведено у табл. 7.1.

Таблиця 7.1

**Результати виявлення мутації *BRAF* у випадках сумнівного результату тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії**

| Гістологічний висновок | Фолікулярна неоплазія (n=20) |                 | Підозра на рак (n=10) |                 |
|------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
|                        | <i>BRAF</i> (+)              | <i>BRAF</i> (-) | <i>BRAF</i> (+)       | <i>BRAF</i> (-) |
| ФА (10)                | 0                            | 9               | 0                     | 1               |
| ФРЩЗ (5)               | 0                            | 4               | 0                     | 1               |
| ФВПРЩЗ (10)            | 0                            | 7               | 1                     | 2               |
| ПРЩЗ (5)               | 0                            | 0               | 1                     | 4               |

Примітка: ФА – фолікулярна аденома, ФРЩЗ – фолікулярний рак ЩЗ, ФВПРЩЗ – фолікулярний варіант ПРЩЗ.

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

**7.1.3. Виявлення мутації *BRAF* у випадках із злоякісними висновками ТАПБ.** На цитологічних препаратах ТАПБ 104 пацієнтів із ПРЩЗ виявляли мутацію *BRAF* та аналізували її зв'язок із клініко-морфологічними характеристиками пухлин. Мутацію *BRAF* виявлено у 43 (46,2 %) із 93 випадків із класичним ПРЩЗ і у чотирьох (36,3 %) з 11 випадків фолікулярного варіанту ПРЩЗ, що загалом склало 45,2 %. Результати аналізу зв'язку між наявністю мутації *BRAF*, віком і статтю пацієнтів наведено у таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

**Частота мутації *BRAF* залежно від віку та статі пацієнтів із папілярним раком щитоподібної залози**

| Показник                                  | <i>BRAF</i> (+), n=47 | <i>BRAF</i> (-), n=57 | p    |
|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Вік на момент встановлення діагнозу, роки | 42,4±13,3             | 40,3±17,3             | 0,49 |
| Стать (ч/ж)                               | 8/39                  | 13/44                 | 0,62 |

За результатами однофакторного аналізу не було виявлено вірогідної кореляції між наявністю мутації *BRAF*<sup>V600E</sup> 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*<sup>V600E</sup> було пов'язано з такими клініко-морфологічними параметрами, як розмір пухлини, багатофокусний ріст, екстраоргана інвазія та наявність метастазів у лімфатичних вузлах. Частоту мутації *BRAF*<sup>V600E</sup> залежно від розміру пухлини наведено у табл. 7.3. Виявлено більшу частоту мутації *BRAF*<sup>V600E</sup> у пухлинах розміром 3 см і більше порівняно з пухлинами невеликих розмірів, але різниця не була статистично значущою.

Таблиця 7.3

**Зв'язок між наявністю мутації *BRAF* і розміром пухлини**

| Розмір пухлини | <i>BRAF</i> -позитивні випадки |      | Всього, n |
|----------------|--------------------------------|------|-----------|
|                | n                              | %    |           |
| 1 см і менше   | 4                              | 36,6 | 11        |
| 2-2,9 см       | 15                             | 38,4 | 39        |
| 3-3,9 см       | 15                             | 53,5 | 28        |
| 4 см і більше  | 13                             | 54,1 | 24        |

Результати, що демонструють зв'язок між мутацією *BRAF*<sup>V600E</sup> і чинниками несприятливого прогнозу пухлин ЩЗ, наведено у табл. 7.4. Багатофокусний ріст частіше виявлявся у *BRAF*-позитивних, ніж у *BRAF*-негативних ПРЩЗ, проте ця різниця не була вірогідною. Встановлено зв'язок між наявністю *BRAF*-мутації на цитологічних препаратах ТАПБ і чинниками негативного прогнозу (ознаки екстраорганної інвазії та метастази у лімфовузлах), виявленими після патогістологічного дослідження операційного матеріалу тканини залози.

Таблиця 7.4

**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 |

Наші результати показали, що виділення ДНК зі стандартно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ є можливим. Якість ДНК, виділеної із забарвлених препаратів, була належною для генетичного аналізу. Кількість виділеної ДНК була більшою порівняно із зазначеною у результатах тих досліджень, де нуклеїнові кислоти виділяли з матеріалу, що залишився у голці після ТАПБ.

Наші результати дозволяють припустити, що цитологічне дослідження забарвлених препаратів може бути корисним для вибору ділянки з достатньою клітинністю для подальшого виділення ДНК. Ми розглянули статус мутації *BRAF* у серії цитологічних препаратів, які після стандартного цитологічного дослідження класифіковано як сумнівні. Наші результати показали, що виявлення мутації *BRAF* мало обмежену діагностичну цінність у випадках із

сумнівними цитологічними висновками ТАПБ. У пацієнтів зі злоякісними цитологічними висновками мутацію *BRAF* було виявлено у 45,2 % випадків.

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

## Резюме до розділу 7

Для оцінки можливого застосування виявлення мутації *BRAF<sup>V600E</sup>* як доповнення до стандартного цитологічного аналізу аспіратів ЩЗ досліджено ДНК, яку виділяли з рутинно забарвлених цитологічних препаратів вузлів ЩЗ. Також оцінено ефективність даного методу у цитологічній діагностиці сумнівних ТАПБ і можливість ідентифікації пацієнтів із високим ризиком розвитку метастазів у групі з цитологічно діагностованим ПРЩЗ.

У групі сумнівних ТАПБ мутацію *BRAF<sup>V600E</sup>* виявлено у 6,0 % випадків (1 фолікулярний варіант ПРЩЗ і 1 класичний варіант ПРЩЗ). У жодному випадку доброякісних утворень дану мутацію не виявлено. Загалом у 45,2 % випадків ПРЩЗ визначено мутацію *BRAF<sup>V600E</sup>*, що корелює з даними літератури [46, 49]. Доведено, що забарвлені цитологічні препарати вузлів ЩЗ можна використовувати для виділення ДНК і виявлення мутації *BRAF<sup>V600E</sup>*. Виявлення мутації *BRAF<sup>V600E</sup>* у випадках ПРЩЗ у передопераційний період дозволяє визначити пухлини з високим ризиком розвитку екстраорганної інвазії та метастазів.

Результатами молекулярних досліджень продемонстровано зв'язок між мутацією *BRAF* і ПЩЗ. Експериментальні дослідження, у тому числі моделі на

трансгенних мишах, показали здатність мутації BRAF сприяти агресивності та прогресуванню ПРЩЗ. За результатами кількісного багатовимірного аналізу, наявність мутації BRAF є незалежним чинником ризику пролонгації/рецидиву ПРЩЗ. У даному дослідженні оцінено можливість доповнення цитологічного аналізу аспіратів ТАПБ вузлів ЩЗ використанням рутинно забарвлених препаратів для генетичного тестування. Наші результати показали, що ДНК може бути успішно ізольована зі звичайно забарвлених цитологічних препаратів ТАПБ. Якість ДНК, виділеної із забарвлених препаратів, була належною для генетичного аналізу. Кількість виділеної ДНК була більшою порівняно із зазначеною у результатах тих досліджень, де нуклеїнові кислоти виділяли з матеріалу, що залишився у голці після ТАПБ. Наші результати дозволяють припустити, що цитологічне дослідження забарвлених препаратів може бути корисним для вибору ділянки з достатньою клітинністю для подальшого виділення ДНК. За даними попередніх досліджень припускали, що ідентифікація мутації BRAF в аспіратах ТАПБ вузлів ЩЗ може сприяти диференційній діагностиці доброякісних і злоякісних пухлин у випадках обмеженої ефективності стандартного цитологічного аналізу. Ми розглянули статус мутації BRAF у серії цитологічних препаратів, які після стандартного цитологічного дослідження класифіковано як сумнівні. Наші результати показали, що виявлення мутації BRAF мало обмежену діагностичну цінність у випадках із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ. У пацієнтів із злоякісними цитологічними висновками мутацію BRAF було виявлено у 45% випадків.

Ці результати порівнянні з раніше опублікованими даними про поширеність BRAF у ПРЩЗ. Частота мутації BRAF у випадках фолікулярного варіанта ПР була більшою порівняно з попередніми даними. Слід зазначити, що лише 10 із 21 гістологічно підтверджених випадків ФВПР було діагностовано як злоякісні за результатами цитологічного дослідження. У майже 50% випадків ФВПР не було виявлено характерних для ПР ядерних ознак, аби встановити діагноз раку, і тому ці випадки класифікували як сумнівні або

підозрілі на рак за даними цитологічного дослідження. Частота мутацій BRAF у ФВПР, які були класифіковані як сумнівні за даними цитологічного дослідження, була низькою (1 із 10 випадків), що відповідає раніше опублікованим даним. Ці результати показали, що ФВПР із BRAF-мутацією мають більш виражені ядерні морфологічні особливості ПР порівняно з ФВПР без мутації BRAF.

Патологічні характеристики несприятливого прогнозу за ПРЩЗ, що підвищують ризик пролонгації/рецидиву хвороби та смерті (ознаки екстраорганної інвазії, метастази у лімфатичних вузлах, стадія пухлини, агресивний гістологічний підтип), як правило, погано або зовсім не визначаються перед операцією. Численні дослідження ПРЩЗ у пацієнтів різних етнічних і географічних груп продемонстрували асоціацію мутації BRAF з агресивним перебігом захворювання. Результати даного дослідження показують, що на підставі виявлення мутації BRAF на цитологічних препаратах ТАПБ ПР, тобто на передопераційному етапі, дозволяє передбачити наявність чинників несприятливого прогнозу (ознаки екстраорганної інвазії, метастази у лімфатичних вузлах).

Загальновизнано, що обсяг первинної операції з приводу ПР значною мірою впливає на рецидив захворювання. Оцінка ризику агресивності РЩЗ на підставі клінічних даних і тестування перед операцією може допомогти у виборі відповідної хірургічної тактики. Можливості УЗД у передопераційній оцінці агресивності хвороби за ПР часто обмежено, надто щодо виявлення метастазів у лімфатичних вузлах центрального відділу шиї. Отже, новий параметр, а саме мутація BRAF, для передопераційної оцінки ризику може виявитися надзвичайно цінним у виборі оптимальної тактики лікування за ПРЩЗ.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковано у працях:

1. BRAF V600 мутація та екстраорганна інвазія за папілярного раку щитоподібної залози [Текст] / О.С. Ларін, М.С. Кротевич, В.Г. Хоперія, В.В.

Васько // Матеріали науково-практичної конференції із міжнародною участю та III конференції українського дивізіону інтернаціональної академії патології «Актуальні проблеми онкоморфології», 12-13 травня, 2011 р., м. Харків. – Харків, 2011. – С. 43-44.

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роботу присвячено проблемі морфологічної діагностики та лікування найбільш розповсюдженої форми злоякісних пухлин ендокринної системи: папілярному раку щитоподібної залози. Вивчення проблеми раку щитоподібної залози (РЩЗ) і розробка ефективних методів його діагностики та лікування є одним із пріоритетних напрямів у сучасній хірургії, ендокринології та онкології [17]. Кількість вперше виявлених хворих на РЩЗ в Україні неухильно зростає і складає близько 5,1 на 100 тисяч населення [27]. Протягом останніх 26 років найбільш вагомим модифікуючим фактором у патогенезі та патоморфозі РЩЗ в Україні було радіоактивне опромінення ЩЗ внаслідок викиду в атмосферу колосальної кількості коротко- та довгоживучих ізотопів, що містилися у зруйнованому реакторі Чорнобильської АЕС у 1986 році. Роботи останніх років переконують у можливості виникнення радіоіндукованого РЩЗ не тільки у опромінених дітей, але й у дорослих, які зазнали суттєвого впливу аварії на ЧАЕС.

Загальновизнаними складовими ефективного лікування РЩЗ є хірургічне втручання на щитоподібній залозі та лімфатичних вузлах шиї, променева терапія (тропними до тиреоцитів ізотопами або зовнішнім опроміненням), гормонотерапія та хіміотерапія [18, 9]. Не виключено, що у найближчому майбутньому стане можливим застосування генетично-спрямованих засобів попередження та лікування хвороби [118].

За останні 15-20 років провідними центрами з дослідження РЩЗ у світі зроблено рішучі кроки в розшифровці генетичних основ тиреоїдного канцерогенезу, синтезовано рекомбінантний тиреотропін людини, отримано певні можливості редиференціювання пухлин [174]. У хірургічному лікуванні РЩЗ стійко закріпилися радикальні підходи, засновані на тотальній екстрафасціальній тиреоїдектомії, анатомічно-орієнтованій лімфаденектомії різного обсягу, візуалізації гортанних нервів та прищитоподібних залоз [158,

178, 180]. Розробка ефективного генетичного скринінгу медулярного РЩЗ дозволила впровадити профілактичні тиреоїдектомії у дітей-носіїв мутованого RET-протоонкогена, що суттєво покращує прогноз для життя [88, 118].

На жаль, навіть неповні статистичні дані свідчать про 3-4-разове перевищення рівня смертності від РЩЗ в Україні порівняно зі США. За вибірковими даними, такі наслідки операцій, як парез гортані та гіпокальціємія, трапляються у 5-10 разів частіше, ніж у спеціалізованих клініках світу, а численні повторні втручання внаслідок нерадикального первинного лікування не аналізуються через відсутність послідовності спостереження пацієнтів [27].

На практиці щільний, малорухомий, солітарний вузол ЩЗ, що швидко збільшується, завжди викликає підозру на рак, натомість щільними можуть бути і колоїдні вузли із зонами склерозу, а також вузли на тлі хронічного тиреоїдиту. Водночас, вузол, що діагностується пізніше як папілярний рак, може бути м'яким за умов його кістоподібного перетворення.

Для раку ЩЗ характерним є збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, рідше – параліч голосових зв'язок внаслідок пошкодження поворотного гортанного нерва, а також симптоми стиснення органів ший. Збільшені за розмірами лімфатичні вузли ший визначаються і на тлі тиреоїдиту, але за таких умов пальпація залози частіше викликає біль, ніж у випадках раку.

На цих підставах можна вважати, що основну проблему сучасної ендокринології щодо вузлового зоба складає його діагностика, тобто встановлення добро- або злоякісної природи процесу, адже сьогодні загальновизнано, що лише хірургічне лікування хворих є невиправданим із цілої низки об'єктивних причин [31].

Дані лабораторних досліджень дозволяють оцінити лише функціональний стан ЩЗ. Як правило, злоякісні вузли визначаються на тлі еутиреоїдного або гіпотиреоїдного стану залози. Для автоімунного тиреоїдиту характерно підвищення титру антимікросомальних антитіл та антитіл проти тиреоглобуліну. У діагностиці токсичного зоба користуються визначенням імуноглобулінів, що стимулюють ріст залози, та антитіл, які пригнічують

зв'язування тиреотропіну. Визначення циркулюючого тиреоглобуліну широко застосовується у діагностиці метастазів після тотального видалення ЩЗ із приводу диференційованих форм раку ЩЗ. За підозри на медулярний рак ЩЗ показано визначення рівня тиреокальцитоніну. Проте, збільшення рівня цього гормону може визначатися також за раку легенів, молочної, підшлункової залози, феохромоцитоми та наявності метастазів у кістках. Отже, аналіз літератури з питань лабораторної діагностики пухлинних захворювань ЩЗ сьогодні показує, що у багатьох випадках можливості визначення добро- або злоякісної природи пухлин ЩЗ на передопераційному етапі є обмеженими.

Що стосується рентгенологічних досліджень, то їх застосування дозволяє визначити лише ознаки компресії органів ший, наявність метастазів у легенях, але у діагностиці раку ЩЗ даний метод не є інформативним [31].

У свою чергу, ультразвукове дослідження дозволяє визначити розміри часток залози, виявити зміни ехогенності різних її зон, оцінити стан судин, а також виявити деформацію контурів ЩЗ і додаткові утворення. Визначення ехографічних особливостей, притаманних раку (зниження ехогенності, неправильні та нечіткі контури вузла) дають можливість лише запідозрити злоякісний характер процесу, але не встановити його природу [168].

Радіоізотопне дослідження ЩЗ ґрунтується на здатності клітин залози накопичувати радіоактивні елементи. Для цього використовують радіоактивний йод 123, технецій 99, селенометіонін 75, цитрат галію 67, цезій 131, талій 201. Цей метод дає можливість класифікувати вузли залози залежно від здатності накопичувати радіоактивний йод як «гарячі» (гіперфіксуєючі), «холодні» (гіпофіксуєючі) та ізофіксуєючі. Найчастіше злоякісні пухлини ЩЗ тотожні «холодним» вузлам, проте трапляються і випадки ізофіксуєючих і «гарячих» вузлів. З огляду на це можна вважати, що радіоізотопне дослідження також є малоефективним методом у діагностиці вузлів ЩЗ [31].

Томоденситометрія та ядерно-магнітний резонанс не дозволяють визначити гістологічну структуру пухлини залози та її характер – злоякісний або доброякісний. Використання цих методів дає можливість визначити

топографо-анатомічні особливості пухлини (загруднинне або затрахеальне розташування, наявність регіонарних метастазів), що може служити лише додатковою інформацією для хірургічного лікування утворення [31].

Сьогодні загальноновизнано, що ТАПБ є найефективнішим методом у діагностиці захворювань ЩЗ і застосовується з метою визначення їх морфологічної природи та як метод скринінгу у визначенні лікувальної тактики [99].

Ехографія ЩЗ дозволяє визначити форму, особливості розташування, об'єм часток, виявити різницю в ехогенності різних ділянок залози, оцінити стан капсули, виявити деформацію контуру залози та додаткові утворення, проте низка анатомічних утворень цієї ділянки не візуалізуються навіть із використанням датчика із високою роздільною здатністю.

Зміни ехоструктури ЩЗ, виявлені шляхом УЗД, класифікують як гіпо-, гіпер, анехогенні. Більшість кістозних вузлів за результатами гістологічного аналізу діагностуються як кістозно дегенеруючі аденоми ЩЗ. Деякі автори за допомогою цитологічного дослідження аспіратів виявляють злоякісні клітини лише у 3 % кістозних утворень. Це залежить від методу проведення ТАПБ та інформативності цитологічних препаратів [138].

Досить часто за ПРЩЗ виявляються невеликі фокуси кістозної дегенерації, але наявність кісти, що займає майже всю пухлину – рідкісне явище. Утворення кістозних порожнин у злоякісних вузлах пояснюють дегенеративними змінами та некрозом пухлини. У 70 % випадків вузли ЩЗ виявляються як додаткові утворення, що мають ізоехогенну або гіперехогенну щільність. У 95 % випадків такі додаткові утворення відповідають доброякісним пухлинам ЩЗ [138].

Різним формам раку ЩЗ властиві певні ехографічні особливості. ФРЩЗ ехографічно має вигляд вузла зниженої або звичайної ехогенності з гіпоехогенним обідком по периферії вузла та гідрофільними ділянками неправильної форми у вузлі. ПРЩЗ має вигляд гіпоехогенного вузла округлої або неправильної форми з нечіткими контурами. Ехографічно виявляються

ознаки фіброзу, кальцинації та некрозу. Для анапластичного раку характерною є наявність вузла великих розмірів, неправильної форми і без чітких контурів. Ехогенність знижена, ехоструктура є неоднорідною за рахунок зон кістоподібної дегенерації, дрібних безсистемно розташованих кальцифікатів, осередків фіброзу. Відзначається зміщення трахеї та контрлатеральної частки у бік, протилежний пухлині. Часто визначаються збільшені регіонарні лімфатичні вузли у вигляді гіпоехогенних утворень округлої або овальної форми. Проте слід відзначити, що на даний час не визначено ехогенні ознаки, характерні лише для злоякісних новоутворень ЩЗ [29].

Залежно від ехографічних ознак додаткового утворення ЩЗ визначається спосіб пункції. Під час проведення ТАПБ вузлів ЩЗ використовують голки діаметром від 0,5 мм (25G) до 0,8 мм (21G). Порівняльний аналіз результатів використання голок різного діаметра дозволив визначити, що максимальна кількість матеріалу отримується за умов проведення ТАПБ вузлів голками 21G без аспірації, 23G – з аспірацією та здійсненням 5 поступально-зворотних рухів голкою, 25G – з аспірацією та здійсненням 10 поступально-зворотних рухів голкою. Використання голок 21G дозволяє отримати цілі фрагменти епітеліального пласта, але на мазки потрапляє значна кількість крові, що ускладнює цитологічний аналіз аспірата. Використання таких голок є найзручнішим під час пункції кістоподібно дегенеруючих вузлів, адже це дозволяє видалити вміст кісти, після чого повторна пункція цієї ж зони голкою 25G або 23G дозволяє отримати достатню кількість матеріалу для цитологічного дослідження. Підозру щодо злоякісності викликає кістоподібно дегенеруючий вузол, який швидко відновлює свій об'єм після проведення тонкогोलкової аспіраційної біопсії та евакуації його вмісту [137].

Наразі застосовуються два основних варіанти пункції вузлів ЩЗ: під контролем УЗД і без такого. Вузли ЩЗ, що пальпуються, розміром понад 1 см, можна пунктувати без ультразвукового контролю, але попереднє ультразвукове дослідження дозволяє точніше визначити розміри вузла, його розташування відносно магістральних судин шиї, ехоструктуру. Аспіраційна біопсія з

ультразвуковим контролем дозволяє проводити пункцію додаткових утворень діаметром менше від 1 см. Можливо застосування лінійного електронного датчика з робочою частотою 5 МГц або секторного датчика з робочою частотою 7,5 МГц. Деякі ультразвукові апарати оснащено програмами «водія» голки, що дозволяє візуалізувати на екрані апарата голку, утворення, що пунктується, а також шкалу відстані від датчика до зони ЩЗ, що пунктується. Цей метод розглядається як один із найефективніших. За даними деяких авторів, із використанням ультразвукового контролю можна отримати достатньо клітинного матеріалу у 91 % випадків під час пункції вузлів ЩЗ, що не пальпуються [11].

За результатами аналізу серії з 5 600 випадків ТАПБ було встановлено, що неінформативні цитологічні висновки склали 3,5 %, серед яких випадки, що за даними цитологічного дослідження відповідали вмісту кісти, склали майже 90 %. Не було відзначено вірогідної різниці в інформативності мазків під час пункції вузлів ЩЗ, що пальпуються, з ультразвуковим контролем і без ультразвукового контролю. Слід відзначити, що кількість неінформативних випадків залежала від досвіду лікаря, який проводив маніпуляцію. Під час пункції у перших 100 пацієнтів неінформативні випадки складали 23 %, через півроку, після проведення 500 ТАПБ, кількість неінформативних цитологічних препаратів склала 9,3 %. Одним із методів підвищення ефективності пункційної біопсії є терміновий цитологічний контроль якості мазків. За відсутності достатньої кількості клітин необхідно повторити маніпуляцію. Проте слід враховувати, що за пошкодження судини ймовірність отримання достатньої кількості клітинного матеріалу під час проведення повторної пункції значно знижується. За ехографічними ознаками утворення розміром понад 10 мм, цитологічний аналіз аспірату яких був неінформативним, найчастіше відповідають кістам, кістоподібно дегенеруючим вузлам, вузлам із вираженим фіброзом, а також трапляються у випадках вузлів, оточених капсулою зі значною кількістю кальцифікатів [91].

Наразі питання про доцільність проведення ТАПБ вузлів, діаметр яких не перевищує 10 мм, обговорюється. Одним з аргументів на користь проведення пункції таких вузлів є той факт, що у деяких випадках на підставі цитологічного аналізу аспіратів вузлів діаметром менше від 8 мм було діагностовано рак ЩЗ. Проте слід відзначити, що після пункції додаткових утворень ЩЗ діаметром до 10 мм неінформативні цитологічні висновки склали 24 %, і навіть за умов достатньої кількості клітинного матеріалу не можна бути цілком впевненим у тому, що клітини отримано з вузла, а не з поряд розташованої тканини ЩЗ. На підставі вищенаведених даних здається доцільним диференційовано підходити до пункції вузлів ЩЗ, діаметр яких не перевищує 10 мм. Усі новоутворення ЩЗ, що пальпуються, пунктуються з високим ступенем інформативності, навіть якщо їх діаметр не перевищує 10 мм. У випадках вузлів діаметром менше від 10 мм, що виявляються лише під час УЗД і розташовані біля задньої поверхні часток ЩЗ, ймовірність отримання вірогідної інформації про природу утворення, що пунктується, є невисокою. У таких випадках слід проводити повторне ехографічне дослідження після 3-6 місяців, і виконувати ТАПБ з ультразвуковим контролем у випадках збільшення розмірів вузла [31].

Отже, ймовірність отримання достатньої кількості клітинного матеріалу прямо залежить від діаметра утворення, що пунктується, його ехоструктури, локалізації та досвіду лікаря, який виконує ТАПБ. Диференційований підхід у доборі способу проведення ТАПБ, урахування анатомічних особливостей будови ділянки проекції додаткового утворення ЩЗ і його ехоструктури можуть сприяти підвищенню діагностичної цінності пункційної біопсії та уникненню можливих ускладнень. Враховуючи той факт, що ефективність проведення ТАПБ визначається лікарем-цитологом, одним зі способів зниження кількості неінформативних цитологічних висновків є експрес-оцінка достатності отриманого під час пункції клітинного матеріалу.

В умовах, коли операції на ЩЗ проводяться без експрес-гістологічного контролю, цитологічний висновок щодо злоякісності має бути абсолютно

вірогідним, адже значною мірою визначає обсяг хірургічного втручання. У таких випадках виключається можливість хибно-позитивного результату (цитологічний висновок щодо злоякісності для доброякісного захворювання), тому зростає відсоток сумнівних результатів і складається ситуація, коли пацієнт зі злоякісною пухлиною залишається непрооперованим.

Якщо основною задачею цитологічного дослідження розглядати селекцію вузлів для хірургічного лікування, а питання щодо їх злоякісності вирішувати з використанням експрес-гістологічних методик, то чутливість методу стає максимальною, але знижується його специфічність. За таких умов експрес-гістологічний контроль застосовують лише для підтвердження цитологічного висновку щодо злоякісності процесу і на цій підставі визначають обсяг хірургічного втручання.

Основну проблему у цитологічній діагностиці вузлів ЩЗ складає група сумнівних висновків. До неї відносять випадки із цитологічними ознаками атипії, що нагадують «фолікулярні неоплазії». У подібних випадках діагноз ФРЩЗ може бути встановленим лише під час гістологічного дослідження за наявності інвазії капсули або судин, але не на підставі цитологічних ознак ядерної атипії. Сумнівні висновки ТАПБ складають від 13 % до 30 % випадків, із них під час гістологічного дослідження РЩЗ діагностують у 10-60 %, тому сумнівний висновок розглядають як показання для хірургічного лікування [42]. Водночас діагноз «фолікулярна неоплазія» за результатами цитологічного аналізу аспіратів ЩЗ розглядається як діагностична «сіра зона», коли відрізнити ФА і ФРЩЗ неможливо.

За даними літератури, існують типові цитологічні ознаки ядер, характерні для папілярного раку ЩЗ: просвітлений хроматин, нерівні контури ядер, ядерні борозни, нашарування ядер, а також типові ядерні включення, що виникають внаслідок інвагінації цитоплазми в ядро [55]. Такі цитологічні ознаки виявляються майже у 80 % випадків ПРЩЗ, а доброякісні, цілком інкапсульовані пухлини з не досить вираженими ознаками атипії ядер відносять

до групи ФПНПМ, які складають гетерогенну групу диференційованих пухлин ЩЗ із невизначеним злоякісним потенціалом і вимагають детального вивчення.

За класифікацією AFIP (1993), серед «атипових аденом» розрізняють три групи: аденоми, що за цитологічними ознаками нагадують папілярний рак; аденоми, що за цитологічними ознаками нагадують фолікулярний рак; аденоми з різними цитологічними ознаками атипії ядер [170].

Фолікулярна аденома (ФА) ЩЗ – пухлина фолікулярного походження, цілком оточена капсулою, позбавлена судинної, лімфатичної або капсулярної інвазії та характерних для ПРЩЗ ядерних ознак атипії. Натомість у деяких ФА виявляються ознаки ядерної атипії, характерні для ФРЩЗ і ФВПРЩЗ, які розглядаються як можливі попередники злоякісної трансформації. Тому для визначення ФПНПМ, які можуть бути передраковими, використовують об'єктивну оцінку ядерного хроматину.

На підтвердження півстолітньої дискусії про класифікацію і термінологію атипових пухлин ЩЗ можна сказати, що фактичне значення ядерної атипії в інкапсульованих утвореннях залишається загадкою. Тим не менше, у цитологічній діагностиці захворювань ЩЗ визначено кореляцію ознак ядерної атипії зі злоякісним процесом [68]. Як наслідок широке застосування ТАПБ у діагностиці вузлів ЩЗ привело до збільшення частки раку та ФПНПМ у структурі операцій з приводу захворювань залози. Дійсно, раніше, перед введенням у рутинну практику ТАПБ, частка виявлення ФПНПМ під час гістологічного дослідження коливалась від 2,7 % до 9,8 % від усіх ФА [112].

Злоякісні епітеліальні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) зустрічаються досить рідко і складають лише 1% від усіх злоякісних пухлин, але вони є найбільш розповсюдженими пухлинами ендокринної системи. Розвиток таких пухлин здебільшого поступовий, а рівень 10-річної виживаності перевищує 90%. Згідно з даними, одержаними при вивченні 1355 випадків диференційованих раків ЩЗ, контрольованих протягом 30 років, рецидив хвороби спостерігався у 30% досліджуваних, смерть від раку щитоподібної залози настала у 8% випадків [129].

Нещодавно було вдосконалено загальні класифікації пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) з метою урахування накопичених протягом останніх десяти років даних про патологічні й біологічні особливості пухлин залози. Таким чином, деякі гістологічні підтипи пухлин було додано, а інші було виключено із головних категорій класифікацій. Останнє видання класифікації пухлин ендокринної системи Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ 2004) робить огляд теперішніх знань, що стосуються епідеміології, патології та генетичних особливостей пухлин ЩЗ, приймаючи до уваги нещодавно змінену класифікацію TNM, в якій визначені параметри прогнозу.

На разі існує велика кількість проміжних анатомо-клінічних варіантів диференційованих пухлин ЩЗ фолікулярного походження, які важко класифікувати. Так як на сьогодні вивчення біологічних параметрів таких як плоїдність, склад ДНК, клітинна проліферація та експресія онкогенів поки що не є першочерговими факторами, що впливають на тактику ведення диференційованих пухлин ЩЗ фолікулярного походження, і не представляють практичного інтересу у виборі терапевтичної тактики, необхідно спиратися на існуючі домінуючі фактори, що впливають на прогноз.

Отже, попри значний активний інтерес до проблеми РЩЗ і глибоке вивчення окремих аспектів цього питання науковцями України протягом останніх десятиріч залишаються суперерерчливими прогностичні чинники захворювання, в тому числі молекулярно-біологічні, підходи до оцінки ефективності лікування з точки зору безпосередніх і віддалених результатів, оптимальні обсяги хірургічного втручання та комбінованого лікування, адекватні організаційні заходи.

Для вирішення зазначених проблемних питань в даній дисертаційній роботі було обрано за мету встановити асоціацію між різними гістологічними варіантами ПР ЩЗ та групами ризику відповідно до AMES (вік, метастази, екстра органні інвазія, розмір пухлини) системи ризику. Для реалізації встановленої мети були намічені наступні кроки: 1) проаналізувати клініко-морфологічні дані та прогностичні чинники відповідно до класифікацій ВООЗ і

TNM у пацієнтів із раком ЩЗ фолікулярного походження; 2) проаналізувати анатомо-клінічні та прогностичні ознаки диференційованих пухлин ЩЗ фолікулярного походження; 3) вивчити основні гістологічні підтипи раку щитоподібної залози; 4) дослідити основні фактори прогнозу для диференційованих злоякісних пухлин щитоподібної залози; 5) визначити схему індивідуального прогнозування на основі клінічних та патоморфологічних даних, а також запропонувати оптимальну тактику післяопераційного контролю хворих, прооперованих з приводу раку ЩЗ; 6) визначити прогностичні чинники злоякісних пухлин ЩЗ на підставі кореляції гістологічної будови, цитологічних ознак та клінічних результатів; 7) визначити роль мутацій і транслокацій генів у канцерогенезі щитоподібної залози.

Наразі існує декілька класифікаційних систем, розроблених для прогнозування РЩЗ [51]. Для розподілу пацієнтів по групах ризику використовують різні прогностичні чинники (вік, стать, розмір пухлини, ознаки екстраорганної інвазії, повнота первинної резекції пухлини, наявність відділених метастазів). Проте жодна з цих систем не враховує гістологічний варіант пухлини як прогностичний чинник. Ми поставили за мету визначити зв'язок між гістологічними варіантами ПРЩЗ і прогностичними групами ризику за критеріями класифікації AMES. Для цього ретроспективно проаналізовано ПРЩЗ, прооперованих у період 2003-2006 рр. Серед випадків солідного та висококлітинного варіантів ПРЩЗ найбільшу частку віднесено до групи високого ризику – 72,0 % і 29,5 % відповідно. Серед випадків класичного варіанту ПРЩЗ, фолікулярного його варіанту та мікрокарциноми до групи високого ризику потрапили 12,0 %, 3,3 % і 0,8 % відповідно.

Інкапсульований варіант і мікрокарцинома класифіковано як пухлини групи низького ризику. Отримані дані свідчать, що асоціація між різними гістологічними варіантами ПРЩЗ і групами ризику існує. Для солідного та висококлітинного варіантів ПРЩЗ, найбільша частка яких потрапила у групу високого ризику, характерний агресивніший перебіг [206]. Для фолікулярного, інкапсульованого варіантів і мікрокарциноми характерний більш сприятливий

прогноз, тому більшість із них були у групі низького ризику. Ці дані підтверджують наявність асоціації між гістологічним варіантом ПРЩЗ і прогнозом хвороби. Крім того, результати нашого дослідження, як і дані інших авторів, продемонстрували, що ПРЩЗ у цілому має сприятливий прогноз, 75,4 % його випадків було класифіковано як групу низького ризику. Отже, результати наших досліджень узгоджуються з існуючими даними про важливе значення оцінки гістологічних варіантів ПРЩЗ для прогнозування захворювання [146]. Це ще раз підкреслює необхідність приділяти особливу увагу визначенню гістологічного варіанту ПРЩЗ під час гістологічного дослідження. Крім того, урахування гістологічного підтипу дозволяє визначати адекватні тактику лікування, індивідуальне прогнозування, післяопераційний моніторинг.

Для оцінки прогностичного значення варіантів ПР проаналізовано клініко-морфологічні характеристики випадків ПР з ознаками кістозної дегенерації. Відомо, що більшість кістозних вузлів відповідають доброякісним пухлинам ЩЗ, і лише у 3 % випадків за результатами ТАПБ виявляли цитологічні ознаки малігнізації [101]. Але є і дані, що вузли з ознаками кістозної дегенерації мають ознаки злоякісності не набагато рідше, ніж вузли солідної будови [126].

Ми виявили вірогідно більшу (у 2,6 разу) частоту метастазування у групі кістозних ПРЩЗ порівняно з некістозними. Це може свідчити про більш агресивну поведінку кістозних раків ЩЗ, що суперечить традиційній думці про низький ризик їх метастазування. Також встановлено кореляційний зв'язок між метастазами та розміром пухлини і наявністю екстраорганної інвазії.

Отримані дані можуть стати підставою для розробки більш ефективного диференційованого підходу до хірургічного лікування пацієнтів зі злоякісними вузлами ЩЗ із наявністю кістозної дегенерації.

Загальновідомо, що ПРЩЗ є однією з найпоширеніших форм диференційованого РЩЗ [181]. У структурі злоякісних новоутворень ЩЗ фолікулярного походження він складає щонайменше 70 %, і ця частка у світі за

останні десятиріччя постійно зростає [50]. Хоча прогноз для ПРЩЗ у цілому доволі сприятливий, до 10 % пацієнтів помирають від цього захворювання, а у 5-20 % виникають рецидиви [162]. Загальне виживання для більшості хворих із ДРЩЗ складає 90-100 % і залежить від гістологічних особливостей пухлини, а також загально визначених прогностичних чинників [60]. Рівень 10-річного виживання для хворих із ПРЩЗ складає до 93 % [186]. Лікуванню первинного ПРЩЗ приділяється багато уваги, і ця проблема постійно обговорюється в літературі [128]. Але лікування рецидивів захворювання є не менш актуальним, проте висвітлюється недостатньо. Пацієнти з рецидивами ДРЩЗ мають менш сприятливий прогноз порівняно з первинною хворобою, і ризик летальності, пов'язаної з пухлиною, для них вищий.

Чинники, що впливають на виникнення рецидиву хвороби після повного видалення первинної пухлини є предметом інтенсивного вивчення. Серед несприятливих прогностичних чинників деякі автори виділяють вік понад 40 років, розмір пухлини більше за 1,5 см, екстраорганны інвазію, наявність МЛВ тощо [150]. Проте бракує даних, на підставі яких виявляються прогностичні змінні для виживання після лікування регіонарного рецидиву. Є лише поодинокі повідомлення, що ґрунтуються на великих ретроспективних дослідженнях численних випадків ПРЩЗ [162]. На жаль, причини виникнення регіонарних рецидивів після повного видалення папілярної карциноми залишаються нез'ясованими.

Ми вивчили можливість індивідуального прогнозування рецидиву захворювання на підставі ретроспективного аналізу клініко-морфологічних даних з метою визначення оптимальної тактики післяопераційного моніторингу хворих, прооперованих з приводу ПРЩЗ.

Рецидивом захворювання вважали клінічно або ехографічно виявлені та морфологічно підтверджені пухлини у лімфатичних колекторах шиї у хворих на ПРЩЗ, які вважалися вилікованими впродовж 6 місяців після тотальної тиреоїдектомії з дисекцією лімфатичних вузлів і радіойодабляції. Термін від видалення первинної пухлини до виявлення першого випадку рецидиву склав

від 6 до 64 місяців. Згідно з класифікацією AMES, групу низького ризику склали 11 хворих (52,4 %), а групу високого ризику – 10 (47,6 %). Тобто рецидиви ПР виявлялися частіше серед пацієнтів групи низького ризику. Серед гістологічних варіантів ПРЩЗ найчастіше діагностовано класичний (85,69 %). Розмір первинної пухлини склав від 0,7 см до 6 см. МЛВ та ознаки екстраорганної інвазії були виявлено у 76,19 % випадків, багатофокусність, ознаки інвазії лімфатичних судин – у 23,8 % і 28,6 % відповідно.

Хоча ДРЩЗ добре піддаються лікуванню і прогноз є сприятливим, ризик регіонарного метастазування існує не лише для хворих групи високого ризику (вік понад 45 років, великі розміри пухлини, екстраорганна інвазія, МЛВ), але й для пацієнтів групи низького ризику. Тому важливо проводити довічний моніторинг для виявлення ознак залишкової або рецидивної хвороби на субклінічній, потенційно виліковній стадії захворювання з використанням таких засобів скринінгу, як визначення рівня сироваткового тиреоглобуліну та УЗД шиї з подальшою ТАПБ підозрілих лімфатичних вузлів.

Наразі, на тлі постійно зростаючої кількості візуалізаційних досліджень, що проводяться не з приводу захворювань ЩЗ, діагноз «вузловий зоб» став спільною проблемою для терапевтів та ендокринологів. Серед діагностичних методів оцінки злоякісного потенціалу вузлів ЩЗ значну підтримку серед фахівців отримала ТАПБ. Цей метод із подальшим цитологічним аналізом аспіратів досвідченим морфологом має дуже високі чутливість і специфічність. Обмеженням для застосування даного методу є ФПНПМ, коли цитологічні ознаки доброякісного та злоякісного процесу дуже схожі [80].

Мета цитологічного дослідження аспіратів пункцій вузлів ЩЗ визначається необхідністю добору адекватної лікувальної тактики та полягає або у виявленні злоякісних новоутворень, або у селекції вузлів залози для хірургічного лікування. Коли операції з приводу захворювань ЩЗ проводять без експрес-гістологічного контролю, цитологічний висновок щодо злоякісності має бути абсолютно вірогідним, адже саме від нього значною мірою залежить обсяг хірургічного втручання. За цих умов виключається можливість хибно-

позитивного результату (цитологічний висновок щодо злоякісності для доброякісного захворювання), проте зростають відсоток сумнівних результатів і ймовірність «пропустити» рак.

Якщо основною задачею цитологічного дослідження вважати селекцію вузлів для хірургічного лікування, а питання щодо злоякісності їх вирішувати з використанням експрес-гістологічних методик, то чутливість такого методу стає максимальною, але знижується його специфічність. За таких умов експрес-гістологічний контроль застосовують лише з метою підтвердження цитологічного висновку щодо злоякісності процесу і на цій підставі визначають обсяг хірургічного втручання.

Інцизійна біопсія вузлів ЩЗ товстою голкою сьогодні практично не використовується, на відміну від ТАПБ. Останній метод є менш небезпечним, простим у застосуванні, маловартісним, не вимагає забагато часу, легко переноситься хворими, а діагностична цінність його є більшою порівняно з інцизійною біопсією. Під час проведення ТАПБ, на відміну від інцизійної біопсії, не визначалося жодного випадку дисемінації клітин пухлини по ходу голки [99].

Основною проблемою використання ТАПБ є хибно-негативні та неінформативні результати та вибір лікувальної тактики у випадках сумнівних ТАПБ. Так, нерідко хибно-негативний результат може бути отриманим у випадках ФВПРЩЗ і ФРЩЗ, а класичні цитологічні ознаки ПРЩЗ не завжди виявляються під час цитологічного аналізу [204].

Іншою діагностичною проблемою є застосування сумнівних результатів ТАПБ у визначенні лікувальної тактики хворих із вузловим зобом. Деякі автори пропонують виконували тиреоїдектомію лише для хворих зі злоякісними висновками ТАПБ [70]. Проте за таких умов 30-40 % пацієнтів будуть потребувати повторного хірургічного втручання, а 2-5 % хворих не отримають лікування взагалі.

ТАПБ є малоінвазійним і високоефективним методом у діагностиці вузлів ЩЗ дорослих і дітей. Фахівці Американської тиреоїдної асоціації та

Національної мережі раку рекомендують застосовувати ТАПБ як первинний діагностичний тест [129]. Ефективність даного методу доведено результатами багатотисячних досліджень серед дорослого населення [91].

Патологічні характеристики несприятливого прогнозу ПРЦЗ, що підвищують ризик пролонгації/рецидиву хвороби та смерті (ознаки екстраорганної інвазії, метастази у лімфатичних вузлах, стадія пухлини, агресивний гістологічний підтип), як правило, погано або зовсім не визначаються перед операцією. Численні дослідження ПРЦЗ у пацієнтів різних етнічних і географічних груп продемонстрували асоціацію мутації *BRAF* з агресивним перебігом захворювання.

Так як мутації *BRAF* відіграють важливу роль у канцерогенезі ПРЦЗ, висловлено припущення про можливе прогностичне значення даної мутації. Namba H. і співавт. [58] повідомляли про зв'язок мутації *BRAF* із віддаленими метастазами ПРЦЗ. За даними Nikiforova M.N. і співавт. [160], *BRAF*-мутації асоційовано з екстраорганною інвазією та стадією раку. Інші автори описали зв'язок мутації *BRAF* з метастазуванням до лімфатичних вузлів. Натомість в інших дослідженнях зв'язку між мутацією *BRAF* і патогістологічними чинниками високого ризику не виявлено [47]. Не проводилися дослідження з використанням багатомірного аналізу, а також не оцінювалась ймовірність зв'язку *BRAF*-мутації з рецидивом ПРЦЗ.

Існує гіпотеза, що присутність мутації *BRAF*<sup>T1799A</sup> може впливати на поведінку ПРЦЗ і його клінічні наслідки. Встановлено взаємозв'язок мутації *BRAF*<sup>T1799A</sup> із декількома патологічними особливостями високого ризику та рецидивом пухлини [160]. Найчастіше ці мутації виявляли у тих підтипах ПРЦЗ (висококлітинний і класичний), для яких часто характерні екстраорганна інвазія, МЛВ і розповсюдженість пухлинного процесу. Ці дані підтримують ідею про те, що *BRAF*-мутація може відігравати важливу роль у формуванні, прогресії та агресивності відомих класичних підтипів ПРЦЗ високого ризику. За допомогою методу логістичної регресії виявлено незалежний зв'язок *BRAF*-мутації із рецидивом пухлини. Рецидив захворювання у пацієнтів із *BRAF*-

мутаціями асоціювався зі втратою чутливості до йоду, обмежуючи таким чином застосування даного методу лікування. Фактично пацієнти із *BRAF*-позитивним ПРЩЗ потребували більш агресивного хірургічного лікування та застосування променевої терапії для лікування рецидивів. Отже, *BRAF*-мутація є генетичним індикатором гіршого прогнозу для ПРЩЗ.

Результати нашого дослідження показують, що виявлення мутації *BRAF* на цитологічних препаратах ТАПБ, тобто на передопераційному етапі, дозволяє передбачити наявність чинників несприятливого прогнозу (екстраорганної інвазії, МЛВ).

Доведено, що рутинно забарвлені цитологічні препарати вузлів ЩЗ можна використовувати для виділення ДНК та оцінки наявності мутації *BRAF*<sup>V600E</sup>. На цитологічних препаратах цю мутацію виявлено у 45,0 % випадків класичного ПРЩЗ та у 36,3 % – ФВПРЩЗ.

Не було виявлено вірогідної кореляції між наявністю мутації *BRAF*<sup>V600E</sup> і віком або статтю пацієнта. Частота цієї мутації істотно не різнилася між пацієнтами віком на момент операції до 45 років і хворими віком 45 років і більше. Наявність мутації *BRAF*<sup>V600E</sup> було пов'язано з такими клініко-морфологічними параметрами, як розмір пухлини, багатофокусний ріст, екстраорганна інвазія та наявність метастазів у лімфовузлах. Доведено обмежену ефективність виявлення мутації *BRAF*<sup>V600E</sup> у серії сумнівних цитологічних випадків. Серед пацієнтів зі злоякісними цитологічними висновками цю мутацію виявлено у 45,2 % випадків. Тобто виявлення даної мутації має обмежене значення для діагностики злоякісного процесу у випадках із сумнівними цитологічними висновками ТАПБ, проте може бути корисним для передопераційного визначення пухлин ПРЩЗ із високим ризиком екстраорганної інвазії та МЛВ.

Зазвичай ПРЩЗ (складає понад 80 % випадків злоякісних пухлин органа) розглядається як злоякісна пухлина зі сприятливим прогнозом, проте розвиток місцевої інвазії за межі капсули залози та віддалені метастази обумовлюють слабку відповідь на радіойодтерапію з подальшою прогресією та підвищенням

рівня смертності. Отже, прогностична оцінка ПРЩЗ має велике значення для виявлення пацієнтів із високим ризиком рецидиву з метою застосування більш агресивної терапії та моніторингу. Прогнозування традиційно ґрунтувалося на наявності або відсутності певних клінічних і патогістологічних чинників, таких як вік пацієнта, стать, розмір пухлини та її гістологічний підтип, екстраорганне та метастатичне розповсюдження. Проте ці критерії часто не дають впевненості щодо пухлинної прогресії та рецидиву. Крім цього, патогістологічні критерії зазвичай не визначаються перед операцією і, відповідно, не можуть допомогти у визначенні оптимального обсягу первинного хірургічного втручання.

Визначення *BRAF*-мутації в аспіратах ТАПБ новоутворень ЩЗ дозволяє проводити стратифікацію ризику ПРЩЗ на передопераційному етапі. Отже, характеристика *BRAF*-мутації може сприяти оптимізації як первинного лікування, так і довгострокового спостереження рецидиву захворювання у пацієнтів із ПРЩЗ. Нещодавно отримані результати 15-річного післяопераційного спостереження пацієнтів із *BRAF*-позитивними тиреоїдними карциномами [45] цілком співпадають із нашими даними та підтверджують визначальну роль цієї мутації у негативному прогнозі для хворих на ПРЩЗ.

З огляду на вищенаведене стає очевидним важливість застосування дослідження *BRAF*-мутацій під час ТАПБ кожного випадку РЩЗ у передопераційний період.

У світлі вищенаведених результатів генетичних досліджень постає низка питань, пов'язаних із можливими причинами мутацій (інших, крім іонізуючого опромінення) та терапевтичними можливостями певних груп препаратів, які блокують патогенетичні шляхи розвитку ракової клітини.

Незважаючи на те, що більшість випадків РЩЗ мають сприятливий прогноз, пацієнти з вираженою локальною інвазією та віддаленими метастазами часто не відповідають на стандартну терапію, тому для таких випадків прогноз гірший.

За останні 10 років виявлено генетичну та епігенетичну основу ДРЩЗ із визначеними активуючими мутаціями онкогенів та епігенетичним

сайленсингом генів-супресорів пухлини. Зазвичай для ПРЩЗ характерними є транслокації *RET/PTC* і мутації *NTRK* і *BRAF*, тоді як *RAS*-мутації та транслокації *PTEN-PPARg-PAX8* є типовими для ФРЩЗ [117]. На додаток, мікроРНК та малі РНК, що не кодують білок, а функціонують як негативні регулятори генів, мають підвищену транскрипційну активність у пухлинах ЩЗ, що дозволяє припустити участь цих молекул у канцерогенезі пухлин ЩЗ [117].

Лікування ПРЩЗ включає проведення тотальної тиреоїдектомії з подальшою терапією радіоактивним йодом і довгостроковою супресією ТТГ [127]. Більшість пацієнтів із ПРЩЗ мають сприятливий прогноз, пролонгація хвороби та рецидиви розвиваються у 20-40 % випадків і можуть обумовлювати гірший прогноз, коли присутні віддалені метастази або виражена місцева інвазія. Крім того, рівень 5-річного виживання для пацієнтів, у яких виявлено віддалені метастази на момент встановлення діагнозу, складає лише 50 %. Несприятливий прогноз зазвичай пов'язано зі зменшенням ефективності радіойодтерапії та відсутністю альтернативної терапії. Тому розуміння специфічних механізмів, залучених у процеси інвазії та метастазування РЩЗ, є ключовим для розробки нового підходу у лікуванні саме таких пацієнтів.

ПРЩЗ фолікулярного походження має унікальні властивості, які роблять цей рак прикладом для вивчення розвитку та прогресії злоякісних пухлин. Описано більшість пухлинних ознак для найбільш розповсюдженого папілярного РЩЗ. Наразі стає реальним розуміння основних етапів канцерогенезу ЩЗ, що вимагає подальших досліджень. Наслідком цього, безумовно, стане розробка нових підходів у лікуванні РЩЗ.

Таким чином, результати наших досліджень підтримують попередні дані про важливу значення оцінки гістологічних варіантів ПР ЩЗ для прогнозування захворювання. Отже, слід приділити особливу увагу під час гістологічного дослідження РЩЗ з метою виділення гістологічного варіанту ПР. Крім того, урахування гістологічного типу дозволяє визначати оптимальну тактику лікування, індивідуальне прогнозування, післяопераційний моніторинг.

## 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 тенденції захворюваності та перебігу гістологічних варіантів папілярного раку ЩЗ, їх зв'язок із патогенетичними чинниками. Встановлено вищу частоту ПРЩЗ із солітарними вузлами серед пацієнтів чоловічої статі (87,5 %) порівняно жінками (79,4 %). Отже, чоловічу стать пацієнта слід розглядати як несприятливий прогностичний чинник, надто під час дослідження солітарних вузлів ЩЗ.
2. Доведено високу ефективність у діагностиці гістологічних підтипів папілярного раку ЩЗ 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 варіанту ПРЩЗ має важливе значення для індивідуального прогнозу та вибору тактики моніторингу.
4. Прогностичний індекс для визначення ризику смерті з причини РЩЗ у групі рецидивного ПРЩЗ склав: < 6 в 11 випадках (52,4 %); 6,0-6,9 – в 5 випадках (23,8 %); 7,0-7,9 – в 3 випадках (14,3 %), >8 – в 2 випадках (9,5 %). 20-річна виживаність 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.

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 пухлин із високим ризиком екстраорганної 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 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 пухлин ПРЩЗ із високим ризиком наявності екстраорганної інвазії та метастазів у лімфовузлах у передопераційний період

необхідно виявляти *BRAF*-мутацію на стандартно забарвлених цитологічних препаратах ТАПБ вузлів ЩЗ.