

І. Р. Янчій, М. Ю. Болгов, С. В. Гулеватий,
член-кореспондент НАН України **М. Д. Тронько**

Порівняльний аналіз віддалених результатів лікування хворих з потенційно радіоіндукованими папілярними карциномами щитоподібної залози при різній тактиці хірургічного втручання

Проведено порівняльний аналіз віддалених результатів лікування хворих з потенційно радіоіндукованими папілярними карциномами (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) при різній тактиці хірургічного втручання: органозберігаючих операціях (128 випадків); органозберігаючих операціях з наступною остаточною тиреоїдектомією (77 випадків) та тотальній тиреоїдектомії (319 випадків). Показано, що у всіх групах, які аналізувалися, частота рецидивів була невисокою (близько 2%), а віддалені метастази і летальні випадки не спостерігалися. Такі результати свідчать про можливість персоналізованого підходу до хірургічного лікування умовно радіоіндукованих солітарних ПК ЩЗ з низьким потенціалом агресивності, незважаючи на їх можливу радіогенну природу.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, органозберігаюча операція, остаточна тиреоїдектомія, тотальна тиреоїдектомія.

Загальноновизнаним “золотим стандартом” лікування папілярного раку щитоподібної залози (ЩЗ) є тотальна тиреоїдектомія (часто доповнена дисекцією лімфатичних колекторів) з подальшою радіоїодною абляцією залишкової тиреоїдної тканини [1, 2]. Однак в останні роки багато хірургів ставлять питання щодо впровадження в практику персоналізованого алгоритму, який включає менш радикальний підхід до лікування хворих з папілярними карциномами (ПК) з низьким потенціалом агресивності — мікрокарциномами та інкапсульованими ПК ЩЗ, безперечно, без регіонарних та віддалених метастазів або підозри на них [3, 4]. Така точка зору базується на великому фактичному матеріалі, який свідчить про те, що у випадку вказаних ПК ЩЗ дуже рідко розвиваються віддалені метастази та виникають рецидиви [3, 4]. Проте безперечним виключенням для застосування такого підходу є дитячий вік пацієнтів і/або факт їх радіаційного опромінення. Відповідно до міжнародних рекомендацій, у зазначених випадках, незалежно від характеристики пухлини, необхідно дотримуватися виключно радикального методу лікування [1, 2].

Після Чорнобильської катастрофи в Україні було зафіксовано достовірне зростання захворюваності на диференційований рак ЩЗ серед дітей та підлітків, і мешканців, що знаходились у відповідній віковій категорії на час аварії, стали розглядати як групу підвищеного ризику, а карциноми, що в них розвинулися — потенційно радіаційно-індукованими [5]. Відповідно до міжнародних рекомендацій, всі вищеперелічені випадки потребують радикального хірургічного лікування (тотальної тиреоїдектомії), а при встановленні гістологічного діагнозу ПК ЩЗ після операції — обов’язкової остаточної тиреоїдектомії [1, 2].

Однак, як показали наші дані, в реальній практиці мають місце факти виконання операцій органозберігаючого характеру і у хворих з групи підвищеного ризику (найчастіше через неможливість виявити ПК ЩЗ на до- і інтраопераційних етапах), до того ж, не всі пацієнти згоджуються на повторну операцію після встановлення заключного діагнозу [6].

У зв'язку з цим мета даної роботи — порівняти віддалені результати лікування хворих, прооперованих з приводу ПК ЩЗ з низьким потенціалом агресивності, при виконанні різних хірургічних підходів.

Були проаналізовані результати лікування пацієнтів з групи підвищеного ризику (діти та підлітки на момент аварії на ЧАЕС), яким були виконані операції з приводу вказаних карцином за період з 1996 по 2012 рр. Такий часовий інтервал обраний тому, що з 1995 р. в хірургічному відділенні ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України” почала працювати інформаційна система TherDep і з січня 1996 р. відомості про абсолютно всіх пацієнтів (паспортні дані, протоколи операцій, результати ультразвукових досліджень та тонкогілкової пункційної біопсії, остаточний патогістологічний діагноз та ін.) стали централізовано заноситися до цієї бази даних, що дало можливість їх програмної обробки [7]. Крім того, в 1996 р. в Інституті було відкрито відділення радіоізотопної діагностики і став виконуватися післяопераційний довготривалий моніторинг пацієнтів на предмет ефективності лікування і розвитку рецидивів захворювання. До того ж точка відліку прив'язана і до 10-річного періоду, що минув після аварії на ЧАЕС, що дозволяє говорити вже про віддалені наслідки, а можливо, і про зниження ролі радіаційного фактору в ініціації канцерогенезу.

Для отримання об'єктивних результатів ми аналізували тільки дорослих пацієнтів, які регулярно обстежуються в клініці нашого Інституту і про яких є дані щодо відвідування лікаря протягом 2013–2014 рр. Крім того, дослідження обмежені дорослими людьми (19 років і старші), оскільки питання про обов'язковий радикальний хірургічний підхід до дітей зафіксований у всіх керівництвах та рекомендаціях, тому обговоренню не підлягає [1, 2]. Залежно від тактики хірургічного лікування пацієнти були поділені на три групи: I — органозберігаючі операції; II — органозберігаючі операції з подальшою остаточною тиреоїдектомією; III — тотальна тиреоїдектомія (але тільки пацієнти без наявності метастазів на момент операції).

Протягом означеного періоду було прооперовано 524 таких пацієнти. Залежно від розміру та інкапсульованості утворень випадки, що аналізувались, були розділені (в межах кожної групи) на мікрокарциноми (розміром до 1 см) та інкапсульовані пухлини. Крім того, в дослідження були включені ПК ЩЗ, представлені декількома пухлинними вогнищами, локалізованими в одній частці залози — так звані множинні, або мультицентричні пухлини (табл. 1). Таке рішення обумовлено тим, що подібні локуси являли собою мікрокарциноми і/або інкапсульовані утворення, тобто були предметом даного дослідження. Крім того, від-

Таблиця 1. Характеристика папілярних карцином щитоподібної залози по групах

Характеристика пухлини	Кількість випадків	I		II		III	
		n	%	n	%	n	%
Неінкапсульовані мікрокарциноми	235	34***	26,6	7***	9,1	151	52,6
Інкапсульовані карциноми	289	89***	69,5	64***	83,1	136	47,3
Множинні карциноми	43	5	3,9	6	7,8	32	11,1
Всього	524	128	24,4	77	14,7	319	60,9

*** $P < 0,001$ за критерієм χ^2 -тест порівняно з показниками III групи.

повідно до Європейського консенсусу, такі випадки відносять до групи низького ризику [1], а питання про адекватну тактику їх хірургічного лікування є дискусійним і широко обговорюється спеціалістами. До того ж на думку деяких дослідників, мультицентричність може бути обумовлена радіаційним фактором, що в контексті потенційно радіоіндукованих ПК ЩЗ, які нами розглядаються, має безперечний інтерес.

У більшості випадків (майже 61%) потенційно радіоіндукованих ПК ЩЗ з низьким потенціалом агресивності мало місце радикальне хірургічне втручання — тотальна тиреоїдектомія (див. табл. 1). Це було характерним для мікрокарцином та множинних ПК ЩЗ, коли тотальна тиреоїдектомія була виконана в 188 із 235 або в 80,0% і в 32 із 43 або в 74,4% випадків відповідно. Разом з тим для інкапсульюваних карцином ситуація була іншою — тотальна тиреоїдектомія мала місце лише в 40% випадків (в 99 з усіх 246 інкапсульюваних ПК ЩЗ).

Якщо порівнювати групи, що аналізуються, за характеристиками ПК ЩЗ, то простежується достовірна різниця: тотальна тиреоїдектомія (III група) частіше виконувалася при мікрокарциномах, а органозберігаючі операції (I і II групи) — у випадку інкапсульюваних карцином. На повторну ж операцію (остаточну тиреоїдектомію) частіше згоджувалися пацієнти з інкапсульюваними ПК ЩЗ, ніж з мікрокарциномами (див. табл. 1). При цьому частка множинних карцином у групах практично не відрізнялася і не перевищувала 10%.

Ми порівняли віддалені результати лікування пацієнтів залежно від тактики проведеного хірургічного лікування. При цьому мінімальний період спостереження становив два повних роки, максимальний — 18 років, а за середньою його тривалістю групи достовірно не відрізнялися (табл. 2). Як і в більшості робіт, опублікованих фахівцями з провідних світових спеціалізованих центрів, ми оцінювали такі показники: частоту пухлинних локусів у протилежній частці залози, віддалених метастазів, рецидивів і летальність [8].

Ознаки багатофокусного росту в протилежній частці ЩЗ (звичайно, оцінити це можна було лише в II і III групах) зафіксовані у невеликому відсотку випадків без достовірної різниці даних (див. табл. 2). При цьому наявність пухлинних локусів у протилежній частці залози мала місце у всіх типах ПК ЩЗ, але частіше при множинних карциномах. Так, у III групі вказану ознаку відмічали в 28 із 287 (9,8%) солітарних карцином і в 11 із 32 (34,4%) множинних пухлин ($P < 0,001$ відповідно до критерію χ^2). Для II групи співвідношення було такими: у 4 із 71 (5,6%) солітарних і в 1 із 6 (16,7%) множинних ПК ЩЗ. Хоча різниця і не є статистично значущою, дані відрізняються в 3 рази.

Віддалених метастазів не виявлено в жодному випадку в жодній із груп, у тому числі й серед мультифокальних пухлин. Не було також і летальних випадків (див. табл. 2).

Щодо аналізу частоти рецидивів, то серед пацієнтів з групи органозберігаючих операцій (I група), їх було лише два, що становить менше 2% (див. табл. 2). Один із них був зафіксо-

Таблиця 2. Порівняльний аналіз віддалених результатів лікування пацієнтів з папілярними карциномами щитоподібної залози при різній тактиці хірургічного втручання

Характеристика	I група, $n = 128$	II група, $n = 77$	III група, $n = 319$
Пухлинні локуси в протилежній частці ЩЗ	—	4 (5,2%)	39 (12,2%)
Віддалені метастази	0	0	0
Рецидиви	2 (1,6%)	0	7 (2,2%)
Летальні випадки	0	0	0
Термін спостереження, років	$7,2 \pm 4,5$	$6,0 \pm 3,9$	$6,7 \pm 4,0$

ваний серед мікрокарцином (1 із 38 або 2,6%), другий — серед інкапсульованих карцином (1 із 85 або 1,2%). Вони виникли через 3,5 та 4 роки після операції і являли собою невеличкі пухлинні локуси розміром 3 мм. Метастази в лімфатичні вузли чи віддалені метастази при цьому були відсутні. Зазначеним пацієнтам було виконано остаточну тиреоїдектомію з подальшою радіоїодною абляцією. Перший пацієнт вже 4,5 року спостерігається в Інституті, у другого після повторної операції минуло лише 1,5 року. Рецидивів захворювання немає.

Серед пацієнтів II групи рецидиви були відсутні (див. табл. 2).

Частота рецидивів у III групі також була невисокою (2,2%) і достовірно не відрізнялася від показників у I і II групах. При цьому рецидиви мали місце як у випадку солітарних утворень — мікрокарцином (1 із 188 або 0,5%) і інкапсульованих ПК ЩЗ (3 із 99 або 3,0%), так і множинних (3 з 32 або 9,4%). Однак варто відзначити, що аналогічно ознаці наявності пухлинних локусів у протилежній частці залози частота рецидивів при множинних карциномах була достовірно вищою, ніж при солітарних (9,4% проти 1,4%; $P < 0,001$ відповідно до критерію χ^2).

Отже, частота рецидивів солітарних інкапсульованих ПК ЩЗ та мікрокарцином, видалених у пацієнтів з групи підвищеного ризику (діти на підлітки на час аварії на ЧАЕС), є незначною і не відрізняється від даних світових клінік щодо аналогічних тиреоїдних карцином [8, 9]. У поєднанні з відсутністю віддалених метастазів та летальних випадків такі результати свідчать про можливість персоналізованого підходу до хірургічного лікування умовно радіоіндукованих ПК ЩЗ з низьким потенціалом агресивності, незважаючи на їх можливу радіогенну природу. Водночас у випадках мультифокальних тиреоїдних карцином, незалежно від розмірів пухлинних утворень та інкапсульованості, рекомендовано використовувати радикальну тактику — тотальну тиреоїдектомію чи остаточну тиреоїдектомію, якщо діагноз встановлений після операції.

Цитована література

1. *Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al.* European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – **154**, No 6. – P. 787–803.
2. *Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al.* American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* – 2009. – **19**. – P. 1167–1214.
3. *Page C., Biet A., Zaatar R. et al.* Management of the papillary microcarcinoma of the thyroid gland // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – **37**, No 5. – P. 649–656.
4. *Piana S., Frasoldati A., Di Felice E. et al.* Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – **34**, No 6. – P. 868–872.
5. *Tronko M., Bogdanova T., Voskoboynyk L. et al.* Radiation induced cancer: fundamental and applied aspects // *Exp. Oncol.* – 2010. – **32**, No 3. – P. 200–204.
6. *Янчій І. Р., Болгов М. Ю., Богданова Т. І.* Обґрунтування органозберігаючих операцій при папілярній карциномі щитоподібної залози в пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час Чорнобильської аварії // *Ендокринологія.* – 2014. – **19**, № 3. – С. 177–183.
7. *Болгов М. Ю.* Автоматизация медицинских учреждений: Руководство пользователя TherDep5. – Киев: Куприянова. – 2006. – 464 с.
8. *John A. M., Jacob P. M., Oommen R. et al.* Our experience with papillary thyroid microcancer // *Indian J. Endocr. Metab.* – 2014. – **18**, No 3. – P. 410–413.
9. *Gupta S., Ajise O., Dultz L. et al.* Follicular variant of papillary thyroid cancer: encapsulated, nonencapsulated, and diffuse: distinct biologic and clinical entities // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2012. – **138**, No 3. – P. 227–233.

References

1. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. Eur. J. Endocrinol., 2006, **154**, No 6: 787–803.
2. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Thyroid., 2009, **19**: 1167–1214.
3. Page C., Biet A., Zaatar R. et al. J. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2008, **37**, No 5: 649–656.
4. Piana S., Frasoldati A., Di Felice E. et al. Am. J. Surg. Pathol., 2010, **34**, No 6: 868–872.
5. Tronko M., Bogdanova T., Voskoboynyk L. et al. Exp. Oncol., 2010, **32**, No 3: 200–204.
6. Ianchii I.R., Bolgov M.Yu., Bogdanova T.I. Endocrinologia, 2014, **19**, No 3: 177–183 (in Ukrainian).
7. Bolgov M.M. Manual guide TherDep5, Kiev: Kupriyanova, 2006 (in Russian).
8. John A.M., Jacob P.M., Oommen R. et al. Indian J. Endocr. Metab., 2014, **18**, No 3: 410–413.
9. Gupta S., Ajise O., Dultz L. et al. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2012, **138**, No 3: 227–233.

ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України”, Київ

Надійшло до редакції 09.06.2015

И. Р. Янчий, М. Ю. Болгов, С. В. Гулеватый,
член-корреспондент НАН Украины **Н. Д. Тронько**

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с потенциально радиоиндуцированными папиллярными карциномами щитовидной железы при разной тактике хирургического вмешательства

ГУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України”, Київ

Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с потенциально радиоиндуцированными папиллярными карциномами (ПК) щитовидной железы (ЩЖ) при разной тактике хирургического вмешательства: органосохраняющих операциях (128 случаев); органосохраняющих операциях с последующей окончательной тиреоидэктомией (77 случаев) и тотальной тиреоидэктомии (319 случаев). Показано, что во всех анализируемых группах частота рецидивов была невысокой (около 2%), а отдаленные метастазы и летальные случаи не наблюдались. Такие результаты свидетельствуют о возможности персонализированного подхода к хирургическому лечению условно радиоиндуцированных солитарных ПК ЩЖ с низким потенциалом агрессивности, несмотря на их возможную радиогенную природу.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, органосохраняющая операция, окончательная тиреоидэктомия, тотальная тиреоидэктомия.

I. R. Yanchiy, M. Yu. Bolgov, S. V. Gulevaty,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **M. D. Tronko**

Comparative analysis of the treatment's results of patients with potentially radioinduced papillary thyroid carcinoma at different tactics of surgical treatment

V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine,
Kiev

The comparative analysis of the results of treatment of patients with potentially radioinduced papillary thyroid carcinoma (PTC) at different tactics of surgical treatment such as organ-preserving

operations (128 cases), organ-preserving operations with the next ultimate thyroidectomy (77 cases), and total thyroidectomy (319 cases) is performed. It was shown that, in all studied groups, the frequency of recurrences was not high (about 2%), and distant metastases and mortality cases were not observed. Such results justify to the possibility for the personification in the choice of a surgical treatment in cases of potentially radioinduced solitary PTC with low potential of aggressiveness, regardless of their possible radiogenic nature.

Keywords: thyroid, papillary carcinoma, organ-preserving operation, ultimate thyroidectomy, total thyroidectomy.