ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В. П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОСТАФІЙЧУК МАР'ЯН ВАСИЛЬОВИЧ

УДК: 616.441-006.6:616-076.5:[546.15:615.849.2]

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОГНОСТИЧНІ ЧИННИКИ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РАДІОЙОДРЕЗИСТЕНТНИХ МЕТАСТАЗІВ ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела.

_____________М.В. Остафійчук

Науковий керівник: Гуда Богдан Богданович, доктор медичних наук

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Остафійчук М.В. Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіойодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», Київ, 2024.

Мета дисертаційної роботи − дослідження (на базі когорти хворих України) прогностичної цінності демографічних даних пацієнтів та клінічних і морфологічних характеристик папілярного раку щитоподібної залози (ЩЗ) з доопераційним статусом карциноми N0 та обґрунтування проведення профілактичної дисекції лімфатичних вузлів центрального компартменту лімфовідтоку шиї одночасно з виконанням тотальної тиреоїдектомії.

Для досягнення мети дослідження в науково-практичному відділі орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» була сформована когорта пацієнтів, обстежених і прооперованих у відділі хірургії ендокринних залоз Інституту в 2000-2023 рр. У когорту включені лише хворі з папілярною карциномою (ПК) ЩЗ, в яких на передопераційному етапі теоретично передбачали можливість наявності клінічно прихованих лімфовузлів, а після обстеження (включаючи УЗД та/або тонкоголкову аспіраційну біопсію) не виявляли жодних ознак можливого метастазування у лімфовузли шиї (статус N0). Всім хворим було виконано тотальну тиреоїдектомію, за необхідністю поєднаною з дисекцією лімфатичних вузлів (центральних та/або латеральних). У когорту були залучені 566 хворих у віці 17-78 років, з них 476 жінок і 90 чоловіків.

Для вирішення задач дослідження проаналізовано дані пацієнтів, які входили як до повної створеної когорти, так і окремо хворих, які склали дві її підгрупи, а саме: хворі, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія без профілактичної дисекції лімфовузлів шиї центральної групи (346 пацієнтів), та хворі, яким одночасно з тотальною тиреоїдектомією виконували профілактичну дисекцію зазначених лімфовузлів (220 пацієнтів). Крім того, хворі першої підгрупи були розділені ще на три окремі:

– хворі, в яких під час операції та за даними проведеної пооперацїйної абляції радіойодом не виявлено метастазів у лімфовузли шиї і статус пухлини N0 зберігся. Цю групу складали 254 хворих;

– пацієнти, в яких наявність метастазів виявлено за абляції радіойодом і які були успішно проліковані при радіойодтерапії (25 пацієнтів). Пацієнти цієї групи мали радіойодчутливі (РЙЧ) метастази ПК;

– хворі, в яких згідно з критеріями Американської тиреоїдної асоціації (АТА) в пооперацїйний період у результаті радіойодтерапії та сканування діагностовані радіойодрезистентні (РЙР) метастази (67 пацієнтів). Видалення РЙР метастазів виконували при повторних хірургічних втручаннях.

При аналізі враховували такі ознаки як: вік і стать пацієнтів, розмір пухлини, її мультифокальність та інвазійність, кількість, розмір та локалізацію метастазів, а також супутні зміни в тканині ЩЗ. Інформація щодо віку хворого на момент встановлення діагнозу, його статі, анамнезу й місця проживання, а також стадії та характеру лікування була отримана з медичної документації. Розмір і характеристику карцином, кількість, розмір та локалізацію метастазів, а також супутні зміни у тканині ЩЗ – з протоколів операцій та патогістологічних заключень. Клінічні характеристики, включали групу ризику рецидиву, частоту хірургічних ускладнень, кількість повторних хірургічних втручань з приводу видалення метастазів у разі пооперацїйних рецидивів, а також кількість балів прогностичної системи MACIS. Частоту регіонального метастазування оцінювали за відсотком хворих у когорті з карциномами категорій N1a+ N1b+ N1ab (сумарно), а також окремо за кожною категорією. Для хворих, яким була виконана профілактична дисекція лімфовузлів центрального компартменту шиї розраховували середню кількість метастатичних лімфовузлів і відношення між кількістю метастатичних (М) та усіх видалених (В) лімфовузлів (М/В). Статистичну обробку даних для категоріальних змінних проводили за використання критерію узгодженості розподілів χ2 Пірсона (P_{χ}), а для безперервних змінних застосовували незалежний t-тест (критерій Стьюдента, P_t). Критичний рівень значимості приймали за 0,05.

Аналіз цих хворих загальної когорти засвідчив, що частота прихованого метастазування ПК до лімфовузлів шиї чоловіків у 1,5 разів вища порівняно з такою у жінок. Найсуттєвіше (у 2,2 разів) це стосується частоти широкого метастазування як до лімфовузлів VI або VII зон лімфовідтоку, так і бічних лімфатичних вузлів шиї (зони I, II, III, IV чи V, ретрофарінгеальні лімфатичні вузли), що класифікується як категорія пухлини N1ab. Ризик виникнення метастазів різко знижується у пацієнтів, віком 31-40 років (жінки) і після 60 років (чоловіки). Як у жінок, так і в чоловіків частота метастазування у лімфовузли збільшена за пухлин розміром понад 1 см порівняно з таким за мікрокарциноми. Інвазія пухлини у власну капсулу спричиняє суттєве збільшення частоти метастазування у лімфовузли шиї, в т.ч. до лімфовузлів центрального колектора. Найсуттєвіше (у 5 разів) спостерігали це в чоловіків. При приєднанні до інвазійного процесу позатиреоїдних тканин частота метастазування у жінок продовжує зростати, уражаються у такому разі також латеральні лімфовузли. Водночас, мультифокальність карцином не впливає суттєво на частоту метастазування до лімфатичних вузлів шиї як у жінок, так і в чоловіків, залишаючись вищою в останніх. Зважаючи на суперечливі дані про роль тиреоїдиту Хашимото в розвитку тиреоїдного раку, порівняли: чи сприяє він пухлинному процесу, чи може створювати захисний бар’єр проти його поширення (у вигляді метастазів до лімфовузлів). Результати такого аналізу свідчить, що хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАІТ) дійсно захищає від інтенсивного метастазування ПК до лімфовузлів усіх зон лімфовідтоку.

Такий вплив автоімунного захворювання чітко прослідковується у жінок, у чоловіків подібний ефект не підтверджений статистично.

Серед 346 пацієнтів когорти, в яких перед операцією не було виявлено доказів метастазування ПК, після операції метастази були виявлені у 26,6 %: у жінок – 23,7 %, у чоловіків – 38,8 %. В такому разі частота РЙР метастазів суттєво не відрізнялася. Вік пацієнтів з ПК, в яких категорія N0 збереглася після операції, був вищим, ніж у пацієнтів з РЙЧ або РЙР метастазами без суттєвої гендерної різниці. Розмір карцином у хворих перших двох груп вірогідно не відрізнявся, тоді як у пацієнтів з РЙР метастазами він був вищим, що чітко простежено в жінок (але не в чоловіків). Частота пухлин категорії N1a менша, а категорії N1ab більша в групі пацієнтів з РЙР метастазами порівняно з групою пацієнтів з РЙЧ метастазами. Серед неметастатичних карцином третина виявилася неінвазійними, тоді як частка метастатичних неінвазійних ПК утричі менша незалежно від того, чи їхні метастази РЙЧ чи РЙР. За інвазії пухлинних клітин (капсульної, інтра- або екстратиреоїдної) відсоток хворих у групах пацієнтів як з РЙЧ, так і з РЙР метастазами порівняно з пацієнтами, в яких статус N0 зберігся після операції, вищий, але різниці між даними другої та третьої груп (РЙЧ і РЙР метастази) не відзначено. Не відрізняється вірогідно і частота карцином з РЙЧ і РЙР метастазами залежно від такого параметра як мультифокальність. За наявності ХАІТ, асоційованого з ПК, відсоток пацієнтів з РЙР метастазами в 10 разів менший щодо пацієнтів з ПК категорії N0 та в 7 разів менший щодо пацієнтів з РЙЧ метастазами.

Інтенсивність метастазування, що характеризується таким показником як середня кількість уражених метастазами лімфовузлів, стрімко зменшується із збільшенням віку хворих і лише у віці понад 60 років середня кількість метастазів у лімфовузлах знову дещо підвищується. Спрямованість змін М/В подібна. Величина М/В не перетинає межу 0,3, яку вважають критичною для прогнозу виникнення пооопераційних метастазів ПК у хворих, яким виконана профілактична дисекція. Вона є меншою за 0,3 для хворих різної статі, але все ж вища для хворих чоловіків порівняно з такою для хворих жінок. У разі виконання лімфодисекції з приводу післяопераційних РЙР метастазів середня кількість видалених метастатичних лімфовузлів у хворих різної статі вища, ніж за профілактичної, а величина М/В перевищує 0,3 у всіх вікових групах хворих. Аналіз інтенсивності метастазування щодо характеристик ПК показав, що за більшого розміру ПК, за її інвазійності або мультифокальності середня кількість метастатичних лімфовузлів, які видалені профілактично під час тиреоїдектомії, вища порівняно з мікроПК за неінвазійних, чи за монофокальних пухлин відповідно. Асоціація інтенсивності метастазування з мультифокальністю карциноми чи інвазією пухлинних клітин до капсули залишається і в разі лімфодисекції при повторних хірургічних втручаннях з видалення РЙР метастазів. Водночас величина М/В вища в разі пухлин розміром понад 10 мм, за інвазійних карцином і нижча за ПК з асоційованим ХАІТ. Але в разі РЙР метастазів зв'язок характеристик первинних пухлин з величиною М/В відсутній. Частка метастатичних лімфовузлів була однаково вищою за ПК категорії N1a і N1ab, тобто саме у лімфовузлах центрального компартменту шиї хворих. При виконанні лімфодисекції з приводу РЙР метастазів величина М/В була критично високою за карцином категорії N1a і дещо меншою за ПК категорії N1ab. Високе значення М/В у пацієнтів з первинним статусом N0, яким були виконані повторні хірургічні втручання у зв'язку з РЙР метастазами, підтверджує, що цей показник може бути корисним при прогнозуванні виникнення подальших післяопераційних ускладнень.

Кількість паієнтів з ПК ЩЗ, в яких з часом виникли РЙР метастази, серед пацієнтів, яким була виконана тиреоїдектомія, становила 19,4 %; серед тих, кому була виконана тиреоїдектомія та профілактична лімфодисекція – 1,4 %). Таким чином, частота повторних операцій за умов виконання профілактичної лімфодисекції у 13,9 разів нижча, ніж за умов виконання лише тотальної тиреоїдектомії. Для видалення метастатичних лімфовузлів при рецидивах ПК ЩЗ у 67 хворих після тиреоїдектомії було виконано 143 повторні операції, за тиреоїдектомії та профілактичної лімфодисекції – 3 операції в 3-х хворих.

Середня кількість балів системи MACIS для хворих, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія або тиреоїдектомія з центральною лімфодисекцію, свідчить про гарний прогноз для хворих обох груп; він дещо кращий для пацієнтів, яким виконували лімфодисекцію (P<0,01). Частота післяопераційного транзиторного гіпопаратиреозу, ураження поворотних гортанних нервів, не відрізнялася між групами хворих, яким було виконано тиреоїдектомію чи тиреоїдектомію та лімфодисекцію центрального компартменту лімфовідтоку шиї. Інших можливих ускладнень при виконанні хірургічних втручань не реєстрували.

Отже, результати виконаного дослідження дозволяють зробити висновок, що наявність значної кількості прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту, які не діагностують перед операцією та які в подальшому можуть набувати РЙР, а також відсутність чітких і специфічних прогностичних чинників їхнього формування робить нагальним питання про виконання при тиреоїдектомії у пацієнтів з передопераційним статусом пухлини N0 профілактичної лімфодисекції VI і VII зон лімфовідтоку. Тому для зниження частоти персистенції захворювання цілком доцільним є виконання профілактичної центральної лімфодисекції одночасно з тотальною тиреоїдектомією.

Ключові слова: антитіла до рецептора тиреоїдного гормону, гіпотиреоз, мультифокальність, папілярна карцинома щитоподібної залози, приховані метастатичні лімфовузли шиї, профілактична центральна лімфодисекція, радіойодрезистентні метастази, тиреотропний гормон, хірургічне лікування, хронічний автоімунний тиреоїдит, цитологічне дослідження.

ANNOTATION

Ostafiychuk M. V. Prognostic factors and surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of thyroid papillary carcinoma. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation work for obtaining the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 «Health care» with specialty 222 – «Medicine». – State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2024.

The purpose of the dissertation is to study (on the basis of a cohort of Ukrainian patients) the prognostic value of demographic data of patients, and clinical and morphological characteristics of papillary thyroid cancer with preoperative status of carcinoma N0 and the justification of performing prophylactic central compartment lymph node dissection simultaneously with the use of total thyroidectomy.

To achieve the purpose of research in The Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery of the State institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", a cohort of patients was formed who were examined and operated in the Department of Endocrine Gland Surgery of the Institute during 2000-2023. Only patients with papillary carcinoma (PC) of the thyroid gland were included in the cohort, in whom the possibility of the presence of clinically occult lymph nodes was theoretically predicted at the preoperative stage, and after examination (including ultrasound and/or fine needle aspiration biopsy) no signs of possible metastasis to the neck lymph nodes were found (status N0). All patients underwent total thyroidectomy, if necessary combined with dissection of lymph nodes (central and/or lateral). The cohort included 566 patients aged 17-78, of whom 476 were women and 90 were men.

In order to solve the problems of the study, the data of patients who were part of both the complete created cohort and separate patients who made up its two subgroups

were analyzed, namely: patients who underwent total thyroidectomy without prophylactic dissection of neck lymph nodes in the central group (346 patients), and patients who underwent prophylactic dissection of these lymph nodes simultaneously with total thyroidectomy (220 patients). In addition, the patients of the first subgroup were divided into three separate ones: patients in whom no metastases in the lymph nodes of the neck were detected during the operation and according to the data of the performed postoperative radioiodine ablation and the N0 tumor status remained. This group included 254 patients:

− patients in whom the presence of metastases was detected by radioiodine ablation and who were successfully treated with radioiodine therapy (RIT) (25 patients). Patients of this group had radioiodinesensitive (RIS) PC metastases;

− patients in whom, according to the criteria of the American Thyroid Association (ATA), in the postoperative period as a result of the use of RT and scanning, radioiodine-resistant (RIR) metastases were diagnosed (67 patients). Removal of RIR metastases was performed during repeated surgical interventions.

The analysis took into account the following characteristics: the age and gender of the patients, the size of the tumor, its multifocality and invasiveness, the number, size and localization of metastases, as well as accompanying changes in the thyroid tissue. Information about the age of the patient at the time of diagnosis, his gender, medical history and place of residence, as well as the stage and nature of treatment was obtained from medical records. The size and characteristics of carcinomas, the number, size and localization of metastases, as well as accompanying changes in thyroid tissue – from the protocols of operations and histopathological findings. Clinical characteristics included risk group for recurrence, frequency of surgical complications, number of reoperations for removal of metastases in case of postoperative recurrences, and number of MACIS prognostic system scores. The frequency of regional metastasis was estimated by the percentage of patients in the cohort with carcinomas of categories N1a + N1b + N1ab (total), as well as separately by each category. For patients who underwent prophylactic dissection of the lymph nodes of the central compartment of the neck, the average number of metastatic lymph nodes and the ratio between the number of metastatic (M) and all removed (R) lymph nodes (M/R) was calculated. Statistical processing of data for categorical variables was performed using the χ2 Pearson consistency criterion (P_{χ}), and for continuous variables, an independent t-test (Student's test, P_t) was used. The critical level of significance was taken as 0.05.

The analysis of the patient' data in the general cohort showed that the frequency of occult metastasis of PC to the lymph nodes of the neck in men is 1.5 times higher compared to that in women. Most significantly (by 2.2 times) this applies to the frequency of widespread metastasis both to lymph nodes VI or VII of lymph drainage zones and to lateral lymph nodes of the neck (zones I, II, III, IV or V, retropharyngeal lymph nodes), which is classified as a tumor category N1ab. The risk of metastases occuerence is sharply reduced in patients aged 31-40 years (women) and over 60 years (men). In both women and men, the frequency of metastases to lymph nodes is increased for tumors larger than 1 cm compared to that for microcarcinomas. Invasion of the tumor into its own capsule causes a significant increase in the frequency of metastasis to the lymph nodes in the neck, including to the lymph nodes of the central collector. Most significantly (by 5 times) it was observed in men. When extrathyroidal tissues were added to the invasive process, the frequency of metastasis in women continued to increase, while the lateral lymph nodes were also affected. At the same time, the multifocality of carcinomas did not significantly affect the frequency of metastasis to the lymph nodes of the neck in both women and men, while remaining higher in the latter. Given the conflicting data on the role of Hashimoto's thyroiditis in the development of thyroid cancer, we compared whether it contributes to the tumor process and whether it can create a protective barrier against its spread (in the form of metastases to lymph nodes). The results of such analysis show that chronic autoimmune thyroiditis (CAIT) really protects against intensive metastasis of PC to lymph nodes of all lymph drainage zones. Such effect of an autoimmune disease is clearly observed in women, a similar effect is not statistically confirmed in men.

Among 346 cohort patients in whom no evidence of PC metastasis was found before surgery, metastases were found in 26.6% after surgery: in women – 23.7%, in men – 38.8%. At the same time, the frequency of RIR metastases did not differ significantly. The age of PC patients in whom the N0 category was preserved after surgery was higher than that of patients with RIS or RIR metastases without a significant gender difference. The size of the carcinomas in patients of the first two groups significantly did not differ, while in patients with RIR metastases it was larger, which was clearly observed in women (but not in men). The frequency of tumors of category N1a is lower, and category N1ab is higher in the group of patients with RIR metastases compared to the group of patients with RIS metastases. Among non-metastatic carcinomas, one-third were found to be non-invasive, while the proportion of metastatic non-invasive PCs was three times smaller, regardless of whether their metastases are RIS or RIR. For the invasion of tumor cells (capsular, intra- or extrathyroidal), the percentage of patients in the groups of patients with both RIS and RIR metastases compared to patients in whom the N0 status was preserved after surgery was higher, but the difference between the data of the second and third groups (RIS and RIR metastases) were not noted. The frequency of carcinomas with RIS and RIR metastases significantly did not differ depending on such parameter as multifocality. In the presence of CAIT associated with PC, the percentage of patients with RIR metastases was 10 times lower compared to patients with PC category N0 and 7 times lower compared to patients with RIS metastases.

The intensity of metastasis, characterized by such indicator as the average number of lymph nodes affected by metastases, rapidly decreases with increasing age of patients, and only at the age of over 60 the average number of metastases in lymph nodes increases again. The direction of M/R changes is similar. The value of M/R does not cross the limit of 0.3, which is considered critical for predicting the occurrence of postoperative PC metastases in patients who underwent prophylactic dissection. It is less than 0.3 for patients of different sexes, but still higher for men compared to the value of M/R for women. In the case of performing lymph node dissection for post-operative RIR metastases, the average number of removed metastatic lymph nodes in patients of different sexes is higher than for prophylactic, and the value of M/R exceeded 0.3 in all age groups. The analysis of metastasis intensity, depending on the characteristics of PC, showed that the average number of metastatic lymph nodes, which were removed prophylactically during thyroidectomy, was higher for a larger PC, for its invasiveness or multifocality, compared to microPC or for non-invasive, or monofocal tumors, respectively. The association of the intensity of metastasis with the multifocality of the carcinoma or the invasion of tumor cells into the capsule remained even in the case of lymph node dissection during repeated operations to remove RIR metastases. At the same time, the value of M/R was higher in the case of tumors larger than 10 mm, invasive carcinomas and lower in PC with associated HAIT. But in the case of RIR metastases, there was no connection between the characteristics of primary tumors and the value of M/R. The part of metastatic lymph nodes was equally higher than PC of the N1a and N1ab categories, that is, precisely in the lymph nodes of the central compartment in the neck of patients. During lymph node dissection for RIR metastases, the value of M/R was critically high for N1a carcinoma and slightly lower than N1ab PC. A high value of M/R in patients with primary status N0, who underwent repeated operations due to RIR metastases, confirms that this indicator can be useful for predicting the occurrence of further postoperative complications.

The number of patients with thyroid PC, in whom RIR metastases occurred over time, among patients who underwent thyroidectomy, was 19.4%; among those who underwent thyroidectomy and prophylactic lymph node dissection − 1.4%. Therefore, the frequency of repeated surgical interventions under the conditions of performing prophylactic lympho dissection was 13.9 times lower than under the conditions of performing only total thyroidectomy. There were 143 repeated operations performed for removal of metastatic lymph nodes for recurrences of thyroid PC in 67 patients after thyroidectomy, and 3 operations in 3 patients for thyroidectomy and prophylactic lymph node dissection. The average MACIS score for patients who underwent total thyroidectomy or thyroidectomy with central lymph node dissection indicates a good prognosis for patients in both groups; it is slightly better for patients who underwent lymph node dissection (P<0.01). The frequency of postoperative transient hypoparathyroidism and damage to the recurrent laryngeal nerves did not differ between the groups of patients who underwent thyroidectomy or thyroidectomy and lymph node dissection of the central compartment of the neck lymph drainage. Other possible complications during surgical interventions were not registered.

Therefore, the results of the performed study allow us to conclude that the presence of a significant number of occult metastatic lymph nodes of the central compartment, which are not diagnosed before the operation and which may later acquire RIR, as well as the absence of clear and specific prognostic factors for their formation, makes the issue of performing thyroidectomy urgent in patients with preoperative tumor status N0 of prophylactic lymph node dissection of the VI and VII lymph drainage zones. Thus, to reduce the frequency of disease persistence, it is quite reasonable to perform prophylactic central lymph node dissection simultaneously with total thyroidectomy.

Keywords: antibodies to the thyroid hormone receptor, chronic autoimmune thyroiditis, cytological examination, hypothyroidism, multifocality, occult metastatic lymph nodes of the neck, thyroid papillary carcinoma, prophylactic central lymph node dissection, radioiodine-resistant metastases, surgical treatment, thyrotropic hormone.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Коваленко АЄ, Остафійчук МВ. Дисекції шиї при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2021;26(3):67-78. doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.67. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

2. Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Tarashchenko YuM. Radioiodine resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporizkyy medychnyy zhurnal. 2021;23(5):670-6. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.225575. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

3. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, Гулеватий СВ, Белоусова НБ. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіойодорезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3):76-88. doi: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

4. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Таращенко ЮМ. Хірургічне лікування радіойодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. Ендокринологія. 2022;27(2):114-23. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).

5. Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41. doi: 10.31793/16801466.2024.29-1.31/. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, вивчення літератури з проблеми, підготовка матеріалу до друку).

6. Таращенко ЮМ, Омельчук ОВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Болгов МЮ. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інцеденталом наднииркових залоз. Ендокринологія. 2023; 28(2): 167-78. doi: https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-2.167. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).

7. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ. Стратегія хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. Інформаційний лист. 2022.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АРК	– активні радикали кисню
АТА	– Американська тиреоїдна асоціація
ІТК	– інгибітори тирозинових кіназ
КТ	– комп’ютерна томографія
MACIS	– прогностична система
М/В	– відношення між кількістю метастатичних та усіх видалених лімфовузлів
ПЕТ/КТ	– позитронно-емісійна томографія, інтегрована з КТ
ПК	– папілярна карцинома
РЙР	– радіойодрезистентність, радіойодрезистентні (метастази)
РЙТ	– радіойодтерапія
РЙЧ	– радіойодчутливі (метастази)
ТАПБ	– тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія
ТТГ	– тиреотропний гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХАІТ	– хронічний автоімунний тиреоїдит
ЧАЕС	– Чорнобильська атомна електростанція
ЩЗ	– щитоподібна залоза
BRAF	– ген, що кодує серин/треонінову протеїнкиназу
ETA	– Європейська тиреоїдна асоціація
Fas	– рецептор фактору некрозу пухлини, апоптозний антиген 1
F-18 FDG	– *2*-[18F]-фтор-2-дезокси-D-глюкоза
MAPK	– мітоген-активована протеїнкіназа
NIS	– натрій/йод симпортер
PI3K	– фосфатидилінозитол-3-кіназа
SLC5A5	– ген, що кодує експресію NIS
Tg	– тиреоглобулін

TgAb	– антитіла до тиреоглобуліну
TPO	– тиреоїдна пероксидаза
TSHR	– рецептор тиреотропного гормону

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Понад 43 тис. людей в усьому світі помирають щороку від тиреоїдних карцином, і, за оцінками фахівців, до 2040 року ця цифра подвоїться (майже 75 тис.) [1, 2]. У зв'язку з цим вважають, що терміново потрібні нові стратегії лікування цих захворювань для їхнього вирішення. Впродовж останніх десятиліть у всьому світі зростає, зокрема, і захворюваність на один з типів тиреоїдних карцином щитоподібної залози (ЩЗ) – папілярну карциному (ПК), хоча рівень смертності від неї є стабільним [3]. Останнє стало підґрунтям для сучасного тренду щодо менш агресивних підходів до лікування хвороби [4, 5], хоча до досягнення консенсусу з цього питання ще далеко: рекомендації різних медичних центрів і фахових асоціацій не є одностайними ні в оцінці ризику, ні в порадах щодо обсягу хірургічного втручання, ні в необхідності та характері радіойодтерапії (РЙТ), ні в доцільності застосування активного спостереження за пацієнтами з ПК розміром до 1 см та ознаками низького ризику [6, 7, 8, 9]. Створення єдиних рекомендацій та протоколів затримується наявністю у різних популяціях неоднакових потенційних чинників ризику виникнення ПК, які теоретично можуть бути відповідальними за це [10]. Серед них, до прикладу, відмінність у рівні йоду в довкіллі або забруднення останнього тощо, а також особливості інфраструктури систем охорони здоров'я в різних країнах, до прикладу, різна доступність ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, що призводить подекуди до гіпердіагностики клінічно нерелевантних невеликих пухлин з ймовірно млявим перебігом [11]. Зважаючи на це, є застереження, що тепер потрібно бути обережними при екстраполяції як результатів досліджень, так і рекомендацій щодо лікування з однієї країни на іншу. Таким чином, для майбутніх єдиних міжнародних настанов мабуть буде важливим, щоб рекомендації більше не базувалися тільки на діаметрі пухлини, а радше на рівні прогресуючих ознак захворювання, зокрема таких як метастази в лімфатичні вузли шиї [10].

Найсуттєвіше це стосується метастазів ПК ЩЗ до лімфовузлів центрального компартменту шиї, оскільки метастазування пухлини зазвичай починається з утворення метастазів саме у лімфовузлах цієї ділянки (VI рівень лімфовідтоку) з поступовим поширенням до латеральних (II, III і IV рівні) [12]. Метастазування ПК до лімфовузлів центрального компартменту вважають чи не найважливішим чинником ризику віддалених метастазів з можливістю рецидиву та суттєвим зниженням виживання хворих [4, 13, 14, 15].

До 80 % пацієнтів із первинними характеристиками пухлини N0 (на підставі фізикального обстеження, передопераційної візуалізації та огляду під час операції) можуть мати приховані мікрометастази в центральних лімфовузлах [16, 17], проте досі немає консенсусу щодо того, як оцінити перед операцією ризик наявних метастазів у центральних лімфовузлах, що важливо, насамперед, для вибору плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції [18]. Рівень виявлення уражених лімфовузлів центрального компартменту відносно низький через глибоке розташування лімфовузлів, незначний розмір частини з них та обмеження технологій візуалізації [19]. Водночас кількість чинників, які пропонують для передбачення метастазів у лімфовузлах шиї, зростає з розширенням досліджень, проте дотепер не визначені точні критерії щодо встановлення прогностичної системи оцінки метастатичного процесу. Крім того, більшість з критеріїв можна оцінити лише після хірургічного втручання та виконання патоморфологічних експертиз; і для пацієнтів із прихованими лімфатичними вузлами, які уражені метастазами, постає питання щодо найадекватнішого хірургічного лікування [20].

Серед невирішених проблем онкотиреології як важливу також виокремлюють розвиток механізмів первинної та/або набутої резистентності пухлинних клітин до радіойоду, що суттєво знижує ефективність пooпераційної РЙТ і термін виживання хворих (до 50-60 %) при підвищеній частоті рецидивів [21, 22, 23]. Встановлено, що найчастішими радіойодрезистентними (РЙР) пухлинами ЩЗ серед диференційованих карцином ЩЗ є ПК [24].

З метою розробки методів подолання РЙР і відновлення авідності пухлинних клітин до радіойоду, з’ясовують молекулярні механізми, що задіяні у її формуванні [25], проте передбачити виникнення РЙР метастазів перед операцією та РЙТ наразі дуже складно. Були зроблені певні спроби з цього приводу, але реальні результати незначні з огляду на їхнє можливе значення у клінічній практиці. Тому для пацієнтів із клінічно неураженими (на етапі обстеження) лімфатичними вузлами постає питання щодо найбільш відповідного хірургічного лікування з метою зниження ризику персистенції захворювання та розвитку РЙР, застосування ефективного радіойодного лікування (оскільки діагноз РЙР базується на характеристиках поглинання радіойоду, а не на патологічних характеристиках пухлини [26]) та уникнення необхідності повторних хірургічних втручань з видалення РЙР метастазів [20].

У разі прихованих метастатичних лімфовузлів центрального рівня, мабуть буде логічним виконання їхньої профілактичної дисекції (видалення лімфовузлів претрахеального, преларингеального, лівого та правого паратрахеальних басейнів [27, 28]), яка могла б бути корисною з точки зору попередження ускладнень захворювання, проте питання це впродовж багатьох років (і дотепер) широко дискутується. Аналіз літературних джерел свідчить, що думки дослідників розділилися: від категоричного заперечення доцільності виконання профілактичної дисекції центральних лімфовузлів до рутинного практичного виконання її одночасно з тиреоїдектомією.

Аргументи дослідників щодо негативного ставлення до профілактичної лімфодисекції базуються на передбаченні підвищеного ризику ускладнень внаслідок такої операції, але автори «забувають» про такі ж при виконанні повторних хірургічних втручань, бо не є секретом, що ревізійна хірургія створює значно більший ризик серйозних пооопераційних ускладнень, ніж початкова тиреоїдектомія з лімфодисекцією. Відсутність лімфодисекції центрального компартменту визначено як незалежний чинник ризику рецидивів, тому пацієнтам, яким не була вона виконана, необхідна ретельна стратегія подальшого спостереження для своєчасного виявлення метастазів чи рецидиву в центральному відділі лімфовідтоку, що потребує часу, низки додаткових обстежень і що не завжди можливо з різних життєвих причин [27].

Прихильники рутинної лімфодисекції центрального компартменту стверджують, що ця процедура дозволяє лікувати приховані мікрометастази, значно знижує частоту місцевих рецидивів, покращує точність визначення стадії хвороби та інтерпретації змін рівня тиреоглобуліну (Tg) у сироватці крові під час лікування та спостереження, допомагає прийняти рішення щодо подальшого використання ад'ювантної РЙТ та, подекуди, підвищує рівень безрецидивного виживання хворих [29, 30, 31, 32, 33, 34]. Низка авторів наголошують, що при виконанні профілактичної лімфодисекції центрального компартменту кваліфікованими спеціалістами потенційна користь від уникнення високого ризику повторних хірургічних втручань переважує ризик хірургічних ускладнень при первинній, включаючи пооопераційний гіпопаратиреоз [29, 35, 36, 37, 38].

Розбіжності щодо необхідності лімфодисекції центрального компартменту шиї зафіксовані у рекомендаціях тиреоїдних асоціацій різних країн і проявляються на практиці виконання в різних медичних центрах різного обсягу хірургічного втручання на ЩЗ [39, 40, 41, 42, 43, 44]. Необхідно також зазначити, що при визначенні процедури лікування раку ЩЗ звертають увагу на важливість урахування такого чинника як «історія опромінення шиї в дитинстві чи підлітковому віці» [43], що є вельми актуальним для хворих України, яка і до цього часу відчуває наслідки аварії на ЧАЕС – через 30 років після аварії все ще спостерігають підвищений ризик потенційно радіогенного раку ЩЗ з більшим латентним періодом [45, 46]. Крім того, потрібно відмітити застереження щодо зменшення обсягу хірургічного лікування пацієнтів із ПК низького ризику з радіаційним опроміненням в анамнезі [4], а також щодо можливих порушень радіаційної безпеки на атомних електростанціях в Україні через російську військову агресію [47]. Консенсусний міждисциплінарний документ-рекомендації фахівців американских та європейських асоціацій наполегливо пропонують брати до уваги численні місцеві чинники (тобто місцеві умови, ресурси, досвід, референтні значення тощо) замість застосування “фіксованих та універсальних” критеріїв [48]. Водночас, як зазначено в цитованій роботі, “невизначеності (щодо існування прихованих метастатичних лімфовузлів) можуть бути руйнівними для пацієнтів”.

Зважаючи на наведене вище, **метою роботи** стало дослідження (на базі когорти хворих України) прогностичної цінності демографічних даних пацієнтів та клінічних і морфологічних характеристик ПК ЩЗ з передопераційним статусом карциноми N0 та обґрунтування виконання профілактичної дисекції лімфатичних вузлів центрального компартменту лімфовідтоку шиї одночасно з виконанням тотальної тиреоїдектомії для профілактики виникнення радіойодрезистентних пухлин та метастазів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт, які виконували в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» (2017-2019 рр, номер держреєстрації 0117U000475); «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» (2020-2022 рр., номер держреєстрації 0120U100647); «Удосконалення діагностики, лікування, перед- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» (2023-2025 рр., номер держреєстрації 0123U100762).

Завдання дослідження. На базі створеної когорти пацієнтів з ПК ЩЗ із передопераційним статусом пухлини N0:

1. Дослідити частоту виявлення прихованих метастатичних лімфовузлів, зокрема лімфовузлів центрального компартменту шиї, в залежності від низки можливих прогностичних чинників ризику метастазування карциноми.

2. Виконати порівняльний аналіз частоти характеристик ПК і клінічних характеристик захворювання у трьох групах хворих: за відсутності прихованих метастатичних лімфовузлів, за наявності лімфовузлів з радіойодчутливими (РЙЧ) або РЙР метастазами.

3. Встановити зв'язок кількості лімфовузлів центрального компартменту шиї, уражених метастазами ПК, з демографічними характеристиками пацієнтів та основними характеристиками карцином.

4. З'ясувати можливе прогностичне значення співвідношення кількості метастатичних лімфовузлів та усіх видалених при лімфодисекції.

5. Визначити клінічні пooпераційні характеристики (група ризику, концентрація Tg у крові, частота повторних хірургічних втручань, кількість балів прогностичної системи MACIS, відсоток специфічних і неспецифічних ускладнень хірургічного лікування) у пацієнтів двох груп – хворих, яким не виконували лімфодисекцію, та хворих з виконаною профілактичною лімфодисекцією центрального компартменту шиї.

Об'єкт дослідження: хворі на ПК ЩЗ з прихованими лімфовузлами центрального компартменту лімфовідтоку.

Предмет дослідження: тактика хірургічного лікування метастазування ПК ЩЗ у лімфовузли шиї, частота РЙР метастазів, зв'язок морфологічних особливостей карцином з характером метастазування, клінічні аспекти профілактичної лімфодисекції центральних лімфовузлів у пацієнтів з ПК ЩЗ.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, хірургічні, математичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі на базі створеної когорти хворих України вперше виконано комплексне дослідження особливостей метастазування ПК ЩЗ у лімфовузли шиї пацієнтів з передопераційним статусом пухлини N0 залежно від низки можливих прогностичних чинників ризику. Показано, що найвища частка прихованих метастатичних лімфовузлів локалізується у центральному компартменті лімфовідтоку шиї, що є важливим для прогнозування виникнення персистенції хвороби у пооопераційний період з формуванням РЙР метастазів. Доведено, що чоловіча стать за умов відсутності на етапі діагностики доказів щодо наявності метастазів ПК у лімфовузли шиї є суттєвим прогностичним чинником підвищеного ризику наявності прихованих метастатичних лімфовузлів – порівняно з жінками у чоловіків взагалі вища частота метастазів як у центральних, так і в латеральних лімфовузлах, значно пізніший віковий бар’єр зниження частоти метастазування, відчутніший ризик метастазування до лімфовузлів центрального кмпартмент у разі капсульної інвазії карциноми. За агресивнішої ПК (більший розмір, капсульна, інтратиреоїдна або екстратиреоїдна інвазія) частота прихованого метастазування значно збільшена як у лімфовузли центрального компартменту (VI або VII зон), так і одночасно у лімфовузли I, II, III, IV або V зон лімфовідтоку та у ретрофарінгеальні лімфатичні вузли, тоді як мультифокальний ріст пухлини не впливає, а наявність асоційованого з карциномою хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ) захищає лімфовузли шиї усіх зон від ризику метастазування ПК.

Результати проведеного вперше порівняння характеристик ПК з РЙЧ і РЙР метастазами свідчать, що останні частіше набувають такої властивості за пухлин розміром понад 10 мм (навіть за умов відсутності екстратиреоїдної інвазії пухлинних клітин) і при широкому метастазуванні ПК (категорія N1ab). Рідше такі метастази спостерігають за мікрокарцином та у разі асоціації ПК з ХАІТ. Агресивні характеристики пухлин і клінічний перебіг хвороби не можливо прямо пов’язати з прогнозом частоти виникнення рефрактерності метастазів ПК до радіойоду, а також з кількістю повторних хірургічних втручань з приводу пooопераційних РЙР метастазів.

Результати проведеного аналізу впливу можливих «класичних» чинників ризику метастазування ПК ЩЗ і формування їхньої РЙР свідчать, що такі параметри як стать (чоловіча) і вік пацієнтів (жінки молодші ніж 30 років) частково можна розглядати перед хірургічним лікуванням як предиктори підвищеного ризику метастазування карциноми, статус якої за передопераційнійної діагностики визначений як N0. Однак ці параметри не є чинниками ризику виникнення РЙР метастазів. Водночас розмір карцином, який можна попередньо визначити під час виконання УЗД, надає важливу інформацію щодо ризику метастазування та частоти РЙР метастазів: за мікрокарцином частота метастазів взагалі й частота РЙР метастазів найнижча.

Вперше для оцінювання ризику був застосований такий показник інтенсивності метастазування як середня кількість уражених метастазами лімфовузлів, видалених профілактично. Величина його асоціюється з основними агресивними характеристиками ПК (більший розмір, інвазійність, мультифокальність), а також з віком хворих (зниження з віком). Поєднання інтенсивності метастазування з мультифокальністю карциноми або інвазією пухлинних клітин до капсули залишається і в разі лімфодисекції при повторних хірургічних втручаннях з видалення РЙР метастазів. Подібну вікову динаміку (зниження з віком) спостерігають також при використанні для аналізу іншого прогностичного показника – величини відношення між кількістю метастатичних лімфовузлів та усіх видалених при лімфодисекції центрального компартменту шиї (М/В). Це відношення вище для хворих чоловіків порівняно з таким для хворих жінок. При виконанні профілактичної лімфодисекції величина М/В для хворих не перетинає значення 0,3, яке вважають пороговим при оцінюванні ризику пооперацiйних метастазів ПК, тоді як у разі виникнення РЙР метастазів вона становить в залежності від характеристик захворювання від 0,35 до 0,86.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено, що відсутність профілактичної центральної лімфодисекції у пацієнтів з ПК ЩЗ призводить до персистенції хвороби у вигляді РЙР метастазів у лімфовузли шиї. Наявність значної кількості прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту (до 30 %), які не діагностують перед операцією, робить нагальним питання щодо виконання при тотальній тиреоїдектомії (у пацієнтів з передопераційним статусом пухлини N0) профілактичної лімфодисекції VI і VII зон лімфовідтоку.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в роботу відділення ендокринних залох ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (акт впровадження від 06.12.2022 р.), Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 8» виконавчого органу Київської міської ради (акт впровадження від 01.05.2021 р.), Універсальної клініки «Оберіг» (акт впровадження від 01.06.2021 р.), Національний інститут раку (акт впровадження від 02.12.2022 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно визначив мету та завдання дослідження, виконав інформаційно-патентний пошук, вивчив та узагальнив дані з теми дисертаційної роботи, що наведені у літературі. Самостійно в повному обсязі виконав відбір інформації про хворих, створив когорту, дані якої були ним проаналізовані. Особисто автор здійснював обстеження та клінічне спостереження за пацієнтами, брав безпосередньо участь у виконанні хірургічних втручань з приводу ПК ЩЗ. Автор самостійно виконав математичні та статистичні розрахунки, написав та оформив текст дисертаційної роботи. Разом з керівником сформулював висновки роботи та практичні рекомендації, підготував до друку наукові праці. Співучасть співробітників Інституту у виконанні роботи відображена у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: науковій конференції з міжнародною участю “Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Київ, 26-27 листопада 2020 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (Київ, 30 вересня - 1 жовтня 2021 р.);

науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30 вересня 2022 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Київ, 1-2 грудня 2022 р.); міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану» (Ужгород, 26-28 квітня 2023 р.); Школі ендокринолога (Львів, 5-9 вересня 2023 р.); конференції «Новітні інноваційні підходи в лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань» (Київ, 15 квітня 2024 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей у наукових фахових виданнях України, зокрема тих, які включені до міжнародних наукометричних баз, та інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 180 сторінках друкованого тексту (131 сторінок основного тексту). Складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалу та методів досліджень, 7 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який налічує 309 посилань (40 стор.). Текст дисертації містить 32 таблиці, 6 рисунків і 3 додатки.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Прогностичні чинники ризику метастазування папілярних карцином до лімфовузів центрального компартменту шиї

Диференційований рак ЩЗ має низький злоякісний потенціал і повільний характер прогресії з 10-річним виживанням хворих понад 90 % [8, 49]. Водночас раннє метастазування пухлин, зокрема ПК, завжди асоціюється з несприятливим онкологічним результатом – зменшенням терміну виживання пацієнтів і летальністю майже 0,4 % [13, 50, 51]. Наявність метастазів у лімфатичних вузлах шиї розглядають як показник прогресування захворювання, пов’язаного з деякими агресивними характеристиками пухлин. Найсуттєвіше це стосується метастазування ПК до лімфовузлів центрального компартменту, що вважають одним із чинників ризику віддалених метастазів з можливістю рецидиву та суттєвим зниженням виживання хворих [4, 13, 14, 15].

Встановлено, що метастазування папілярного раку ЩЗ зазвичай починається з утворення метастазів у центральних лімфатичних вузлах (VI рівень) з поступовим поширенням до латеральних (II, III і IV рівні) [12]. До 80 % пацієнтів із первинними характеристиками N0 (на підставі фізикального обстеження, передопераційної візуалізації та огляду під час операції) можуть мати приховані мікрометастази у центральних лімфовузлах [17, 52]. Іноді за ПК спостерігають випадки «пропуску» метастазування до центральних лімфовузлів за наявності метастазів у латеральних (11,1-19,7 %) [53, 54]; одна з гіпотез пояснює це особливістю розташування пухлини (у верхній частині залози чи у перешийку), що, ймовірно, пов'язане з рефлюксом лімфи [55].

Наразі немає консенсусу щодо оцінки ризику виникнення метастазів у центральних лімфовузлах перед операцією, що важливо для вибору плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції [18]. УЗД є одним з важливих рутинних інструментів для передопераційної оцінки як пухлини, так і можливих метастазів. Проте, рівень виявлення уражених лімфовузлів центрального компартменту відносно низький через глибоке розташування лімфовузлів, незначний розмір частини з них (є можливості чітко виявити тільки лімфовузли діаметром понад 2 мм [56]) та обмеження технології візуалізації (висока залежність від досвіду сонографістів і варіабельність результатів між ними [19]). До прикладу, діагностична чутливість УЗД щодо виявлення таких лімфовузлів у США становить лише 51-58 % з частотою помилок 44,6 % [57]. У Китаї чутливість УЗД для оцінки стану центральних лімфовузлів нижча – 12,544,4 % при специфічності 95 % [58, 59, 60, 61]. Для порівняння: чутливість УЗД метастазів у бічні лімфатичні вузли – 75,8 % [58]. Аналогічно: чутливість КТ латеральних лімфовузлів становить 81,1 %, тоді як для центральних удвічі менша (40,0 %) [62]. Крім того, ні КТ, ні УЗД не можуть передбачити точну кількість метастатичних лімфовузлів. Застосування штучного інтелекту також виявилося неефективним [63].

Отже залишається питання: які чинники можуть обумовлювати (і допомагати прогнозувати) високий ризик розвитку метастазів цієї локалізації та чи є які-небудь чинники, що захищають ці лімфовузли від метастазування.

Центральні лімфатичні вузли шиї визначають як ті, що розташовані в області, обмеженій латерально сонними артеріями, спереду – поверхневим шаром глибокої шийної фасції, ззаду – глибоким шаром глибокої шийної фасції, зверху під’язичною кісткою, а нижню межу визначають по ходу безіменної артерії праворуч [64].

Взагалі частота метастазів у лімфовузлах центрального компартменту становить від 19 до 90 % [15, 60, 65, 67]. Прогностичні чинники для метастазування до лімфовузлів центрального відділу у пацієнтів з ПК чітко не визначені. Як можливі вивчають стать, вік пацієнтів, діаметр пухлини, наявність таких її характеристик як інвазійність, мультифокальність, ступінь мікрокальцифікації, наявність супутнього автоімунного тиреоїдиту та деякі інші [60].

Добре відомо, що захворюваність на папілярний рак у жінок значно вища порівняно з такою у чоловіків, однак вплив статі на частоту метастазів у шийних лімфатичних вузлах протилежний. Так показано, що у пацієнтів чоловічої статі частота метастазів вища, ніж у пацієнтів жіночої статі [68, 69, 70]; це свідчить, що чоловіча стать є чинником ризику, а жіноча – незалежним чинником захисту щодо ураження метастазами лімфовузлів центрального компартменту [54, 70, 71]. Причини такого явища наразі невідомі [60].

Результати досліджень щодо впливу віку дещо суперечливі. У ранніх дослідженнях при аналізі когорти хворих з клінічно негативними результатами відносно наявності метастазів (N0) виявлено, що вік хворих понад 55 років є чинником ризику для збільшення метастазування до шийних лімфатичних вузлів і це негативно впливає на відсоток безрецидивного виживання пацієнтів після операції. Навпаки, у хворих, які зазнали дисекції шиї, як було виявлено, метастази в лімфатичних вузлах частіше виникають у людей віком до 45 років; автори зазначають, що вік менш ніж 45 років є незалежним чинником ризику метастазування лімфовузлів центрального компартменту [72]. Ці висновки були підтверджені та уточнені при виконанні сучасних досліджень: ризик метастазування був високим для людей віком до 45-47 років з ПК та людей віком до 40 років з мікроПК [9, 73, 74]. За іншими даними, цей віковий бар’єр визнаний ще нижчим – пацієнти віком до 35 років мають вищу ймовірність розвитку метастазів у центральних лімфовузлах порівняно з пацієнтами інших вікових груп, а для латеральних лімфовузлів вік є захисним чинником і люди похилого віку менш схильні до розвитку захворювання в цій зоні шиї [54]. Думку про найнижчий рівень метастазування у літніх пацієнтів і найвищий у молодших підтримують й інші автори [75, 76]. Водночас деякі автори показали, що пацієнти чоловічої статі, віком понад 45 років, частіше мають метастази, ніж молодші хворі [77, 78]. Вікові відмінності пояснюють варіаціями рівня гормонів і стану імунної системи у пацієнтів різного віку [79].

Традиційно зазначають, що чим більший розмір пухлини, тим вона агресивніша. Для ПК ЩЗ ризик метастазування у лімфовузли центральної групи дійсно збільшується зі зростанням діаметру карциноми і розмір пухлини визначають як незалежний чинник прогнозування метастазів у лімфатичних вузлах центрального компартменту майже в усіх серіях, про які йдеться в літературі [59, 60, 70, 76, 80]. При розподілі пацієнтів на групи залежно від розміру пухлини (до 1 см, 1-2 см і понад 2 см) встановили, що ймовірність метастазування до лімфовузлів центрального компартменту була вищою ніж пухлин 1-2 см порівняно з меншими та зростала із підвищенням діаметру пухлини; ймовірність метастазування до латеральних лімфовузлів мала таку ж тенденцію [54]. Деякі автори уточнюють «метастатичний бар'єр» розміру мікроПК: 5 мм [20], 5,8 мм [81], 7 мм [75, 82], 8,5 мм [83]. Результати мета-аналізу даних робіт з виявлення прихованих метастазів у центральних лімфовузлах за ПК свідчать, що їхня середня частота становить 30,3 % (15,7-44,9 %) для пухлин розміром до 5 мм, 32,7 % (23,0-42,3 %) – для пухлин до 1 см, 46,0 % (24,4-67,7 %) для пухлин від 1 до 2 см, 43,1 % (22,0-64,1%) – для пухлин від 2 до 4 см і 61,2 % (26,1-96,4 %) – для пухлин понад 4 см. За чіткою тенденцією збільшення частоти прихованих метастатичних лімфовузлів порівняння між групами з різними розмірами порогових значень пухлин відрізнялося, проте, було значущим [84]. Ризик метастазування ПК розміром понад 1см був у 1,76 разів вищим, ніж при мікроПК, хоча серед останніх не було різниці залежно від розміру карциноми [73, 85].

Відзначають також збільшений ризик метастазування ПК при пухлинах з капсульною та/або екстратиреоїдною інвазією [86]. Капсульна інвазія прямо пов'язана з виникненням метастазів до центральних лімфовузлів, що підтверджено результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу [54, 80].

Водночас, як тільки пухлинні клітини переходять межу ЩЗ вони через лімфатичні судини на поверхні капсули зі значною ймовірністю уражають лімфатичні вузли через наявність навколо залози великої кількості лімфоїдної тканини і така атака пухлини сприяє виникненню метастазів у центральних лімфовузлах та є одним із показників поганого (несприятливого) прогнозу [78, 87]. При багатофакторному аналізі було підтверджено, що екстратиреоїдна інвазія ПК – це незалежний чинник ризику метастазування до лімфовузлів центрального компартменту [54, 79]. Наявність екстратиреоїдного розширення підвищує ризик метастазування у 2,86 разів за ПК і в 2,5 разів за мікроПК [73].

Відомо, що мультифокальність ПК може бути спричинена чи однією пухлиною, яка поширюється по залозі, чи наявністю декількох первинних пухлинних осередків. У 20-40 % пацієнтів (навіть за мікроПК) реєструють мультифокальність, яка пов’язана з підвищеним ризиком місцевого рецидиву, метастазування як до лімфовузлів центральної зони, так і латеральних, а також виникнення віддалених метастазів [79, 88]. Множинні пухлинні ураження є незалежним чинником ризику розвитку метастазів у центральних лімфовузлах і, на думку деяких авторів, найважливішим щодо такого метастазування [54, 60]. Водночас дані про роль двобічності пухлин у метастазуванні ПК суперечливі. Так за даними одних двобічність не є значущим чинником, який підвищує ризик виникнення метастазів у лімфовузлах шиї [89], за іншими вона збільшує такий ризик у 1,4-2,23 разів [73, 90].

Мікрокальцифікація пухлинних клітин і лімфатичних вузлів є однією з дуже специфічних ознак щодо підозри на злоякісність вузлів ЩЗ, яку визначають при УЗД [4]. Присутність мікрокальцифікатів відображає швидке розмноження пухлинних клітин і відкладення солей кальцію внаслідок розширення кровоносних судин. Зазначають, що за присутності мікрокальцифікатів у новоутвореннях ЩЗ можна передбачити існування метастазів у лімфовузлах центрального компартменту. Водночас масивну кальцифікацію (зокрема і лімфовузлів) вважають захисним чинником для наявності метастазів, оскільки вона утворюється внаслідок некрозу клітин, ураження ЩЗ тромбами, які мігрують у лімфатичну систему та підлягають там кальцифікації [60]. Незалежність такого чинника ризику виникнення метастазів у центральні лімфовузли підтверджена результатами інших досліджень [91].

Наразі не зовсім зрозуміло, чи сприяє тиреоїдит Хашимото розвитку раку, чи він може створювати захисний бар’єр проти його поширення (у вигляді метастазів до лімфовузлів або місцевих рецидивів) [92, 93]. Так, за одними даними, він не пов'язаний з ураженням шийних лімфовузлів і не має значного захисного ефекту щодо метастазування центральних лімфовузлів [54, 79, 94, 95, 96], зокрема не був істотно пов’язаний з метастазами у лімфовузлах за мікроПК [20, 97]. За іншими даними, пацієнти з ПК і тиреоїдитом Хашимото мали значно більше метастатичних лімфатичних вузлів [98, 99, 100]. Навпаки, показано, що наявність хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту гальмує метастазування пухлини до лімфовузлів шиї, зокрема й центральних [20, 44, 58, 60, 73, 93, 99, 101]. Це підтверджено навіть при УЗД підозрілих чи невизначених щодо ураження метастазами лімфовузлів центрального компартменту: за умов тиреоїдиту, який визначали за УЗ-ознаками, кількість метастатичних лімфовузлів була нижчою [102].

Є думка, що наявність автоімунного захворювання призводить до фіброзу та атрофії ЩЗ через запалення, яке супроводжує тиреоїдит. Цей процес включає пошкодження прилеглих лімфатичних судин, що порушує лімфатичну дифузію і, зрештою, створює проблеми для метастазування [103]. За іншими даними, можливим механізмом є Fas-опосередкований шлях апоптозу. Fas і Fas-ліганд експресуються у фолікулярних клітинах при тиреоїдиті Хашимото і це сприяє руйнуванню ЩЗ. Крім того, експресія Fas також посилюється у клітинах карциноми. Відповідно, у пацієнтів з автоімунним захворюванням ЩЗ Fas опосередкований шлях апоптозу в ПК може призвести до сприятливого прогнозу [73].

Водночас, згідно з висновками багатофакторного логістичного регресійного аналізу, тиреоїдит Хашимото має лише слабкий (незначний) інгібуючий ефект щодо розвитку метастазів у лімфовузлах центрального компартменту, знижуючи його ризик на 16,4 % порівняно з ПК без тиреоїдиту, та слабкий (незначний) стимулюючий ефект на виникнення метастазів у латеральних лімфовузлах, збільшуючи ризик у 1,33 разів. Останнє пояснюють впливом високого рівня TgAb [44]. Припускають ймовірність того, що наявність тиреоїдних автоімунних антитіл полегшує раковим клітинам, які експресують тиреоїд-специфічний антиген, процес знаходження лімфатичного вузла [104]. Отже, підвищення вмісту TgAb пов’язане з наявністю метастазів як у центральних, так і бічних лімфатичних вузлах, але є незалежним прогностичним чинником тільки для вищої стадії N [105].

Суперечливі результати щодо впливу тиреоїдиту на метастазування ПК, можна поясненити різними підходами до діагностування автоімунного захворювання ЩЗ – чи на визначенні позитивності тиреоїдних автоантитіл, чи на гістологічному підтвердженні. Іншою можливою причиною є те, що у випадках автоімунного захворювання паренхіма ЩЗ є неоднорідною, і в процесі інтерпретації УЗ-зображень її іноді помилково вважають високим ступенем злоякісності [20, 106].

Потрібно зазначити, що розглядають і деякі інші чинники ризику метастазування у лімфатичні вузли, до прикладу: певні УЗ-ознаки, висококлітинний варіант ПК, ангіоінвазію, гіпертиреоз чи наявність мутації $BRAF^{V600E}$ [20, 76, 107, 108], хоча для з’ясування їхньої прогностичної користі необхідні подальші дослідження [96].

Низка дослідників зосередили свою увагу на розробці так званих «моделей прогнозування» (номограм), за якими теоретично можна передопераційно передбачити наявність метастазів ПК у центральних лімфовузлах. Вважають, до прикладу, що вік, стать і розмір пухлини можна використовувати для прогнозування метастазів у іпсилатеральні лімфовузли; стан капсули, вік і стать можуть бути використані для прогнозування контралатерального метастазування; стан капсули, вік, стать, розмір пухлини та наявність тиреоїдиту Хашимото – для прогнозування кількості метастатичних лімфовузлів центрального компартменту [58]. Інші номограми включають також такі критерії як мікро- або масивна кальцифікація, мультифокальність та екстратиреоїдна інвазія [60].

Більшість з наведених чинників ризику метастазування можна оцінити тільки після виконання хірургічного втручання та патоморфологічних експертиз; вони є значущими, в основному, при подальшому спостереженні, але мало чим допомагають хірургам при визначенні обсягу лімфодисекції шиї. Для пацієнтів із клінічно неураженими лімфатичними вузлами (N0) постає питання щодо найбільш відповідного лікування [20].

Інформація про наявність прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту шиї є важливою для стратифікації ризику латеральних метастазів, віддалених метастазів, а також рецидивів, але значення їхньої кількості та зв’язок з іншими чинниками ризику залишаються все ще нез’ясованими [80]. Кількість метастатичних лімфовузлів центрального компартменту та їхня частка серед загального числа видалених (метастатичні/видалені, М/В) запропоновані як прогностичні чинники метастазування до латеральних лімфовузлів та ризику рецидивів у пацієнтів з ПК [71, 109, 110]. Так, при розподілі випадків ПК залежно від кількості уражених центральних лімфовузлів (0, 1-3 і більше, ніж 3) встановили, що ризик латерального метастазування значно зростає зі збільшенням кількості метастатичних центральних лімфовузлів [80]. Граничну їхню кількість, за різними даними, визначають як 2, 3, 5 або 6 [68, 71, 111, 112]. Так, підвищення ризику бічного рецидиву шиї було пов’язано з наявністю 6 центральних метастатичних лімфовузлів, після чого будь-яка кількість додаткових уражених лімфовузлів не збільшувала такий ризик [112, 113].

Водночас автори зазначають, що при врахуванні розміру ПК кількість метастатичних лімфовузлів центрального компартменту шиї понад 3 є найбільш критичним чинником ризику (за винятком мікроПК) [113]. Повідомляли також про значну кореляцію між розміром пухлини та наявністю понад 5-ти уражених лімфовузлів [96]. Щодо інших прогностичних чинників, частіше п’ять і більше уражених лімфовузлів центрального компартменту спостерігали у хворих віком до 55 років [96] та у пацієнтів чоловічої статі [114]. Зв’язок кількості метастатичних лімфовузлів центрального компартменту та інвазійністю ПК деякі автори вважають критичним [78], хоча не всі поділяють думку про прогностичність першого критерію [115, 116].

Величина М/В, ймовірно, є важливішим (ніж кількість метастатичних лімфовузлів) прогностичним чинником метастазування та ризику рецидиву, що підтверджено в низці досліджень, хоча граничні значення М/В коливаються від 0,26 до 0,86 [117-119]. Відмінності у величині М/В в різних дослідженнях можуть бути пов’язані з різницею у величині когорт, точністю патологічного дослідження та різними періодами спостереження. У деяких дослідженнях аналізували лише дані пацієнтів з метастазами у центральний відділ, тоді як інші включали пацієнтів як з центральними, так і з бічними метастазами, що відповідало пізнішому етапу захворювання та гіршому прогнозу.

Пацієнти з відсотком уражених центральних лімфовузлів понад 50 частіше мали латеральні метастази [54], а пацієнти з М/В, що дорівнює 0,30 або більше, мали в 3,4 разів вищий ризик стійкого або рецидивуючого захворювання порівняно з пацієнтами з М/В, що наближалося до нуля [120]. За величини М/В понад 0,31 коефіцієнт ризику рецидивів складав 11,23. Він був вищим за такий за наявності 2-х і більше метастатичних лімфовузлів центрального компартменту (3,43), за розміру пухлини понад 2 см (6,61) і за екстратиреоїдної інвазії (7,17) [71]. Хворі при М/В понад 0,86 для лімфовузлів центрального відділу мали значно гірші показники виживання без захворювання, ніж пацієнти з коефіцієнтом нижчим цього порогового значення [121]. Припускають, що величина М/В вища за 0,4 і розмір метастатичних лімфовузлів є значущими негативними прогностичними чинниками при ПК категорії N1a [122]. На подібних висновках наголошують й інші автори, які вважають, що М/В, яке дорівнює 0,44 і вище, є адекватною межею для розподілу хворих на групи при дослідженні кінцевих результатів лікування та виживання хворих [123], а граничні значення М/В (0,4 для центральних і 0,5 для загальних лімфовузлів) є суттєвими чинниками ризику виникнення рецидиву ПК [118]. Дехто схиляється до думки, що величина М/В може незалежно від інших чинників передбачити рецидив ПК, хоча цей параметр не пов’язаний із терміном загального виживання пацієнтів з ПК категорії N1 [124].

Є декілька повідомлень, які оцінюють значення величини М/В у хворих, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія та профілактична центральна дисекція лімфовузлів. З цих умов співвідношення М/В, яке дорівнювала понад 0,65, було єдиним незалежним чинником рецидиву ПК категорії N1a [125]. За іншими даними, межа М/В, яку вважають незалежним предиктором рецидиву регіональних метастазів, склала 0,26 [119]. Близька цифра (≥0,31) оприлюднена також у дослідженні, де величину М/В визнали незалежним предиктором рецидиву в пацієнтів із ПК категорії cN0, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія та компартмент-орієнтована лімфодисекція, включаючи претрахіальну, паратрахіальну та преларингіальну групи лімфовузлів [71]. Це також показано в схожому ранньому дослідженні, висновок з якого свідчить, що метастази в центральні лімфатичні вузли разом із співвідношенням «позитивних» до «негативних» лімфатичних вузлів понад 0,3 є найвагомішими незалежними прогностичними чинниками ризику рецидиву ПК у латеральному відділі шиї [112].

Кількість чинників, які пропонують для передбачення метастазів у лімфовузлах шиї зростає з розширенням досліджень, проте дотепер не визначені точні критерії, щодо встановлення прогностичної системи оцінки метастатичного процесу. Остання може бути корисною для визначення оптимальних варіантів лікування для мінімізування ризику ускладнень.

1.2 Визначення, генез та наслідки радіойодрезистентності метастазів папілярної карциноми

Лікування пацієнтів з диференційованим раком ЩЗ складається в основному з тиреоїдектомії, дисекції лімфатичних вузлів, РЙТ і гормонального пригнічення ТТГ шляхом прийому гормонів ЩЗ. РЙТ є основою лікування пацієнтів з ПК після тотальної тиреоїдектомії та охоплює: (1) абляційне (знищення залишків ЩЗ для спрощення подальшого спостереження й реалізації прогностичної цінності визначення рівня Tg), (2) ад’ювантне (знищення мікроскопічних субстратів захворювання для зменшення ризику рецидивів і покращення виживання пацієнтів без захворювання), (3) терапевтичне (у разі макроскопічних уражень), (4) діагностичне (за допомогою сканування всього тіла для виявлення локо-регіонарних або віддалених вогнищ пухлини) [126, 127]. Перше введення радіойоду може забезпечувати як абляційну, так і ад’ювантну цілі.

Проте певний відсоток пацієнтів (5-15 %) з рецидивуючою карциномою мають метастази, які не концентрують ^{131}I, що призводить до клінічних проблем для лікарів і пацієнтів та поганого (несприятливого) прогнозу для останніх [128]. І хоча 5-річне виживання хворих з метастазами складає понад 90 %, проте за зниження або відсутності поглинання йоду клітинами метастазів на початку РЙТ чи поступово під час лікування термін виживання хворих суттєво знижується (до 50-60 %) при підвищеній частоті рецидивів [23, 129, 130]. За іншими даними, до 50 % метастатичних пухлин є рефрактерними перед лікуванням радіойодом, представляючи найгірший прогноз особливо для хворих з віддаленими РЙР метастазами – 10-річне виживання таких хворих становить лише 10 % з очікуваною тривалістю життя 3-5 років [131, 132]. Найчастішими РЙР пухлинами ЩЗ серед диференційованих є ПК [24]. Прогресуюча рецидивна та/або метастатична ПК, яка є рефрактерною до радіойоду, має обмежені можливості щодо РЙТ [133].

З метою розробки методів подолання РЙР та відновлення чутливості пухлинних клітин до радіойоду, з'ясовують молекулярні механізми, які задіяні у формуванні РЙР [25]. Відомо, що активна концентрація йоду у клітинах ЩЗ залежить від функціонування натрій/йодид симпортера (NIS) – білкового комплексу в базолатеральній плазматичній мембрані епітеліальних клітин ЩЗ, який транспортує йод всередину клітини, тоді як складний ферментативний механізм забезпечує організацію та зберігання йоду, зв'язуючи його з Tg і гормонами ЩЗ [134; 135]. Ця особлива здатність поглинати й організовувати йод притаманна як нормальним, так і пухлинним клітинам ЩЗ (останнім меншою мірою).

Для успішної РЙТ, тобто для накопичення тієї кількості радіойоду, яка потрібна для того, щоб він ставав пухлиноцидним і його β-випромінення ефективно руйнувало пухлинні клітини внаслідок активації апоптозу та пошкодження ДНК, необхідна достатня експресія, точна локалізація й активна функція NIS, а також участь інших тиреоїд-специфічних генів і факторів транскрипції (*TSH, TSHR, TPO, TG, PAX8*), які працюють разом, щоб полегшити накопичення йоду пухлинними клітинами. Зменшення експресії *NIS* призводить до втрати здатності клітин ПК концентрувати радіойод, тоді як зниження експресії тиреоїдної пероксидази (*TPO)* викликає зниження його окислення та обмеження ефективного періоду напіввиведення. Отже, зменшення кількості йоду в клітинах відбувається, в основному, через втрату експресії або функції компонентів транспорту та метаболізму йоду, насамперед, NIS, внаслідок активації онкогенних шляхів і зниження диференціювання пухлини [136]. Основні чинники, що можуть впливати на зниження функціонування NIS:

Генні мутації. Патологія резистентності до радіойоду пов'язана з дедиференціацією пухлинних клітин [136, 137], що підтверджено надмірною експресією маркерів дедиференціації клітин у РЙР пухлинах [138, 139, 140, 141]. Відомо, що існує тісний зворотний зв'язок між інтенсивністю сигнального потоку шляху мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK-шляху) і експресією генів диференціювання ЩЗ [142]. Залучення шляхів MAPK і фосфатидилінозитол-3кінази (PI3K), які активуються зв'язуванням факторів росту з рецепторними тирозинкіназами та відіграють центральну роль у канцерогенезі ЩЗ, має місце за наявності мутацій *BRAF*^{V600E}. Серед механізмів впливу мутацій *BRAF* на функціональну активність NIS викреслюють дві основні: активація передачі сигналів TGFβ (трансформуючий фактор росту β)/Smad3), що безпосередньо погіршує здатність тиреоїдного специфічного транскрипційного фактора PAX8 зв'язувати промотор *NIS*, та епігенетична регуляція *NIS* (через керування процесу деацетилювання гістонів промотора *NIS)*, безпосередньо запобігаючи його транскрипції [143, 144]. Це знижує передачу сигналів *NIS*, й, отже, обумовлює рефрактерність клітин до радіойоду [145, 146, 147, 148]. Мутації *BRAF* також пов'язані зі зниженою регуляцією генів метаболізму йоду [149, 150], зокрема і *SLC5A5*, який кодує експресію *NIS* [151]. Крім того, мутації *BRAF* індукують посттрансляційну модифікацію SLC5A5 і це також інгібує NIS [152]. З часом інформації про сильний зв'язок між мутаціями *BRAF* і втратою авідності до радіойоду стає все більше, що дозволяє авторам пояснити неефективність терапії радіойодом BRAF-мутантних ПК [153].

І хоча мутації *BRAF* є частими в ПК і можуть впливати на авідність до радіойоду, вони не пов'язані із рівнем стійкості метастазів до нього. Це свідчить про наявність додаткових молекулярних подій, які можуть взаємодіяти з мутацією *BRAF*$^{\mathrm{V600E}}$ у втраті спорідненості клітин до радіойоду. Такою вторинною патогенною подією можуть бути мутації промотора зворотної транскриптази теломерази (*TERT*) [4, 154, 155]. Ці мутації часто зустрічаються в пухлинах з агресивнішим гістологічним типом і впливають на зменшення експресії білка NIS та його інтерналізації у базолатеральну мембрану фолікулярної клітини ЩЗ. Вважають, що мутації *TERT* є домінуючим генетичним чинником рефрактерності до радіойоду [156].

Експресія перебудованого гена *RET (RET/PTC)*, що індукує активацію передачі сигналів MAPK, також є важливою для порушення поглинання радіойоду та його метаболізму, оскільки 85 % аномальної активації МАРК-шляху в ПК спричинена саме перегрупуваннями гена *RET* [157]. Підкреслюють можливу роль високої експресії рецепторної тирозинкінази AXL (Anexelekto) (що призводить до постійної передачі сигналу МАРК) у дисфункції NIS та, відповідно, рефрактерності до радіойоду, особливо в поєднанні з мутацією *BRAF*^{V600E} [158-163]. Інші сигнальні шляхи, включаючи передачу сигналів Smad, Notch і шлях β-катеніну, також залучені до репресії NIS за раку ЩЗ [164]; вони можуть діяти спільно з мутаціями *BRAF*^{V600E} [145, 146]. Поряд з даними, де активація шляху МАРК і PI3K знижує експресію *NIS*, є й протилежні [141], а зниження функції NIS пояснюють порушенням її інтерналізації [165, 166].

Дефект транспортування радіойоду до клітин. Білок NIS може бути наявним у клітині, але не транспортуватися до клітинної мембрани, тобто не бути біологічно активним. На цей час, порушення функції NIS при раку ЩЗ не пов’язують з мутаціями в гені *NIS*, а одним з пояснень низької мембранної експресії NIS вважають епігенетичні зміни, зокрема погану посттрансляційну модифікацію, включаючи ацетилювання гістонів і метилювання ДНК, що призводить до ремоделювання хроматину, запобігання зв’язування факторів транскрипції і, як наслідок, до глушіння *NIS* [144, 167]. Фактор зв’язування гена трансформації пухлини гіпофіза (PTTG) активується при раку ЩЗ, і було показано, що це також пригнічує функцію NIS завдяки не тільки зниження експресії, але й індукування ендоцитозу NIS із плазматичної мембрани [168, 169].

Порушення механізмів впливу ТТГ. Відомо, що ТТГ індукує експресію своїх рецепторів (*TSHR*) у ЩЗ, що через шлях цАМФ підвищує зв’язування PAX8 з промотором гена *NIS* і, таким чином, посилює його транскрипцію та транспорт до базальної мембрани фолікулярних клітин. За таких обставин важливо відзначити, що ТТГ підвищує рівень TSHR у нормальних тироцитах лише до певної межі, тоді як високі концентрації ТТГ знижують експресію як *TSHR,* так і *NIS*. Отже, висока концентрація ТТГ, навіть впродовж короткого періоду перед початком РЙТ, може бути чинником гальмування експресії *NIS* і *TSHR* (принаймні на молекулярному рівні), зниження поглинання радіойоду та виникнення стійкості до РЙТ [170]. Припущення щодо ролі змін рівня ТТГ у виникненні РЙР розширюються і на випадок пригнічення його вмісту нижче нормального при прийомі значних доз гормонів ЩЗ, що спричиняє постійні зміни в експресії тиреоїд-специфічних генів [171]. За високої концентрації у крові гормонів ЩЗ експресія *NIS* і *TSHR* знижується при зменшенні рівня рецепторів тиреоїдних гормонів, вмісту ТРГ і ТТГ через петлю негативного зворотного зв'язку між ЩЗ та гіпоталамусом і передньою долею гіпофіза, а також зв'язувального білка p-CREB, як важливого фактора транскрипції для промотора *TSHR* й висхідного енхансера *NIS,* що індукує експресію останнього. Тривала супресійна терапія опосередковано через зменшення рівня p-CREB і пов'язані з цим епігенетичні модифікації спричиняє зниження експресії генів *NIS* і *TSHR* в тиреоцитах. Отже, прийом гормонів ЩЗ, які призначають для пригнічення ТТГ, може погіршити експресію *NIS,* поглинання радіойоду та відповідь на РЙТ [170].

Окисно-відновний дисбаланс. Експресія та функція NIS регулюється механізмами, що залежні від активних сполук кисню, рівень яких вищий у тканині карцином, ніж у нормальній тканині ЩЗ [172]. Підвищення вмісту активних радикалів кисню (АРК) стабілізують транскрипційний фактор, що індукується гіпоксією (HIF1α), який регулює транспорт NIS шляхом активації βкатеніну [173]. Індукований радіацією окисно-відновний дисбаланс може зменшити експресію NIS, сприяючи окисленню PAX8 і пригнічуючи експресію *SLC5A5* [174]. У BRAF-мутованих пухлинах спостерігається підвищена експресія NADPH-оксидази 4 (NOX4), яка продукує супероксидний радикал, що відіграє роль у репресії NIS. Це явище може бути також наслідком епігенетичних модифікацій [175, 176], які підтримують пухлиногенез шляхом придушення генів-супресорів через регуляцію доступності кофакторів, мікроРНК, змін метилювання ДНК і модифікації гістонів [174, 177].

Високомобільний білок групи 1 (HMGB1), регулятор автофагії та ремоделювання хроматину, активується у клітинах раку ЩЗ людини, що сприяє деградації NIS через АРКзалежний механізм [178].

Порушення обміну речовин. Енергетичний метаболізм може змінювати функцію пухлинних клітин і терапевтичну ефективність радіойоду, впливаючи на мікрооточення пухлиних клітин. Так, вищу інсулінорезистентність виявлено у низькодиференційованих пухлинах на відміну від високодиференційованих [179]. Порушення метаболізму глюкози може впливати на поглинання радіойоду, активуючи в пухлинних клітинах шляхи MAPK і PI3K [180]. Активація піруваткарбоксилази – ключового ферменту в глюконеогенезі, синтезі жирних кислот та амінокислот *de novo* інгібує експресію генів, пов'язаних з метаболізмом йоду, й знижує його поглинання [141]. В процесі метаболізму за участі цього ферменту синтезується АТФ, і враховуючи, що останній є донором фосфату для кіназ, таких як MAPK, це може активувати сигнальний шлях MAPK/ERK [181].

Крім того, рефрактерні пухлини мають підвищену експресію транспортерів глюкози, таких як GLUT1, що також пов'язано з несприйнятливістю до йоду [182, 183, 184].

Дисфункція імунної системи. Вивчають роль імунного мікрооточення, зокрема лімфоцитів, що інфільтрують пухлину В-клітин ($CD19^+$/$CD5^+$/$CD19^+$), підмножин $CD4^+$T-клітин (Th1, Th2, Th17 і Treg клітин), інших цитокінів, хемокінів, пухлино-асоційованих фібробластів, адипоцитів у цитотаксичному впливі радіойоду. Одним з висновків є те, що імуносупресія може супроводжувати РЙТ [185]. Але зважаючи на низьке мутаційне навантаження пухлини (що характерно для пухлин ЩЗ [186]), важко оцінити роль імунного мікрооточення у порушенні впливу йоду на клітини метастазів.

Останнє також може відігравати роль компонентів позаклітинного матриксу. Так, втрата Е-кадгерину, що спостерігають при зниженні диференціювання пухлин ЩЗ, сприяє гальмуванню функції NIS через погіршення адгезії клітин

[187]. Серед чинників, що можуть брати участь у виникненні рефрактерності до радіойоду, відзначають також тескальцин, який відноситься до родини кальцій-зв'язувальних білків, відіграє важливу роль у процесах клітинної проліферації та диференціювання і експресія якого значно посилена у клітинах РЙР метастазів ПК [188]. Ще одна можлива проблема, яка перешкоджає ефективності РЙТ у метастатичних ділянках, полягає в тому, що доза опромінення, яка надходить до екстратиреоїдних тканин, у 1000-10 000 разів нижча, ніж така, що надходить до ЩЗ [189].

У пацієнтів з ПК можливе формування як первинної, так і вторинної (індукованої) РЙР. При первинній РЙР в тканині метастазів відзначають зміни рівня цитокератину-17, зниження експресії *TPO* і кістозну дегенерацію [190]. Зважаючи на наявність внутрішньопухлинної гетерогенності, зумовленої накопиченням мутацій під час прогресування захворювання [191, 192], первинна РЙР пов'язана з виживанням переважно низькодиференційованих клітин із властивою їм низькою авідністю до йоду. Імовірність прогресування цих уражень висока [193].

Вторинна РЙР виникає внаслідок численних курсів РЙТ, використання необґрунтовано низької активності радіойоду, розвитку станінгу та селфстанінгу (глушіння) при діагностичних скануваннях, а також при ранньому застосування променевої терапії на післяопераційному етапі. В процесі розвитку вторинної РЙР метастазів ПК знижується експресія *TPO* і Tg [194, 195].

У науковій літературі та практичних рекомендаціях ідентифікація пацієнтів з радіойодрезестентним раком ЩЗ виглядає складною через відсутність консенсусу щодо визначення РЙР. Більшість публікацій розглядають наступні критерії: (1) відсутність будь-якого захоплення радіойоду в усіх ураженнях під час першого сканування всього тіла; (2) втрата поглинання радіойоду після успішних курсів лікування; (3) наявність гетерогенного поглинання – авідні й неавідні до радіойоду метастази; (4) прогресування метастатичного захворювання впродовж 6-12 місяців після останнього лікування радіойодом, незважаючи на наявність поглинання йоду при скануванні після терапії; (5) безуспішне застосування максимальної рекомендованої активності радіойоду (22,2 ГБк-600 мКі) [145, 196-201].

Інші експерти обмежуються або меншим числом критеріїв, або уточнюють їх, або наводять інші [202]. До прикладу, наявність доказів неавідних метастазів при проведенні позитронно-емісійної томографії, інтегрованої з комп'ютерною томографією (ПЕТ/КТ), з використанням *2*-[18F]-фтор-2дезокси-D-глюкози *(*F-18 FDG). Відсутність візуалізації накопичення радіойоду при діагностичній та/або посттерапевтичній сцинтиграфії, але накопичення F-18 FDG пухлинними осередками значно підвищує ймовірність того, що метастази є РЙР [201, 203-205]. Агресивність, низьку диференційованість пухлини (за гістологічною будовою) чи її агресивний генетичний профіль також пропонують включити до критеріїв стратифікації ризику РЙР [206]. Швидке подвоєння в часі рівня Tg після тиреоїдектомії чи РЙТ, або відсутність змін рівня Tg після РЙТ також може вказувати на більшу ймовірність рефрактерного захворювання [207]. Водночас, наголошують, що Tg ніколи не повинен бути єдиним критерієм, який використовується для діагностики РЙР метастазів, зважаючи на лабільність його рівня, який залежить від адекватності замісної гормонотерапії [200].

Жоден із наведених вище критеріїв сам по собі не перебачає, що пухлина чи метастази є РЙР, скоріше він передбачає, з різним ступенем ймовірності, що пухлинні клітини будуть стійкими до дії радіойоду [196, 208]. Підкреслюють, що діагноз РЙР базується на клінічній еволюції хвороби та характеристиках поглинання радіойоду, а не на патологічних характеристиках [26].

Передбачити виникнення РЙР метастазів перед хірургічним втручанням і РЙТ складно. Були зроблені певні спроби, але реальні результати незначні з огляду на їхнє можливе значення у клінічній практиці. Так, не виявлено вірогідних УЗ-ознак, які дозволили б проводити диференційну діагностику між РЙР і РЙЧ метастазами, хоча кістозна дегенерація зустрічається у перших майже в 2 рази частіше [209, 210]. При цитологічних дослідженнях пунктатів метастазів встановлено, що РЙР метастази ПК ЩЗ демонструють фенотипову гетерогенність тиреоцитів і появу клітинних типів й структур, які відсутні в первинній карциномі та РЙЧ метастазах [211]. Фенотипову гетерогенність тиреоцитів разом із низькою експресією ТРО та експресією 17-цитокератину вважають можливими цитологічними показниками передопераційного прогнозування РЙР метастазів, які виявляють у післяопераційний період [195, 209, 210].

Останнім часом тестують можливість використання такого лабораторного показника як співвідношення кількості нейтрофілів і лімфоцитів у крові пацієнтів з метастатичним диференційованим раком ЩЗ, який стійкий до радіойоду. Показано, що величина цього лабораторного біомаркера, яка перевищує 3, є незалежним чинником коротшого терміну виживання пацієнтів з РЙР метастазами [212].

Як вважають, декілька клінічних і молекулярних особливостей також можуть бути пов'язані з появою рефрактерності до радіойоду. По-перше, це вік і стать пацієнта. Літній вік традиційно асоціюється з гіршим прогнозом ПК, оскільки люди похилого віку мають підвищений ризик не тільки метастатичного захворювання, а й рефрактерного [131]. Проте, є повідомлення про значну зворотну кореляцію між авідністю до радіойоду та різними віковими межами, такими як >45, ≥46, >48, >55, >60, >75 років [194, 213, 214, 215, 216]. Водночас, прогностична роль віку у виникненні рефрактерності до радіойоду не підтверджена іншими, навіть за врахування різних порогових значень [217].

Застосування одно- та багатофакторного аналізу дозволило виявити такі незалежні предиктори прогнозування РЙР як наявність рецидиву в період між операцією та лікуванням радіойодом, результат F-18FDG ПЕТ/КТ і локалізація метастазів [214]. Припускають, що наявність віддалених метастазів і агресивного гістологічного типу ПК також пов'язані з виникненням РЙР [116, 183, 218]. Так, пацієнти з легеневими або кістковими метастазами найчастіше мають радіойодрефрактерний фенотип [116, 215, 219, 220].

Результати проведення певних молекулярних тестів дозволяють також передбачати прогноз ефективності РЙТ. Насамперед це визначення мутацій *BRAF*^{V600E} і *TERT* – майже всі пацієнти (97 %) з обома мутаціями мають РЙР метастази [218, 221]. Перебудови *RET/PTC* також є важливими для порушення поглинання радіойоду та його метаболізму. Комплексне виявлення цих та інших мутацій може бути цінним для прогнозування реакції пацієнтів на РЙТ [162].

Зважаючи на встановлений сильний (міцний) зв'язок між високою експресією Tg, низьким індексом Ki-67 і високою авідністю до йоду в первинній пухлині та РЙЧ метастазах у лімфатичних вузлах, запропонований метод визначення (прогнозування) РЙР метастазів в залежності від авідності первинної пухлини, яку визначають під час операції. Співвідношення між авідністю пухлини (вимірюють в NaI(Tl)-сцинтиляторі за регістрацією гамма-випромінення за попереднього передопераційного введення хворим радіойоду) та поглинанням йоду в метастазах під час спостереження (результат сцинтиграфії ^{131}I усього тіла після введення радіойоду та однофотонної емісійної томографії/комп'ютерної томографії з використанням ^{131}I або ^{123}I) характеризує авідність метастазів і підтверджує, що концентрація йоду в пухлині є предиктором авідності регіонарних та віддалених метастазів. І хоча кожен пацієнт повинен проходити певну підготовку та вимірювання радіоактивності під час операції, що складно з логістики й спричиняє додаткові витрати, отримані дані щодо авідності пухлини можуть бути використані для індивідуалізації лікування в майбутньому [222].

Так як Tg є найважливішим маркером, який відіграє незамінну роль у подальшому спостереженні та лікуванні раку ЩЗ після операції [223], то для прогнозування РЙР метастазів серед пацієнтів із ПК запропоновано враховувати зміни вмісту Tg. Так, відношення змін рівня Tg до змін рівня ТТГ (ΔTg/ΔТТГ) рекомендують використовувати як специфічний ранній біохімічний маркер РЙР метастазів [224]. Складніший підхід включає розрахунок такого відношення за умов стимуляції синтезу ТТГ при відміні прийому тиреоїдних гормонів перед

РЙТ (Δs-Tg/Δs-ТТГ). На відміну від попередніх Tg-релевантних показників, такий параметр, на думку авторів, не тільки пов'язує Tg з ТТГ, але також відображає біохімічну ефективність лікування [26]. Як-от, чинники, що описані вище, поодинці показують низьку ефективність у прогнозуванні індивідуального ризику виникнення РЙР метастазів, тому виникла думка про розробку прогностичної моделі, яка об'єднує декілька чинників. Автори на основі поєднання розрахункової величини Δs-Tg/Δs-ТТГ та віку хворого на момент встановлення діагнозу створили прогностичну модель, де величина 1,50 (як граничне значення для Δs-Tg/Δs-ТТГ) дозволяє класифікувати захворювання [26].

Після того, як метастази ПК ЩЗ діагностовано як рефрактерні до радіойоду, поточні протоколи рекомендують уникати подальше його застосування [4]. Терапія рецидивів і метастазів дедиференційованої РЙР ПК ЩЗ є складною. Лікування включає місцеве (хірургічне, абляційне лазерне лікування, зовнішнє променеве опромінення, стереотаксичну радіохірургію, радіочастотну термічну абляцію, трансартеріальну хіміоемболізацію), терапію таргетними препаратами або радіонуклідну терапію з використанням аналогів соматостатину [4, 199, 225, 226, 227]. Для прийняття рішення про хірургічний доступ необхідні докази саме структурного, а не біохімічного рецидиву. Чинниками, які необхідно враховувати, є несприятлива гістологія первинної пухлини, величина підвищення рівня Tg у сироватці крові, швидкість росту метастазів, тривожні молекулярні маркери, вік, супутні захворювання, мотивація пацієнта [228].

Враховуючи успіх РЙТ як цільової та ефективної терапії для більшості пацієнтів з ПК, є великий інтерес і сподівання щодо можливоого (ймовірного) підвищення або відновлення авідності метастазів до радіойоду. Ґрунтуючись на знаннях молекулярної патології, здійснюють спроби повторно диференціювати клітини раку ЩЗ для відновлення експресії *NIS* і, як наслідок, радіойод-авідність, націлюючись, зокрема, на центральні медіатори сигнального шляху MAPK [22, 25, 225, 229].

Так як питання таргетної терапії не є предметом цієї роботи, зазначимо лише, що наразу вивчають і тестують цілу низку мультикіназних чи селективних інгібіторів тирозинкіназ (ІТК); декілька з них вже схвалені для лікування метастатичного РЙР раку ЩЗ. Їх використовують завдяки властивості дефосфорилювати внутрішньоклітинні білки сигнального MAPK-шляху; вони також націлені на альтернативні активатори шляху, такі як рецептори епідермального фактора росту (EGFR, HER1/2), рецептори фактора росту ендотелію судин (VEGFR), рецептори фактора росту фібробластів (FGFR), рецептори трансформуючого фактора росту β (PDGFβ), рецептори фактора росту гепатоцитів, кодований протоонкогеном *cMET* тощо. Акцентують увагу також на препаратах, які сприяють збільшенню експресії тиреоїд-специфічних генів (включаючи *SLC5A5*), генів, які регулюють обмін йоду та глюкози, локалізацію NIS на клітинній мембрані, а також препаратах, що зменшують витік радіойоду [148, 230, 231, 232, 233, 234]. Водночас результати останніх досліджень свідчать, що спроби зворотного диференціювання пухлинних клітин, які несуть мутації *BRAF*, можуть бути невдалими, оскільки в рефрактерних клітинах спостерігають порушення SWI/SNF (субодиниці комплексів ремоделювання хроматину), що блокує ракові клітини ЩЗ в дедиференційованому стані, впливаючи на здатність ІТК відновлювати відповідь на терапію радіойодом [148]. Мутації SWI/SNF вважають маркерами резистентності до ліків, що зумовлює пошуки нових стратегій в подоланні такого блоку. Велика кількість досліджень щодо відкриття нових препаратів, які можуть вплинути на відновлення авідності до радіойоду пухлинних клітин, ілюструють надважливість проблеми.

Відповідно до рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації (ETA, 2019 р.) застосування таргетних препаратів краще підходить для прогресуючої хвороби у випадку, коли місцеве лікування не є варіантом і коли утримання від такої терапії призведе до значної шкоди хворому в найближчий час [199]. Водночас лікування ІТК може лише стабілізувати, але не вилікувати пухлинний процес, про що свідчить той факт, що в багатьох пацієнтів згодом захворювання прогресує, а до препаратів, які не є пухлиноцидними, виникає резистентність. Зазначають, що жодне специфічне лікування ще не змогло призвести до повної позитивної відповіді й жодна таргетна терапія ще не продемонструвала покращення загального виживання в будь-якій когорті чи підгрупі пацієнтів, які отримували лікування таргетними прапаратами в будь-якому з відомих на сьогодні досліджень [230, 235, 236]. Велика різноманітність генетичних і метаболічних порушень, що викликають РЙР [237], значуще ускладнює реалізацію потенційних терапевтичних стратегій. Цей висновок підтверджений результатами досліджень, які свідчать що генетичні аномалії в первинній пухлині та метастатичних ділянках ПК можуть бути гетерогенними з появою у метастазах нових мутацій, які не притаманні первинній пухлині [238].

1.3 Профілактична дисекція лімфовузлів центрального компартменту шиї: за і проти

Як наголошено вище, інформація про наявність прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту шиї є важливою для визначення стадії хвороби, стратифікації ризику виникнення латеральних та/або віддалених метастазів, післяопераційних рецидивів, а також прогнозу щодо терміну виживання хворих [80]. Водночас передбачити наявність таких метастазів перед хірургічним втручання складно і тільки після нього та патоморфологічного дослідження видаленої пухлини й тканини ЩЗ деякі клінічні та морфологічні чинники частково можуть прогнозувати наявність прихованих метастатичних лімфовузлів, подальший перебіг хвороби та ефективність РЙТ (яка є центральною у післяопераційний період). До того ж жоден із критеріїв не передбачає, що пухлина чи метастази є РЙР [196, 208]. Тому, для пацієнтів із клінічно неураженими (на етапі обстеження) лімфатичними вузлами (N0) постає питання щодо найбільш відповідного хірургічного лікування з метою зниження ризику рецидивів, ефективного радіойодного лікування (оскільки діагноз РЙР базується на характеристиках поглинання радіойоду, а не на патологічних характеристиках пухлини [26]) та уникнення необхідності повторних хірургічних втручань (або інших втручань) [20].

Під адекватним хірургічним лікуванням розуміють найповніше видалення тканини ЩЗ разом з пухлиною та максимальне видалення метастазів, локалізація яких відома. В разі прихованих метастатичних лімфовузлів центрального рівня, очевидно логічним буде виконання їхньої профілактичної дисекції (видалення лімфовузлів претрахеального, преларингеального, лівого та правого паратрахеальних басейнів [27, 28]), яка могла б бути корисною з точки зору попередження ускладнень захворювання, проте питання це впродовж багатьох років (і донині) широко дискутується.

Аналіз літературних джерел свідчить, що думки дослідників розділилися: від категоричного заперечення доцільності виконання профілактичної дисекції центральних лімфовузлів до рутинного практичного виконання її одночасно з тиреоїдектомією. Дехто з авторів дотримується компромісних підходів вважаючи, що показання до виконання лімфодисекції центрального компартменту шиї повинні мати суто індивідуальний характер, ґрунтуватися як на оцінці ризику пролонгації захворювання, так і на ризику розвитку ларингеальних та паратиреоїдних ускладнень внаслідок дисекції лімфовузлів VI і VII компартментів шиї, тобто на оцінці балансу користь-ризик [29, 38, 239, 240, 241].

Аргументи дослідників щодо негативного ставлення до профілактичної дисекції грунуються на передбаченні підвищеного ризику ускладнень внаслідок такого хірургічного втручання, зокрема пошкодження верхнього гортанного нерва, тимчасового чи постійного гіпопаратиреозу та гіпокальціємії на тлі відсутності суттєвого впливу на термін виживання хворих [27, 30, 38, 239, 242, 243, 244, 245]. Сумніваючись у позитивному впливі профілактичного видалення лімфовузлів центрального компартменту, наполягають, що однобічна або двобічна комплексна дисекція лімфовузлів центрального компартменту може бути виконана за необхідності і вторинно після отримання результатів першої операції та патоморфологічних досліджень чи при виявлені метастазів у лімфовузлах через декілька років після тиреоїдектомії. Вона може включати щонайменше одну паратрахеальну область на преларингеальному і претрахеальному рівні, а також ревізійну дисекцію лімфовузлів латерального відділу (II, III та IV рівні). Повторні операції необхідні також для видалення метастазів, які не накопичують радіойод внаслідок зниження диференціювання пухлинних клітин метастазів та які не вдається вилікувати за РЙТ.

Водночас підкреслюючи можливі ускладнення після профілактичної лімфодисекції, автори «забувають» про такі ж при повторних хірургічних втручаннях. Не секрет, що ревізійна хірургія створює значно більший ризик серйозних пооопераційних ускладнень, ніж початкова тиреоїдектомія з лімфодисекцією, включаючи параліч голосових зв’язок, транзиторний або постійний гіпопаратиреоз і пошкодження основних нервових структур, що серйозно впливає на якість життя пацієнтів [51]. Під час повторних хірургічних втручаннях можуть виникати специфічні ускладнення, які пов'язані з хірургічною травмою оточуючих структур через наявність рубцевої тканини, хірургічних втручань зростає ризик ушкодження X, XI та XII пар черепних нервів, рухливих і чутливих волокон шийного та плечового сплетінь, що клінічно проявляється руховим дефіцитом м'язів. І якщо ці ускладнення після первинних операцій спостерігають з частотою 0,6 %, то після виконання лімфодисекції з приводу рецидиву ймовірність їхня досягає 3,1 % [246].

Наголошують також, що рецидив у центральному відділі лімфовідтоку шиї в пацієнтів, яким не була виконана профілактична лімфодисекція під час першої операції, важче визначити, ніж рецидив у бічному відділі [247]. Хворі, яким виконують повторне хірургічне втручання через рецидив ПК, подекуди мають високу частоту необхідних декількох операцій в майбутньому і, отже, не досягають повної біохімічної відповіді під час спостереження [248].

Крім того, підвищений ризик надмірного лікування радіойодом за наявності прихованих метастазів, що залишилися у пацієнтів, яким була виконана тільки тиреоїдектомія, не позбавлений зростання захворюваності, яка пов'язана з дією радіоактивного препарату (дисфункція слинних і слізних залоз, дисфагія, вторинні злоякісні новоутворення) [249]. Відсутність лімфодисекції центрального компартменту визначено як незалежний чинник ризику рецидиву, тому пацієнтам, в яких не була вона виконана, необхідна ретельна стратегія подальшого спостереження для своєчасного виявлення рецидиву в центральному відділі лімфовідтоку, що потребує часу, низки додаткових обстежень і не завжди можлива з різних життєвих причин [28].

Прихильники рутинної лімфодисекції центрального компартменту стверджують, що ця процедура дозволяє лікувати приховані мікрометастази, значуще знижує частоту місцевих рецидивів, покращує точність визначення стадії хвороби та інтерпретації змін рівня Tg у сироватці крові під час лікування та спостереження, допомагає прийняти рішення щодо подальшого використання ад'ювантної РЙТ й подекуди підвищує рівень безрецидивного виживання [29-31, 33, 250, 251]. Середній рівень Tg в сироватці крові вищий у групі хворих, в яких була виконана лише тиреоїдектомія, ніж у групі пацієнтів з виконаною тиреоїдектомією та лімфодисекцією центральної зони [252]. А ризик рецидиву в центральному відділі лімфовідтоку в хворих після тиреоїдектомії у 13 разів вищий, ніж після тиреоїдектомії та лімфодисекції. Результати мета-аналізу, який охоплював 14 досліджень, показали, що ризик локорегіонарного рецидиву був на 35 % нижчим у пацієнтів, яким виконали профілактичну центральну дисекцію шиї та тотальну тиреоїдектомію, ніж у тих, яким виконали лише тиреоїдектомію [250]. За висновками інших метааналізів частота рецидивів у випадках тиреоїдектомії та профілактичної центральної дисекції шиї становила 1,91 % і була значно нижчою, ніж у випадку лише тиреоїдектомії – 7,76 % [241]. В інших дослідженнях ці цифри виглядали як 3,3 % і 7,8 % відповідно [240]. Через 1 рік після операції частота рецидивів у групі хворих, яким виконали тиреоїдектомію, становила біля 14 %, тоді як у пацієнтів, яким одночасно виконали і лімфодисекцію, рецидивів не було [34]. Вважають, що переваги профілактичної центральної ліфодисекції шиї одночасно з тиреоїдектомією можуть бути більш значущими саме в довгостроковій перспективі [253]. Лімфодисекція запобігає локальному рецидиву навколо місця локалізації злоякісної пухлини навіть на ранніх стадіях раку ЩЗ без екстратиреоїдної інвазії [28].

Центральна лімфодисекція у випадках прихованих метастатичних лімфовузлів часто є не тільки діагностичною, але й потенційно терапевтичною процедурою. Вона може покращити регіональний контроль за поширеними пухлинами (T3-T4, N0), хоча справедливо відмічають, що в пацієнтів, яким виконали лімфодисекцію центрального компартменту, також є ризик виникнення транзиторної гіпокальціємії (без суттєвої різниці в частоті інших ускладнень, зокрема ушкодження гортанного нерва та голосових зв'язок) порівняно з хворими, яким виконали лише тотальну тиреоїдектомію. Водночас порівнюючи частоту транзиторного гіпопаратиреозу, відмічають, що вона пов'язана не стільки з розширеним хірургічним втручанням як таким, а взагалі з особливостями карциноми – наявності судинної інвазії, двостороннім розташуванням, а також більшим її розміром [38, 254].

Хірургічні втручання, які виконують у спеціалізованих центрах, де здійснюють ретельну ідентифікацію та збереження паращитовидних залоз і поворотного гортанного нерва, супроводжуються ускладненнями такими ж за частотою, як і ті, що виникають тільки після тиреоїдектомії [32, 255, 256, 257]. Наголошують, що при профілактичній лімфодисекції центрального компартменту кваліфікованими спеціалістами потенційна користь від зменшення рецидивів та уникнення високого ризику повторних операцій переважує ризик індукції хірургічних ускладнень, включаючи гіпопаратиреоз і, отже, планова центральна лімфодисекція, якщо її виконують одночасно з тотальною тиреоїдектомією, є безпечною процедурою, яка не підвищує ризик післяопераційного гіпопаратиреозу [29, 35, 37, 38, 241, 258, 259].

Профілактична дисекція центральних лімфовузлів важлива також для визначення обсягу радіойодного лікування, оскільки невизначеність статусу лімфовузлів робить ад'ювантну терапію менш зрозумілою. Завдяки профілактичній лімфодисекції центрального компартменту доза радіойоду змінюється приблизно в 30-50 % пацієнтів, особливо за маленьких пухлин, оскільки пацієнти без метастатичних лімфовузлів після центральної лімфодисекції шиї можуть безпечно отримувати менші дози ^{131}I або не отримувати його взагалі [29, 260, 261, 262, 263]. Наголошують, що планова центральна лімфатична дисекція може бути чудовим інструментом для відбору пацієнтів для ад'ювантного лікування радіойодом [36].

Недоліками виконання лімфодисекції вважають дещо триваліший час операції та госпіталізації, а також додаткові фінансові витрати [29]. Проте, за тиреоїдектомії та профілактичної центральної лімфодисекції у пацієнтів з ПК ЩЗ категорії N0 відзначили значно нижчу частоту інфікування рани та відсутність будь-якої суттєвої різниці у частоті виникнення гематом чи обсягу кровотечі порівняно з однією тиреоїдектомією [253].

Прибічники компромісних рішень наголошують, якщо для індивідуального адекватного лікування важливо збалансувати шкоду та користь профілактичної лімфодисекції центрального компартменту, то для зменшення обсягу операції та пов'язаних з нею ускладнень і покращення післяопераційного відновлення пацієнтів виконувати її у пацієнтів з ПК ЩЗ низького ризику не доцільно. А ось у пацієнтів високого ризику впровадження профілактичної дисекції сприяє ефективному радикальному лікуванню [60, 264]. Оскільки за даними різних дослідників, наявність прихованих метастатичних лімфовузлів незалежно пов'язана з низкою клінічних та/або морфологічних характеристик (див. розділ 1.1), то використання індивідуальних прогностичних номограм для оцінки стану центральних лімфатичних вузлів може бути критично корисним для вирішення питання про виконання лімфодисекції одночасно з тиреоїдектомією в кожному конкретному випадку [60]. Персоніфіковане виконання лімфодисекціїї одночасно з тиреоїдектомією вважають можливим у пацієнтів із ПК категорії N0 розміром 4 см і більше та/або з інтраопераційними макроскопічними ознаками інвазії перитиреоїдної тканини [265, 266], а також з генетичними (особливо синергічними) мутаціями високого ризику, такими як *BRAF*^{V600E} і *TERT* [84].

Як безпечніше альтернативне лікування для окремих пацієнтів запропоновано виконувати іпсилатеральну центральну лімфодисекцію замість двобічної. При порівнянні частоти ускладнень встановлено, що іпсилатеральна дисекція пов'язана зі збільшенням частоти транзиторного гіпопаратиреозу, а двобічна – транзиторного та постійного [256]. Проте, за іншими даними, частота післяопераційних ускладнень за профілактичної іпсилатеральної чи двобічної лімфодисекції не відрізнялася [27, 36]. Деякі автори вважають, що за пухлин розміром понад 1 см виконання іпсилатеральної центральної лімфодисекції недостатньо [240].

Розбіжності щодо необхідності лімфодисекції центрального компартменту шиї зафіксовані в рекомендаціях тиреоїдних асоціацій різних країн і проявляються у практиці виконання хірургічного втручання на ЩЗ різного обсягу в різних медичних центрах. Так, в рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA) зазначено, що лімфодисекція не показана для неінвазивного лікування маргінальної ПК категорії N0 (T1-T2) [39]. Рішення Європейського товариства ендокринних хірургів (European Society of Endocrine – це те, що профілактична лімфодисекція центрального відділу шиї підходить для пацієнтів, віком 45 років і старших або 15 років і молодших, чоловічої статі та хворих з двобічними й мультифокальними пухлинами [40]. Натомість в Японській асоціації ендокринних хірургів (Japan Association of Endocrine Surgeons) та Японському товаристві хірургії ЩЗ (Japanese Society of Thyroid Surgery) ще 10 років тому профілактична дисекція лімфовузлів центрального компартменту була визнана як хірургічна стратегія для лікування пацієнтів з ПК категорії N0 [41]. У Японських рекомендаціях визнають переваги лімфодисекції щодо запобігання необхідності повторних операцій з приводу рецидиву в центральному відділі, що має ризик повторного пошкодження гортанного нерва та постійного гіпопаратиреозу. Термін безрецидивного виживання хворих з пухлиною N0, яким поряд з тиреоїдектомією виконували центральну лімфодисекцію, склав через 10 років після операції 99,1 %, через 20 років – 98,2 % [267]. У рекомендаціях відмічено, що для лімфодисекції не потрібний ні більший хірургічний доступ, ні суттєво більша тривалість операції.

Консенсусна заява експертів щодо діагностики та лікування мікроПК ЩЗ, редагована китайськими вченими, рекомендує обов’язкове профілактичне видалення лімфовузлів центрального компартменту за ПК категорії N0 (рекомендація №17 настанови безпосередньо вказує, що пацієнтам з карциномами T1N0 рекомендована профілактична центральна лімфатична дисекція). Рейтинг цієї рекомендації – B, тобто вона базується на вірогідних доказах того, що таке втручання може покращити результати лікування [43].

Відповідно до цього, в деяких хірургічних центрах, до наприкладу, в Центральному госпіталі Тайваню (Department of General Surgery, Shandong Guoxin Healthcare Group Xinwen Center Hospital, Taian) або в госпіталі міста Кума (Department of Surgery, Kuma Hospital, Kobe, Japan) усім хворим виконують профілактичну центральну лімфодисекцію незалежно від того існує, чи ні підозра на метастази в пацієнтів з ПК категорії N0 [41, 44]. Профілактичну центральну лімфодисекцію виконують краніально до двох верхніх артерій ЩЗ та пірамідної частки, каудально до безіменної вени, латеральніше до каротидних оболонок і дорсально до превертебральної фасції.

Потрібно також зазначити, що рекомендації Асоціації китайських тиреоїдних онкологів (Chinese Association of Thyroid Oncology) та Китайської антиракової асоціації (Chinese Anti-Cancer Association) при визначенні процедури лікування раку ЩЗ звертають увагу на важливість урахування такого чинника як «історія опромінення шиї в дитинстві чи в підлітковому віці» [43], що є вельми актуальним для хворих України, яка і досі відчуває наслідки аварії на ЧАЕС. Через 30 років після аварії все ще спостерігають підвищений ризик потенційно радіогенного раку ЩЗ з більшим латентним періодом (час між аварією на ЧАЕС і діагностикою раку ЩЗ) [45, 46]. Крім того, необхідно відзначити застереження щодо зменшення обсягу хірургічного втручання в пацієнтів із ПК низького ризику та з радіаційним опроміненням в анамнезі [4], а також занепокоєння щодо можливих порушень радіаційної безпеки на атомних електростанціях в Україні через російську військову агресію [47]. Незважаючи на вже тривалий період, який минув з дати аварії, спостерігають збільшення частоти мутації $BRAF^{V600E}$ і РЙР метастазів у пацієнтів з потенційними радіогенними карциномами, хоча автори сумніваються, чи можна це прямо пов’язати з радіаційним впливом [268, 269].

Крім цього зазначають, що на основі відповідних і жвавих суперечок між різними спеціалістами АТА, ЕТА, Європейської асоціації ядерної медицини (European Society of Endocrine Surgeons), Товариства ядерної медицини та молекулярної візуалізації (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) щодо питання використання ^{131}I при лікування високодиференційованих карцином ЩЗ був колегіально прийнятий й оприлюднений консенсусний міждисциплінарний документ-рекомендації, в якому, зокрема, наполегливо пропонують враховувати численні місцеві чинники (тобто місцеві умови, ресурси, досвід, референтні значення тощо) замість застосування “фіксованих та універсальних” критеріїв [48]. Підтримують цей висновок результати сучасного спільного дослідження вчених з Нідерландів і Німеччини. Зазначають, що “потрібно бути обережними при екстраполяції результатів і рекомендацій з однієї країни на іншу”. Основою для такого заключення стала констатація значної різниці в частоті виявлення метастазів у лімфатичних вузлах шиї хворих з високодиференційованими карциномами ЩЗ, яку реєструють у клініках цих країн [10].

Ще раз треба підкреслити важливість кваліфікації хірургів, які виконують тиреоїдектомію та лімфодисекцію шиї, оскільки при хірургії ЩЗ спостерігають чіткий зв’язок між обсягом виконання операцій і результатом хірургічного втручання щодо поширеності ускладнень. Доведено, що разом зі збільшенням кількості щорічних операцій майже лінійно знижується частота ускладнень, насамперед парезу гортанних нервів. Операції з приводу раку ЩЗ є предикторами підвищеного ризику хірургічної захворюваності, тому повинні виконуватися хірургами із кількістю втручань понад 100 операцій на рік [270].

Відповідно до критеріїв АТА відповідь на лікування пацієнтів з ПК ЩЗ оцінюється через 6-12 місяців після РЙТ і поділяється на групи: відмінна відповідь, невизначена відповідь, біохімічна неповна відповідь та структурна неповна відповідь [4]. Остання, яку спостерігають при метастатичній хворобі, що виявляють за результатами діагностичної сцинтиграфії усього тіла після введення хворим радіоізотопів йоду (^{123}I або ^{131}I), в основному, зумовлена ураженням лімфатичних вузлів центрального відділу, які при УЗД не виявляються [271]. Передбачити перед лікуванням (хірургічним та РЙТ) наявність таких прихованих метастатичних лімфовузлів, як свідчать результати досліджень з цього питання, зокрема й тих, що процитовані в огляді літератури, дуже складно, як і прогнозувати розвиток їхньої РЙР. Більшість прогностичних чинників, які досліджують, корисні вже ретроспективно після виконання тиреоїдектомії. Отже, на наш погляд, реалістичним і логічним виглядає профілактичне видалення лімфовузлів центрального компартменту шиї при викоанні тотальної тиреоїдектомії з метою запобігання рецидивів та формування прогресуючої метастатичної хвороби. Такий профілактичний підхід підтримує значна кількість дослідників, зазначаючи, що однією з найважливіших умов виконання лімфодисекції є досвід хірурга та адекватне відношення до рекомендацій і настанов компетентних фахових асоціацій.

Зважаючи на це, метою роботи є дослідження (на базі когорти хворих України) прогностичної цінності демографічних даних пацієнтів та клінічних і морфологічних характеристик ПК ЩЗ з доопераційним статусом карциноми N0 та обґрунтування проведення профілактичної дисекції лімфатичних вузлів центрального компартменту лімфовідтоку шиї одночасно з виконанням тотальної тиреоїдектомії для профілактики виникнення радіойодрезистентних пухлин та метастазів.

Результати власних досліджень цього розділу наведено в наступних публікаціях:

1. Коваленко АЄ, Остафійчук МВ. Дисекції шиї при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2021;26(3):67-78. doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.67.
2. Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Tarashchenko Yu. M. Radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporizkyy medychnyy zhurnal. 2021;23(5):670-6. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.225575.

3. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, Гулеватий СВ, Белоусова НБ. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіойодорезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3):76-88. doi: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88.

4. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Таращенко ЮМ. Хірургічне лікування радіойодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. Ендокринологія. 2022;27(2):11423. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.

5. Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31/.

6. Таращенко ЮМ, Омельчук ОВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Болгов МЮ. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інцеденталом надниркових залоз. Ендокринологія. 2023; 28(2): 167-78. doi: https://doi.org/10.31793/16801466.2023.28-2.167.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дисертаційна робота виконана в рамках фундаментальних досліджень науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (керівник – доктор медичних наук Б.Б. Гуда). Дослідження відповідає засадам Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., 2004 р., 2013 р.), Наказам МОЗ України № 690 і № 944 (2009 р.) та № 616 (2012 р.) й узгоджено із Комісією з питань біоетики Інституту (дозвіл від 12.04.2019 р., № 28/1-КЕ). Хворі на момент госпіталізації були поінформовані та дали згоду щодо можливості використання клінічної інформації для дослідницьких цілей.

2.1 Пацієнти та дизайн дослідження

Для проведення досліджень була сформована когорта пацієнтів, які були обстежені та прооперовані у хірургічному відділі Інституту в 2000-2023 рр. Ретроспективно дані про пацієнтів та характер захворювання отримані з клінічного реєстру хворих Інституту. До когорти залучені лише пацієнти з ПК, в яких на передопераційному етапі теоретично можна було передбачити можливість наявності клінічно прихованих уражених метастазами лімфовузлів, але після обстеження (включаючи УЗД та тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію, ТАПБ) не виявили жодних ознак метастазування у лімфовузли шиї (статус N0).

Критеріями відбору інформації про хворих були:

- патогістологічний діагноз – папілярна карцинома ЩЗ;

− передопераційний статус карциноми – N0 (за результатами обстеження);

− клінічні дані доступні в повному обсязі, який необхідний для статистичної обробки.

Критеріями виключення були:

− обстеження або виконання хірургічного втручання на ЩЗ в іншій клініці;

− супутня карцинома ЩЗ іншого морфологічного типу;

− злоякісна пухлина іншої локалізації в анамнезі;

− наявність дистантних метастазів ПК у післяопераційний період;

− наявність в анамнезі епізодів опромінення шиї з медичною метою;

− відсутність даних про стан хворих після операції;

− не чіткі або недостатні результати обстеження;

− дитячий вік хворих.

У когорту залучено 566 хворих, з них 476 жінок і 90 чоловіків.

Для вирішення задач дослідження були проаналізовані дані пацієнтів, які входили як до повної створеної когорти, так і окремо хворих, які склали дві її підгрупи, а саме: хворі зі статусом карциноми N0, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія без профілактичної дисекції лімфовузлів шиї центральної групи (346 пацієнтів), та хворі зі статусом карциноми N0, яким одночасно з тотальною тиреоїдектомією виконували профілактичну дисекцію зазначених лімфовузлів (220 пацієнтів). Крім того, хворі першої підгрупи були розділені ще на три окремі:

− хворі з передопераційним статусом карциноми N0, в яких під час операції та за даними післяопераційної абляції радіойодом не виявлено метастазів у лімфовузли шиї й статус пухлини N0 зберігся. Ця група нараховувала 254 хворих.

– пацієнти з передопераційним статусом пухлини N0, в яких навність метастазів виявлено за абляції радіойодом і які були успішно проліковані при РЙТ (25 пацієнтів). Пацієнти цієї групи мали РЙЧ-метастази ПК.

– хворі з передопераційним статусом пухлини N0, в яких згідно з критеріями АТА [196] в пооопераційний період у результаті РЙТ та сканування діагностовані РЙР метастази (67 пацієнтів). Видалення РЙР метастазів здійснювали при повторних хірургічних втручаннях [272].

2.2 Обсяг обстеження та лікування пацієнтів

Всім пацієнтам було проведено стандартне клінічне передопераційне обстеження (кардіограма, рентген грудної клітини, загальний аналіз крові, аналіз крові на біохімічні показники, визначення у крові рівня тиреоїдних гормонів і ТТГ, Tg, TgAb), а також УЗД шиї та цитологічне дослідження клітинного матеріалу, який отримували при проведенні ТАПБ.

УЗД, ТАПБ і цитологічну експертизу пунктату проводили висококваліфіковані спеціалісти лабораторії ультразвукової та функціональної діагностики, лабораторні дослідження – в сертифікованій клініко-діагностичній лабораторії, патогістологічні – в лабораторії морфології ендокринної системи Інституту, а також у лабораторії CSD LAB.

Усім хворим були видалені карциноми в обсязі тотальної екстрафасціальної тиреоїдектомії, яку виконували за методом ретельного капсульного розсічення.

Протокол виконання хірургічної операції передбачає: 1) за 30–40 хв парентарально призначають антибіотик широкого спектра дії в добовій дозі для профілактики інфекційних ускладнень і набряку тканин у ранньому післяопераційному періоді та нестероїдний протизапальний препарат для зменшення больового синдрому, а також набряку в ранньому післяопераційному періоді; 2) безпосередньо на операційному столі проводять маркування розтину діамантовим зеленим (Viride nitens) на рівні нижнього краю перешийка ЩЗ і здійснюють розтин шкіри до платизми. Останню перетинають за допомогою діатермічної електроексцизії. Наступні хірургічні маніпуляції виконують при використанні апарата високочастотного зварювання живих тканин (“ПатонМед”), перевагами використання якого є малотравматичність, надійність гемостазу, відсутність некрозу тканин, висока абластичність, скорочення тривалості хірургічних втручань; 3) претиреоїдні м’язи роз’єднують по серединній лінії та розводять по боках. Додатково для покращення доступу та мобілізації часток здійснюють невеликий розтин груднино-щитоподібного м’яза в поперечному напрямку; 4) виконують ревізію обох часток залози. На першому етапі видаляють пірамідальну частку ЩЗ, потім перетинають перешийок. Першою видаляють частку з пухлиною, потім – контрлатеральну частку залози. При видаленні як правої, так і лівої часток технічні моменти та прийоми майже однакові. Видалення розпочинають з мобілізації медіального краю частки ЩЗ (від трахеї), після чого частку (для збільшення огляду та полегшення мобілізації) затискають щипцями типу Мюзо або Аліса для проведення періодичної та помірної тракції; 5) поетапна мобілізація нижнього полюсу залози до візуалізації та сепарації нижньої прищитоподібної залози. Після цього проводять також поетапну мобілізацію верхнього полюсу з перев’язкою верхньої щитоподібної артерії та її гілок і візуалізацію та сепарацію верхньої прищитоподібної залози; 6) частку зміщують медіально та проводять мобілізацію її латерального краю з обов’язковою візуалізацією та виділенням зворотного гортанного нерва аж до входу останнього в гортань; 7) зворотний гортанний нерв обережно тупим шляхом опускають і відділяють від частки ЩЗ. Всі подальші маніпуляції виконують під постійним контролем зворотного гортанного нерва; 8) зв’язку Бері пересікають в останню чергу перед видаленням частки ЩЗ; 9) виконують серединну дисекцію шиї; 10) після дренування рани вакуум-аспіратором, останню пошарово ушивають вузловими швами за допомогою ниток, що розсмоктуються. Потім накладають внутрішньошкірний косметичний шов. Тривалість операції складає майже 70 хв. Дренаж видаляли за 18-20 год, косметичний шов знімали на другу добу. Набряк післяопераційної рани був мінімальний, пацієнтів, як правило, виписували на другу добу після хірургічного втручання.

Планова профілактична дисекція центрального відділу передбачала, що метастази в лімфовузлах не виявлялись ні клінічно, ні за допомогою методів візуалізації (N0).

Поділ шийних лімфатичних вузлів на рівні базується на даних Американського товариства хірургії голови та шиї [273] на основі раніше запропонованої класифікації [274]. Центральний відділ шиї обмежений зверху під'язичною кісткою, латерально – сонними артеріями, спереду – поверхневим шаром глибокої шийної фасції, а ззаду – глибоким шаром глибокої шийної фасції. Нижня межа визначається по ходу безіменної (брахіоцефальної) артерії праворуч. Центральні лімфатичні вузли шиї визначають як ті, що розташовані в області, обмеженій збоку сонною оболонкою, медіально трахеєю, зверху під'язиковою кісткою та знизу вирізкою грудини, де IV рівень [64]. Межі центрального компартменту шиї відповідали VI і VII рівню дисекції.

Профілактичну центральну лімфодисекцію виконували краніально до двох верхніх артерій ЩЗ і пірамідної частки, каудально до безіменної вени, латеральніше до каротидних оболонок й дорсально до превертебральної фасції. Центральна дисекція шиї охоплювала видалення преларингеальних лімфовузлів зверху та претрахеальних лімфовузлів до безіменної (брахіоцефальної) артерії. Також видаляли паратрахеальні лімфовузли вниз від перстневидного хряща до безіменної артерії праворуч та ліворуч до осьової площини, де безіменна артерія перетинає трахею [275].

Поворотні гортанні нерви мобілізували атравматичним способом. Під час центральної шийної дисекції (по можливості) зберігали прищитоподібні залози (особливо верхні) із неушкодженою судинною ніжкою. Нижні прищитоподібні залози зазнають вищого ризику пошкодження на відміну від верхніх, які легше зберегти навіть при великій дисекції через їхнє стабільне розташування. Верхню прищитоподібну залозу зберігали in situ разом із її первинним кровопостачанням від верхньої гілки нижньої паращитоподібної артерії. Якщо прищитоподібна залоза виглядала нежиттєздатною та тьмяною, здійснювали її автотрансплантацію (після подрібнення на невеликі 12-міліметрові шматочки) в іпсилатеральний грудинно-ключично-соскоподібний м’яз. Зразки паратрахеальної тканини досліджували на наявність паратиреоїдної тканини, яка трансплантується. Іноді виникала необхідність видалення паратрахеальних лімфовузлів, розташованих праворуч від сонної артерії, а також від нижньої щитоподібної артерії та зворотного гортанного нерва. Ширша паратрахеальна дисекція з одного боку – це менш агресивна операція, яка дозволяє уникнути ларингеальної травми та паратиреоїдної недостатності.

Кількість лімфоузлів у центральному компартменті шиї коливається від 3 до 30. В середньому при центральній дисекції видаляли 5-8 лімфовузлів (мінімально – 1, максимально – 29).

Усі хірургічні процедури виконували спеціалісти хірургічного відділу Інституту (включаючи автора) з великим досвідом виконання операцій на ЩЗ (понад 100 операцій на рік кожен).

Пооперaційну абляцію радіойодом та (за показаннями) курс РЙТ пацієнти отримували в спеціалізованому відділенні радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами (який входить до складу Інституту) за загальноприйнятим Європейським протоколом [276] з деякими змінами [277].

Подальше лікування включало пригнічення рівня ТТГ внаслідок прийому тиреоїдних гормонів відповідно до індивідуальної відповіді.

Згідно з рекомендаціями АТА [4], відповідь на початкове лікування оцінювали через 6-12 місяців за допомогою визначення базального рівня у крові Tg і УЗД шиї. Післяопераційний нагляд передбачав (раз на два роки впродовж перших п’яти років і щорічно через 5 років) фізичне обстеження, УЗД шиї, КТ грудної клітини або рентгенографію (за показаннями).

2.3 Чинники, що аналізували, та статистична обробка даних

При аналізі враховували такі ознаки: вік і стать пацієнтів, розмір пухлини, її мультифокальність та інвазійність, кількість, розмір та локалізацію метастазів, а також супутні зміни в тканині ЩЗ. Інформація про вік хворого на момент встановлення діагнозу, його стать, анамнез та місце проживання, а також стадії й характер лікування була отримана з медичної документації. Розмір і характеристику карцином, кількість, розмір та локалізацію метастазів, а також супутні зміни в тканині ЩЗ – з протоколів операцій та патогістологічних заключень.

Наявність двох і більше пухлинних вогнищ ПК незалежно від локалізації (однобічна чи двобічна) визначали як мультифокальність. За ступенем інвазії на основі результатів патогістологічних досліджень виділяли окремо капсульну, інтра- чи екстратиреоїдну. ХАІТ був підтверджений наявністю лімфоцитарних інфільтратів у ЩЗ та результатами лабораторних досліджень рівня антитіл до ТРО та/або TgAb у крові пацієнтів.

Стадія захворювання класифікована згідно з системою визначення стадії Американського об’єднаного комітету з раку (8 видання) [257].

Для хворих, яким була виконана профілактична дисекція лімфовузлів центрального компартменту шиї, розраховували середню кількість метастатичних лімфовузлів і відношення між метастатичними (М) та всіма видаленими (В) лімфовузлами (М/В).

Фіксували частоту ускладнень (пошкодження зворотного гортанного нерва, транзиторна гіпокальціємія, кровотеча), а також кількість повторних операцій з видалення метастазів у разі пооопераційних рецидивів.

Розрахунок кількості балів за системою прогнозування MACIS проведено згідно зі встановленим протоколом [278]. В системі використовується 5 характеристик: наявність віддалених метастазів, вік, радикальність хірургічного лікування, інвазивний ріст пухлини за межі щитоподібної залози та розмір пухлини (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, Size). Враховували, що кількість балів для пацієнта, віком до 39 років складала 3,1; якщо вік хворого дорівнював або був вищим за 40 років, то вік множили на 0,08. До цього числа добавляли результат множення розміру пухлини на коефіцієнт 0,3, а також по одному балу за умов неповної резекції щитоподібної залози та за інтратиреоїдної інвазії. В разі наявності віддалених метастазів до отриманої величини додавали ще 3 бали.

Статистичну обробку даних для категоріальних змінних проводили за використання критерію узгодженості розподілів $\chi 2$ Пірсона (P_{χ}), а для безперервних змінних застосовували незалежний t-тест (критерій Стьюдента, P_t). Безперервні змінні виражали як середнє значення ± стандартне відхилення (M±m), а категорійні змінні – як кількість випадків (хворих) і відсотки (до загальної кількості хворих у відповідній групі (n (%)).

Статистичні розрахунки виконані при використанні пакету комп’ютерних програм «Statistica 12 by StatSoft, Inc.». Критичний рівень значимості приймали за 0,05.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТИ ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

До створеної когорти з 566 хворих залучено 476 пацієнтів жіночої статі (84,1 %) та 90 пацієнтів чоловічої (15,9 %). Співвідношення жінки : чоловіки склало 5,3:1. Це співвідношення дещо більше, ніж зазвичай реєструють для пацієнтів з ПК, що може бути пов’язано з особливістю когорти, яка відповідає основній меті роботи, а саме: у когорту включені хворі, в яких відсутні на передопераційному етапі діагностичні докази наявності метастазів у лімфовузлах шиї.

Середній вік хворих і середній розмір карцином не відрізнялися серед груп хворих різної статі (табл. 3.1).

Не відрізняється також між цими групами середня кількість балів, що характеризує прогноз хвороби, термін пооопераційного нагляду та частота пооопераційних рецидивів. Щодо групи ризику, то пацієнтів чоловічої статі частіше відносили до другої та третьої груп (60,0 % і 45,6 % відповідно чоловіки і жінки, $P_{\chi 2} = 0{,}012$).

Аналіз частоти пухлин з різними характеристиками в пацієнтів з ПК ЩЗ категорії N0 свідчить, що у хворих чоловіків частіше реєструють пухлини з екстратиреоїдною інвазією, а в хворих жінок – супутній ХАІТ (табл. 3.2).

Відомо, що в хворих чоловіків ПК ЩЗ має агресивніший характер і більша кількість хворих чоловіків з другою та третьою групою ризику, а також з карциномами з екстратиреоїдною інвазією відповідає значнішій їхній частці серед пацієнтів з ПК категорії Т4а та хворих з метастазуючими ПК (табл. 3.3).

Зважаючи на значне підвищення захворюваності на папілярний рак ЩЗ

Таблиця 3.1

Клінічні характеристики пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози, дані яких проаналізовані в роботі

Параметри	Усі хворі (n=566)	Жінки (n=476)	Чоловіки (n=90)
M±m			
Вік, роки	47,5±0,58	47,7±0,63	46,7±1,41
Розмір пухлини, мм	15,1±0,43	14,9±0,46	16,1±1,18
MACIS, бали	4,54±0,04	4,53±0,04	4,59±0,09
Термін спостереження, роки	4,39±0,17	4,21±0,16	5,37±0,63
n (%)			
Група ризику: перша	295 (52,1)	259 (54,4)	36 (40,0) *
друга	213 (37,6)	173 (36,3)	40 (44,5)
третя	58 (10,3)	44 (9,3)	14 (15,5)
Післяопераційні рецидиви	67 (11,8)	51 (10,7)	16 (17,8)

Примітка.
* – різниця між даними групи жінок вірогідна ($P_{\chi2}$<0,01).

Таблиця 3.2

Кількість і відсотковий розподіл кількості пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози з різними характеристиками, n (%)

Параметри	Усі хворі (n=566)	Жінки (n=476)	Чоловіки (n=90)
Мультифокальність	147 (26,0)	126 (26,5)	21 (23,3)
Інвазія в капсулу пухлини	391 (69,1)	327 (68,7)	64 (71,1)
Інтратиреоїдна інвазія	254 (44,9)	209 (43,9)	45 (50,0)
Екстратиреоїдна інвазія	62 (11,0)	46 (9,7)	16 (17,7) *
Хронічний тиреоїдит	222 (39,2)	205 (43,1)	17 (18,9) *

Примітка. * – різниця між даними групи жінок вірогідна ($P_{\chi2}$<0,01).

після аварії на ЧАЕС серед дітей і дискусію про можливий агресивний характер (чи ні?) потенційно радіогенних карцином навіть по десятилітті після аварії, було проаналізовано частоту ПК з різними характеристиками в групі пацієнтів, які були дітьми на момент аварії (від 0 до 18 років) і мешкали на територіях, що були забруднені радіоактивними елементами (Київська, Чернігівська, Житомирька, Рівненська, Черкаська області та м. Київ). У когорті таких

Таблиця 3.3

Кількість і відсотковий розподіл кількості хворих різної статі з папілярною карциномою щитоподібної залози в залежності від категорії пухлини TNM, n (%)

Категорія	Усі хворі (n=566)	Жінки (n=476)	Чоловіки (n=90)
T1a	232 (41,0)	203 (42,6)	29 (32,2)
T1b	185 (32,7)	151 (31,7)	34 (37,8)
T2	73 (12,9)	63 (13,3)	10 (11,1)
T3a	22 (3,9)	19 (4,0)	3 (3,3)
T3b	39 (6,9)	30 (6,3)	9 (10,0)
T4	15 (2,7)	10 (2,1)	5 (5,6) *
N1a	105 (18,6)	85 (17,8)	20 (22,2)
N1b	37 (6,5)	29 (6,1)	8 (8,9)
N1ab	37 (6,5)	26 (5,5)	11 (12,2) *

Примітка.
* – різниця між даними групи жінок вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,01).

пацієнтів виявилося 121. Порівняння частоти основних характеристик ПК у цих хворих та хворих, які були дорослими на той час або народилися вже після аварії, засвідчило відсутність суттєвої різниці між цими групами (табл. 3.4, 3.5). Не відрізнявся також і розмір карцином (15,9±1,04 мм і 14,9±0,26 мм у тих, хто

Таблиця 3.4

Кількість і відсотковий розподіл кількості хворих, які склали групи вікового та регіонального ризику щодо впливу наслідків аварії на ЧАЕС й групу порівняння залежно від характеристик папілярної карциноми, n (%)

Показники	Група ризику (n=121)	Група порівняння (n=445)
Мультифокальність	33 (27,3)	114 (25,6)
Інвазія в капсулу пухлини	88 (72,7)	303 (68,1)
Інтратиреоїдна інвазія	60 (49,6)	194 (43,6)
Екстратиреоїдна інвазія	16 (13,2)	46 (10,3)
Хронічний автоімунний тиреоїдит	49 (40,5)	143 (32,1)

Таблиця 3.5

Кількість і відсотковий розподіл кількості хворих, які складали групу вікового та регіонального ризику щодо впливу наслідків аварії на ЧАЕС і в

групу порівняння в залежності від характеристик папілярної карциноми, n (%)

Категорія	Група ризику (n=121)	Група порівняння (n=445)
T1a	45 (37,2)	187 (42,0)
T1b	42 (34,7)	143 (32,1)
T2	13 (10,7)	60 (13,5)
T3a	8 (6,6)	14 (3,1)
T3b	11 (9,1)	28 (6,3)
T4	2 (1,7)	13 (2,9)
N1a	24 (19,8)	81 (18,2)
N1b	8 (6,6)	29 (6,5)

N1ab	10 (8,3)	27 (6,1)

був дитиною під час аварії на ЧАЕС, і в дорослих відповідно P>0,1). Це дозволяє приєднатися до думки, яка висловлена іншими дослідниками, що опромінення з часом не асоціюється з більш вираженими інвазійними властивостями та/або агресивнішою поведінкою карцином і що «радіаційна історія» може не бути ключовим чинником для визначення особливої лікувальної стратегії для таких пацієнтів [268]. Раніше ми зробили подібні висновки [279]. Отже залучення таких хворих до когорти не може вплинути на результати аналізу.

Для вирішення завдання дослідження щодо з'ясування доцільності виконання профілактичної дисекції лімфатичних вузлів центрального компартменту лімфовідтоку шиї створена когорта була розподілена на дві групи: хворі, яким було виконано тільки тотальну тиреоїдектомію (346 пацієнтів), та хворі, яким одночасно з видаленням карциноми виконували профілактичну лімфодисекцію центрального колектору лімфовідтоку (220 пацієнтів). Вік хворих і розмір карцином між цими групами не відрізнявся (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Вік хворих і розмір папілярної карциноми щитоподібної залози в пацієнтів, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія без або з центральною лімфодисекцією (M±m)

Параметри	Тиреоїдектомія (n=346)	Тиреоїдектомія +лімфодисекція (n=220)
Вік, роки	49,7±0,75	48,0±0,87
Розмір пухлини, мм	15,6±0,58	14,3±0,62

Водночас група хворих, яким була виконана профілактична лімфодисекція відрізнялася від групи без лімфодисекції за співвідношенням жінки : чоловіки (8,6:1; кількість хворих жінок – 197, чоловіків – 23), тоді як у групі хворих без лімфодисекції співвідношення жінки : чоловіки склало 4,2:1 (279 жінок і 67 чоловіків), тобто частка чоловіків у групі з лімфодисекцією була удвічі меншою порівняно з такою серед хворих, яким виконували лише тотальну тиреоїдектомію.

Раніше було встановлено, що частота інвазійних ПК ЩЗ вища у хворих чоловічої статі [280]. У загальній групі екстратиреоїдна інвазія також частіше була зафіксована у хворих чоловіків (табл. 3.1). Саме через переважання жінок у групі пацієнтів, яким виконували профілактичну лімфодисекцію, частота інвазійних карцином у хворих цієї групи менша, ніж у хворих з групи, де лімфодисекцію не виконували, а відсоток чоловіків був вищим (табл. 3.7). З цієї ж причини серед пацієнтів, яким виконували лімфодисекцію, частіше

Таблиця 3.7

Кількість і відсотковий розподіл хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози, яким було виконано тотальну тиреоїдектомію без або з центральною лімфодисекцією, залежно від їхніх характеристик, n (%)

Показники	Тиреоїдектомія (n=346)	Тиреоїдектомія +лімфодисекція (n=220)
Мультифокальність	86 (24,9)	61 (27,7)
Інвазія в капсулу пухлини	257 (74,3)	134 (60,9) *
Інтратиреоїдна інвазія	191(55,2)	63 (28,6) *
Екстратиреоїдна інвазія	51 (14,7)	11 (5,0) *
Хронічний автоімунний тиреоїдит	123 (35,5)	205 (43,1) *

Примітка.
* – різниця вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,01).

діагностували ХАІТ (табл. 3.2 і 3.7). Вища частота інвазійних ПК у групі, де виконували тільки тиреоїдектомію, відповідає вищій частоті пухлин категорії Т4 (табл. 3.8). Водночас у групі пацієнтів з лімфодисекцією пухлини

Таблиця 3.8

Кількість і відсотковий розподіл пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози та різним обсягом операції, залежно від категорії пухлини TNM, n (%)

Категорія	Тиреоїдектомія (n=346)	Тиреоїдектомія +лімфодисекція (n=220)
T1a	134 (38,7)	98 (44,5)
T1b	107 (30,9)	78 (35,4)
T2	44 (12,7)	29 (13,2)
T3a	15 (4,3)	7 (3,2)
T3b	32 (9,2)	7 (3,2)
T4	13 (4,0)	1 (0,5) *
N1a	44 (12,7)	61 (27,7) *
N1b	24 (6,9)	13 (6,0)
N1ab	22 (6,4)	15 (6,8)

Примітка:

* – різниця вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,01).

частіше були метастатичними і локалізацію метастазів частіше реєстрували саме в центральному компартменті шиї. Припускаємо, що більша частота лімфовузлів центрального компартменту, уражених метастазами (N1a), пов’язана з профілактичним їхнім видаленням саме з центрального відділу шиї (що підтверджено при патогістологічних дослідженнях), тоді як приховані лімфовузли з метастазами за виконання лише тиреоїдектомії не були виявлені, що могло бути причиною виникнення рецидивів у післяопераційному періоді.

Отже, виконаний аналіз основних характеристик карцином і параметрів захворювання, частоти їх у групах хворих, яким виконували лише тиреоїдектомію або тиреоїдектомію з профілактичною лімфодисекцією свідчить про схожість цих груп і дозволяє порівнювати результати хірургічного лікування пацієнтів з цих груп, що є основною метою дослідження. Деякі відмінності, які зазначені вище, пов'язані виключно з різним гендерним складом цих груп, що не є критичним для аналізу.

Представлений матеріал опублікований у статті:

Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31/.

РОЗДІЛ 4
ЧИННИКИ РИЗИКУ МЕТАСТАЗУВАННЯ ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ДО ЛІМФОВУЗЛІВ ШИЇ

Метастазування ПК асоціюється з несприятливим онкологічним результатом – збільшенням тяжкості перебігу хвороби, необхідністю ширшого обсягу хірургічного втручання та зменшенням терміну виживання пацієнтів [13, 50, 51]. Наявність метастазів у лімфатичних вузлах шиї розглядають також як показник прогресування захворювання, що пов'язано з певними агресивними характеристиками пухлин. Зокрема, однією з можливих причин утворення віддалених метастазів, виникнення рецидивів хвороби та ускладнення лікування хворих вважають метастазування ПК до лімфовузлів центрального компартменту шиї (VI-VII рівень), за якого може в подальшому відбуватися поступове поширення процесу до латеральних лімфовузлів (II, III і IV рівнів) [4, 12, 13, 14, 15].

Наразі немає чіткого розуміння оцінки перед операцією ризику наявності метастазів у центральних лімфовузлах і визначення можливих прогностичних чинників щодо виникнення післяопераційних рецидивів у разі відсутності в хворого ознак метастазування (за результатами передопераційного фізикального та сонографічного обстеження), що важливо для вибору плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції [18]. В якості прогностичних чинників вивчають стать, вік пацієнтів, діаметр пухлини, наявність таких її характеристик як інвазійність, мультифокальність, ступінь мікрокальцифікації, наявність супутнього автоімунного тиреоїдиту та деякі інші [60]. Саме тому, важливість більшості з них проаналізовані у цій роботі.

Як видно з даних, що наведені у таблиці (табл. 4.1), частота метастазування ПК до лімфовузлів шиї чоловіків у 1,5 разів вища порівняно з такою у жінок. Найсуттєвіше (у 2,2 разів) це стосується частоти широкого метастазування як до лімфовузлів VI або VII зон лімфовідтоку (претрахеальні, паратрахеальні або

Таблиця 4.1

Кількість і відсотковий розподіл хворих з метастатичною папілярною карциномою щитоподібної залози залежно від статі, n (%)

Категорія	Жінки (n=476)	Чоловіки (n=90)
N1a-N1ab	140 (29,4)	39 (43,3) *
N1a	85 (17,9)	20 (22,2)
N1b	29 (6,1)	8 (8,9)
N1ab	26 (5,5)	11 (12,2) *

Примітка.
* – різниця щодо даних у жінок вірогідна ($P_{\chi2}$<0,01).

преларингеальні/Delphian, верхні медіастинальні), так і бічних лімфатичних вузлів шиї (зони I, II, III, IV або V, ретрофарінгеальні лімфатичні вузли), що класифікується як категорія пухлини N1ab. Щодо частоти метастазування тільки до лімфовузлів центрального компартменту (категорія пухлини N1a), то різниця між жінками та чоловіками невелика. Отже, дійсно, чоловічу стать можна вважати прогностичним чинником щодо можливого широкого метастазування ПК.

Результати аналізу залежності метастазування ПК до лімфовузлів шиї від віку хворих, які наведені в таблиці 4.2, свідчать, що ризик виникнення метастазів різко знижується у хворих, віком 31-40 років також за рахунок зменшення його за пухлин категорії N1ab. У подальшому зі збільшенням віку хворих рівень метастазування суттєво не змінюється. Отже, вік хворих 31-40 років розглядають як віковий бар’єр високого рівня ризику метастазування карцином до шийних лімфатичних вузлів. Проте, при врахуванні одночасно обох чинників – вік і стать – отримані дані, які вказують на можливість різного впливу віку на метастазування ПК у хворих різної статі. І якщо для жінок віковий бар’єр високого ризику метастазування 31-40 років підтверджується і в подальшому частота метастазів продовжує несуттєво зменшуватися з віком (рис. 4.1), то для чоловіків він, напевно, вищий (рис. 4.2). Але, незважаючи на тенденцію постійного зниження частоти метастазування ПК до лімфовузлів шиї (від 75 % у молодих хворих до 16 % у чоловіків старшого віку), підтвердити віковий бар’єр у віці понад 60 років завадила невелика кількість у когорті пацієнтів чоловічої статі (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Кількість і відсотковий розподіл хворих з метастатичною папілярною карциномою щитоподібної залози залежно від віку, n (%)

Вік, роки	Категорія N	n	Усі хворі (n=566)	n	Жінки (n=476)	n	Чоловіки (n=90)
до 20	N1a-N1ab	16	10 (62,5)	12	7 (58,3)	4	3 (75,0)
	N1a		7 (43,8)		6 (50,0)		1 (25,0)
	N1b		1 (6,3)		1 (8,3)		0 (0,0)
	N1ab		2 (12,5)		0 (0,0)		2 (50,0) #
21-30	N1a-N1ab	51	28 (54,9)	44	24 (54,6)	7	4 (57,2)
	N1a		14 (27,5)		12 (27,3)		2 (28,6)
	N1b		5 (9,8)		4 (9,1)		1 (14,3)
	N1ab		9 (17,6)		8 (18,2)		1 (14,3)
31-40	N1a-N1ab	111	35 (32,4) *	95	29 (28,2) *	16	7 (43,9)
	N1a		17 (15,3)		16 (16,8)		3 (18,8)
	N1b		11 (9,9)		8 (8,4)		2 (12,5)
	N1ab		8 (7,2) *		5 (4,5)		2 (12,5)
41-50	N1a-N1ab	146	48 (33,0)	122	36 (29,6)	24	12 (49,9) #
	N1a		31 (21,2)		23 (18,9)		8 (33,3)
	N1b		7 (5,0)		5 (4,1)		2 (8,3)
	N1ab		10 (6,8)		8 (6,6)		2 (8,3)
51-60	N1a-N1ab	130	33 (25,4)	103	23 (22,3)	27	11 (40,7) #
	N1a		22 (16,9)		16 (15,5)		7 (25,9)
	N1b		6 (4,6)		4 (3,9)		2 (7,4)
	N1ab		5 (3,8)		3 (2,9)		2 (7,4)
Понад 60	N1a-N1ab	112	23 (20,5)	100	21 (21,0)	12	2 (16,6)
	N1a		14 (12,5)		12 (12,0)		1 (8,3)
	N1b		7 (6,3)		7 (7,0)		0 (0,0)
	N1ab		3 (2,7)		2 (2,0)		1 (8,3)

Примітки:* – різниця щодо даних попередньої вікової групи вірогідна ($P_{\chi 2}<0,01$); # – різниця щодо даних у жінок вірогідна ($P_{\chi 2}<0,01$).

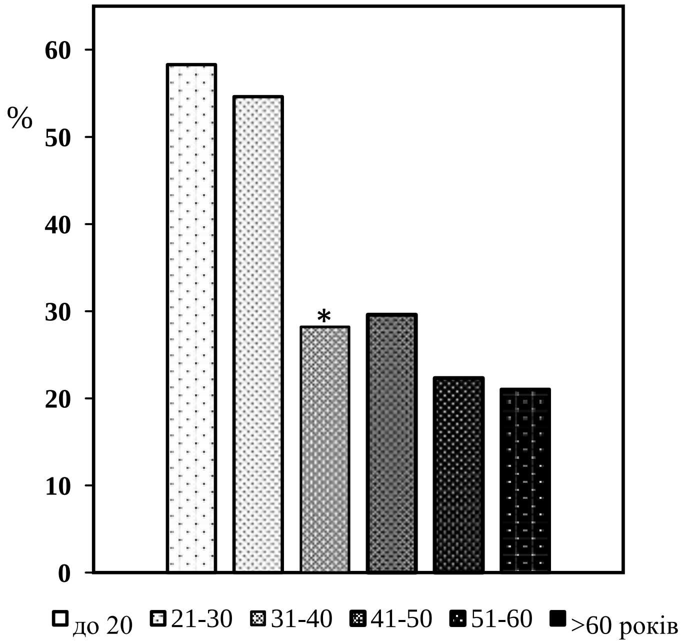

Рис. 4.1. Зміни щодо частоти метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози у жінок залежно від віку.

Примітка. * – різниця щодо попередньої групи вірогідна ($P_{\chi2}$<0,01).

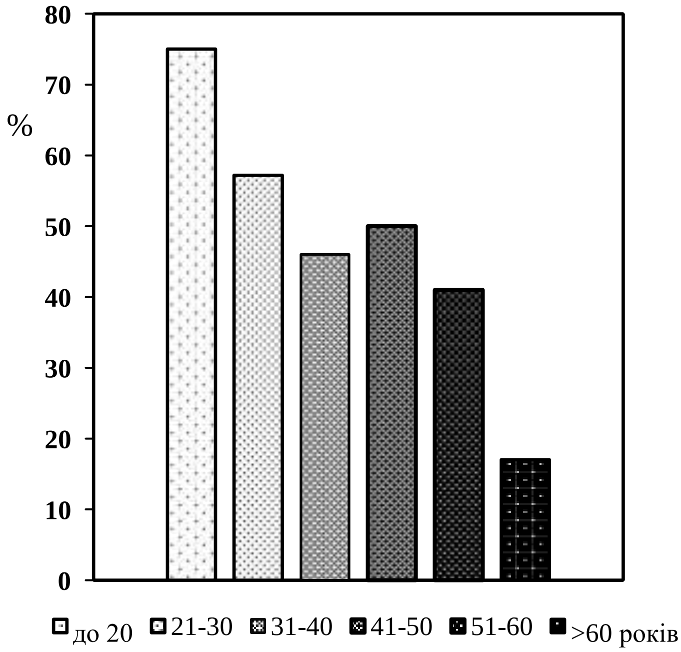

Рис. 4.2. Зміни щодо частоти метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози у чоловіків залежно від віку.

вищий рівень метастазування ПК до лімфовузлів шиї за винятком віку понад 60 років (табл. 4.2, рис. 4.2).

Оскільки загальна спрямованість змін частоти метастазів у лімфовузлах жінок і чоловіків однакова, то принципової різниці її між ними не спостерігали одночасно із загальним вищим рівнем метастазування ПК у чоловіків порівняно з жінками. Отже, у хворих чоловічої статі (незважаючи на вік) залишається.

Щодо частоти метастазів у лімфовузлах центрального компартменту, то у жінок, віком до 30 років, вона становить 32,1 %, віком 31-50 років – 18,0 % ($\chi2$ = 0,000), віком понад 50 років – 13,8 % ($\chi2$ = 0,050). Таким чином, у жінок з віком має місце чітке зниження частоти метастазування ПК до лімфовузлів VI або VII зон лімфовідтоку, тоді як у чоловіків вона з віком суттєво не змінюється (відповідно 27,2 % – 22,5 % – 20,5 %).

Ще одним з можливих прогностичних чинників вважають розмір пухлини. Порівняння частоти метастазування мікроПК та пухлин розміром понад 10 мм показало, що як у жінок, так і у чоловіків частота збільшена за пухлин розміром понад 1 см порівняно з таким за мікрокарцином (табл. 4.3). У жінок більша була частота метастазів за пухлин категорії N1b і N1ab, а у чоловіків за категорії пухлин N1ab. В останньому випадку метастазування превалювало саме у хворих чоловіків (табл. 4.3).

Важливою характеристикою для прогнозу тяжкості хвороби є інвазійність ПК. За нашими даними, інвазія пухлинних клітин у капсулу карциноми спричиняє збільшення ризику метастазування щодо такого неінвазійних пухлин (табл. 4.4). За таки умов підвищення частоти метастазування не відбувалося за ПК категорії N1b. Найсуттєвіше зростання частоти метастазування спостерігали у чоловіків (у 5 разів), у т.ч. до лімфовузлів центрального колектора (табл. 4.4). Інтратиреоїдна інвазія не впливає на подальше збільшення ризику метастазування щодо такого за капсульної інвазії. За таких обставин підвищення частоти метастазування не відбувалося за ПК категорії N1b.

Таблиця 4.3

Кількість і відсотковий розподіл хворих різної статі з метастатичною папілярною карциномою щитоподібної залози залежно від розміру пухлини, n (%)

Розмір	Категорія N	n	Усі хворі (n=566)	n	Жінки (n=476)	n	Чоловіки (n=90)
До 10 мм	N1a-N1ab	236	49 (20,8)	207	40 (19,3)	27	9 (31,0)
	N1a		37 (15,7)		31 (15,0)		6 (20,7)
	N1b		7 (3,0)		5 (2,4)		2 (6,9)
	N1ab		5 (2,1)		4 (1,9)		1 (3,4)
Понад 10 мм	N1a-N1ab	330	130 (39,4) *	269	100 (37,2) *	30	30 (49,2) *
	N1a		68 (20,6)		54 (20,1)		14 (23,0)
	N1b		30 (9,1) *		24 (8,9) *		6 (9,8)
	N1ab		32 (9,7) *		22 (8,2) *		10 (16,4) #

Примітки:
* – різниця між даними в групі «до 10 мм» вірогідна ($P_{\chi 2} < 0,001$);
# – різниця між даними відповідної групи жінок вірогідна ($P_{\chi 2} < 0,01$).

При приєднанні до інвазійного процесу позатиреоїдних тканин частота метастазування у жінок (але не у чоловіків) продовжує зростати, уражаються водночас також латеральні лімфовузли (категорії N1b).

Ще один чинник, який може вплинути на інтенсивність метастазування ПК – це мультифокальність пухлинного росту, яку навіть за мікроПК реєструють у 20-40 % пацієнтів [79, 88]. Наявність мультифокальності ПК лише дещо підвищує частоту метастазування у хворих когорти за рахунок збільшення частоти широкого метастазування (категорія пухлини N1ab) і суттєво не залежить від статі хворих (табл. 4.5). Водночас частота метастазування у чоловіків порівняно з таким у жінок вища як за моно-, так і за мультифокальних пухлин; це ще раз підтверджує, що чоловіча стать є суттєвим чинником ризику розвитку метастазів ПК, незважаючи на деякі характеристики пухлин.

Таблиця 4.4

Кількість і відсотковий розподіл хворих різної статі з папілярною карциномою щитоподібної залози за категоріями N залежно від характеристик інвазійності пухлини, n (%)

Інвазія	Категорія N	n	Усі хворі (n=566)	n	Жінки (n=476)	n	Чоловіки (n=90)
Відсутня	N1a-N1ab	176	23 (13,1)	149	19 (12,9)	27	4 (14,8)
	N1a		15 (8,5)		12 (8,1)		3 (11,1)
	N1b		7 (4,0)		6 (4,1)		1 (3,7)
	N1ab		1 (0,6)		1 (0,7)		0 (0,0)
Капсульна	N1a-N1ab	137	59 (43,1) *	119	45 (37,8) *	18	14 (77,8) *#
	N1a		37 (27,0) *		28 (23,5) *		9 (50,0) *#
	N1b		10 (7,3)		9 (7,6)		1 (5,6)
	N1ab		12 (8,8) *		8 (6,7) *		4 (22,2) *#
Інтратиреоїдна	N1a-N1ab	192	65 (33,9) *	162	52 (32,1) *	30	13 (43,3) *$
	N1a		41 (21,4) *		35 (21,6) *		6 (20,0) $
	N1b		11 (5,7)		7 (4,3)		4 (13,3)
	N1ab		13 (6,8) *		10 (6,2) *		3 (10,0)
Екстратиреоїдна	N1a-N1ab	61	31 (50,8) *$	46	23 (50,0) *$	15	8 (53,3) *
	N1a		12 (19,7) *		10 (21,8) *		2 (13,3)
	N1b		9 (14,8) *$		7 (15,2) *$		2 (13,3)
	N1ab		10 (16,4) *$		6 (13,0) *		4 (26,7) *

Примітки:

* – різниця між даними групи «інвазія відсутня» вірогідна ($P_{\chi2}$<0,01);

$ – різниця між даними попередньої відповідної групи вірогідна ($P_{\chi2}$< 0,01);

– різниця між даними відповідної групи жінок вірогідна ($P_{\chi2}$< 0,05).

Таблиця 4.5

Кількість і відсотковий розподіл хворих різної статі з папілярною карциномою щитоподібної залози за категоріями N залежно від мультифокальності пухлини, n (%)

Карциноми	Категорія N	n	Усі хворі (n=566)	n	Жінки (n=476)	n	Чоловіки (n=90)
Монофокальні	N1a-N1ab	419	124 (29,7)	350	96 (27,5)	69	28 (40,5) #
	N1a		72 (17,2)		58 (16,6)		14 (20,3)
	N1b		30 (7,2)		23 (6,6)		7 (10,1)
	N1ab		22 (5,3)		15 (4,3)		7 (10,1) #
Мультифокальні	N1a-N1ab	147	55 (37,4)	126	44 (34,9)	21	11 (52,4) #
	N1a		33 (22,4)		27 (21,4)		6 (28,6)
	N1b		7 (4,8)		6 (4,8)		1 (4,8)
	N1ab		15 (10,2) *		11 (8,7)		4 (19,0)

Примітки:

* – різниця між даними групи «монофокальні» вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,01);

– різниця між даними відповідної групи жінок вірогідна ($P_{\chi 2}$< 0,05).

Є суперечливі дані щодо ролі тиреоїдиту Хашимото в розвитку тиреоїдного раку: чи він сприяє пухлинному процесу, чи може створювати захисний бар’єр проти його поширення (у вигляді метастазів до лімфовузлів чи місцевих рецидивів) [92, 93]. За даними, що наведені у табл. 4.6, хронічний автоімунний тиреоїдит дійсно захищає від інтенсивного метастазування ПК до лімфовузлів усіх зон лімфовідтоку. Такий вплив автоімунного захворювання чітко прослідковується для жінок, проте для чоловіків подібний ефект не підтверджений статистично. Оскільки направленість змін частоти метастазування за співіснування разом з ПК автоімунного тиреоїдиту у жінок і чоловіків однакова, суттєвої різниці між даними для них не спостерігали.

Отже, виконаний аналіз частоти метастазування до лімфовузлів шиї хворих з метастатичною ПК за умов відсутності доказів щодо наявності метастазів на етапі діагностики показав, що чоловіча стать є суттєвим прогностичним

Таблиця 4.6

Кількість і відсотковий розподіл хворих різної статі з папілярною карциномою щитоподібної залози за категоріями N залежно від наявності чи відсутності хронічного автоімунного тиреоїдиту, n (%)

Групи	Категорія N	n	Усі хворі (n=566)	n	Жінки (n=476)	n	Чоловіки (n=90)
ХАІТ–	N1a-N1ab	344	135 (39,2)	271	101(37,3)	73	34 (46,6)
	N1a		75 (21,8)		58 (21,6)		17 (23,3)
	N1b		30 (8,7)		23 (8,5)		7 (9,6)
	N1ab		30 (8,7)		20 (7,4)		10 (13,7)
ХАІТ +	N1a-N1ab	122	44 (19,8) *	205	39 (19,0) *	17	5 (29,4)
	N1a		30 (13,4) *		27 (13,2) *		3 (17,6)
	N1b		7 (3,2) *		6 (2,9) *		1 (5,9)
	N1ab		7 (3,2) *		6 (2,9) *		1 (5,9)

Примітка.

* – різниця між даними групи «ХАІТ–» вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,001).

чинником. Це проявляється не тільки в підвищеній частоті виникнення метастазів (особливо за пухлин категорії N1ab), а й в різниці впливу віку на метастазування між хворими чоловіками та жінками: віковий бар’єр для яких різниться (31-40 років для жінок та значно пізніше – можливо 60 років – для чоловіків). Для жінок ця вікова межа прослідковується і для частоти метастазування карциноми до лімфовузлів центрального компартменту. Суттєвим чинником підвищеного ризику метастазування ПК як для жінок, так і чоловіків є розмір пухлини – частота метастазування до лімфовузлів збільшується (пухлини категорії N1b і N1ab). Для жінок це мабуть буде суттєвішим. За умов наявності капсульної або інтратиреоїдної інвазії пухлинних клітин частота метастазування ПК значно збільшена як до лімфовузлів центрального компартменту (VI або VII зони), так і одночасно до лімфовузлів I, II, III, IV або V зон лімфовідтоку та до ретрофарінгеальних лімфатичних вузлів.

Капсульна інвазія відчутніше підвищує ризик метастазування до лімфовузлів центрального компартменту в чоловіків порівняно з жінками, тоді як за екстратиреоїдної інвазії спостерігають деяке подальше зростання частоти метастазування до лімфовузлів у жінок, але не у чоловіків. Мультифокальність пухлини не має суттєвого значення для рівня метастазування ПК порівняно з монофокальним ураженням ЩЗ, а хронічний лімфоцитарний тиреоїдит захищає лімфатичні вузли шиї усіх зон від ризику метастазування ПК [281].

Представлений матеріал опублікований у статті:

Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31/.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ОНКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПУХЛИН З РАДІОЙОДРЕЗИСТЕНТНИМИ ТА РАДІОЙОДЧУТЛИВИМИ МЕТАСТАЗАМИ ПАПІЛЯРНИХ КАРЦИНОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Значуща різноманітність генетичних і метаболічних порушень, які спостерігають у клітинах злоякісних пухлин ЩЗ [237], часто зумовлюють виникнення аномальних характеристик їхніх метастазів, що ускладнює реалізацію терапевтичних стратегій післяопераційного ведення пацієнтів. Агресивна поведінка ПК може проявлятися післяопераційними рецидивами пухлини, зокрема метастазами як локорегіональними у лімфатичні вузли шиї, так і віддаленими, клітини яких втрачають властивість накопичувати йод. РЙР таких метастазів, стає на заваді ефективності РЙТ як цільової для більшості пацієнтів з ПК. Так як передбачити виникнення РЙР метастазів до хірургічного втручання та РЙТ складно, вивчають можливі молекулярні чинники, клінічні дані пацієнтів, а також характеристики пухлин, які могли б, хоча б частково, бути прогностичними щодо наявності чи виникнення рефрактерності метастазів до радіойоду.

Зважаючи на це, в роботі здійснено порівняльний аналіз клінічних даних пацієнтів трьох підгруп – пацієнти з неметастазуючими карциномами, пацієнти з ПК і РЙЧ метастазами, пацієнти з ПК і РЙР метастазами (розділ 2), які сформовані на основі загальної когорти хворих. Пацієнтам когорти (346 пацієнтів) була виконана тотальна тиреоїдектомія, післяопераційна абляція радіойодом та курс (за показаннями) РЙТ.

Серед 346 пацієнтів, в яких перед операцією не було інформації про метастазування ПК (статус N0), після операції метастази були виявлені у 92 хворих (26,6 %). Відсоток пацієнтів жіночої статі з метастазами становив 23,7

(66/279), чоловіків – 38,8 (26/67, $P_{\chi2}$=0,011). Це цілком відповідає даним, що в чоловіків частіше виникають рецидиви хвороби у вигляді метастазів до лімфовузлів. Щодо частоти РЙР метастазів, то їхня частота для жінок – 18,2 % (51/279) і чоловіків – 23,8% (16/67) суттєво не відрізнялася ($P_{\chi2}$=0,297).

Вік пацієнтів з першої групи був дещо вищим, ніж з другої чи третьої груп (табл. 5.1). Це свідчить, що в пацієнтів молодшого віку частіше виникають метастази (це справедливо для жінок і відповідає даним представленим раніше, розділ 4), але не доводить, що ці метастази частіше можуть бути РЙР. Суттєвої гендерної різниці не відзначили.

Таблиця 5.1

Вік хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози трьох підгруп когорти на момент операції, M±m, роки

Групи	Перша група	Друга група	Третя група
Усі хворі n	50,5±0,80 254	43,2±2,71* 25	44,3±1,84 * 67
Жінки n	50,4±0,90 213	39,6±3,41* 15	45,7±1,92 * 51
Чоловіки n	50,9±2,00 41	48,5±4,20 10	39,9±3,65 * 16

Примітка.

* – різниця між даними першої групи хворих вірогідна (P_t<0,05).

Розмір карцином у хворих перших двох груп суттєво не відрізнявся, тоді як у пацієнтів з РЙР метастазами він був вищим (табл. 5.2). Тенденцію щодо більшого розміру пухлин, метастази яких є РЙР, чітко спостерігали для жінок, вона не була суттєвою для чоловіків, бо розмір пухлин у них був вже вищим при карциномах з РЙЧ метастазами.

Аналіз розподілу хворих з ПК та з РЙЧ і РЙР метастазами за категорією пухлини Т показав, що відсоток пацієнтів з ПК категорій T1a-T4a з РЙЧ

Таблиця 5.2

Розмір карцином у хворих трьох підгруп когорти, M±m, мм

Групи	Перша група	Друга група	Третя група
Усі хворі n	13,9±0,59 254	16,2±2,21 25	21,7±1,59 *# 67
Жінки n	13,9±0,67 213	13,1±1,40 15	21,2±1,74 *# 51
Чоловіки n	13,8±1,14 41	21,0±5,20 10	23,4±3,78 * 16

Примітки:

* – різниця між даними першої групи хворих вірогідна (P_t<0,05);

– різниця між даними другої групи хворих вірогідна (P_t<0,05).

Таблиця 5.3

Кількість та відсоток хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози категорії Т1-Т4, n (%)

Категорія	Перша група (n=254)	Друга група (n=25)	Третя група (n=67)
T1a	118 (46,5)	8 (32,0)	8 (11,9) *
T1b	73 (28,7)	8 (32,0)	23 (35,8)
T2	27 (10,6)	2 (8,0)	18 (25,4) *
T3a	7 (2,8)	2 (8,0)	6 (9,0)
T3b	23 (9,1)	4 (16,0)	5 (7,5)
T4a	6 (2,4)	1 (4,0)	6 (9,0)
T4b	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)

Примітка. * – різниця між даними другої групи хворих вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,05).

метастазами не відрізняється від такого за карцином, які не метастазують (перша група) (табл. 5.3). Водночас частка пухлин категорії T1a з РЙР метастазами нижча порівняно з такою хворих з РЙЧ метастазами, що зважаючи на критерії кваліфікації у системі TNM, цілком співпадає з різницею у частоті мікрокарцином у цих групах – 40,0 % (10/25) і 11,9 % (8/67) відповідно. Не спостерігали різниці між групами у частоті пухлин категорії T1b, а відсоток пацієнтів з карциномами категорії T2 і РЙР метастазами перевищував такий пацієнтів з РЙЧ метастазами. Різниця у розподілі хворих з ПК категорій T3-T4 між групами пацієнтів з РЙЧ і РЙР метастазами відсутня (28,0 % (7/25) і 26,9 %(18/67) відповідно, $P_{\chi 2}$=0,913), хоча відсоток їх все ж більший, ніж у групі пацієнтів з ПК без метастазів – 14,4 % (36/254), $P_{\chi 2}$=0,012.

Розподіл кількості пацієнтів різної статі з ПК за категорією пухлини Т засвідчив, що він як у жінок, так і в чоловіків має характер, що аналогічний описаному вище, і, отже, суттєвих гендерних відмінностей не встановлено (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Кількість та відсоток хворих різної статі з папілярною карциномою щитоподібної залози категорії T1-T4, n (%)

Категорія	Жінки		Чоловіки	
	друга група (n=15)	третя група (n=51)	друга група (n=10)	третя група (n=16)
T1a	5 (33,3)	7 (13,7)	3 (30,0)	1 (6,3)
T1b	6 (40,0)	17 (33,3)	2 (20,0)	6 (37,5)
T2	1 (6,7)	14 (27,5)	1 (10,0)	4 (25,0)
T3a	0 (0,0)	5 (9,8)	2 (20,0)	1 (6,3)
T3b	3 (20,0)	3 (5,9)	1 (10,0)	2 (12,5)
T4a	0 (0,0)	4 (7,8)	1 (10,0)	2 (12,5)
T4b	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Результати аналізу розподілу кількості пацієнтів з ПК залежно від категорії N надано в табл. 5.5. Частота пухлин категорії N1a зменшена, а категорії N1ab збільшена в групі пацієнтів з РЙР метастазами порівняно з групою пацієнтів з РЙЧ. Аналогічне за характером перегрупування

Таблиця 5.5

Кількість та відсоток хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози категорії N0-N1ab, n (%)

Категорія	Друга група (n=25)	Третя група (n=67)
N1a	17 (68,0)	28 (41,8) *
N1b	6 (24,0)	19 (28,4)
N1ab	2 (8,0)	20 (29,9) *

Примітка.

* – різниця між даними для другої групи вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,05).

пацієнтів з пухлинами різної категорії N спостерігали окремо в групах жінок і чоловіків без гендерної різниці (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Кількість та відсоток хворих різної статі з папілярною карциномою щитоподібної залози категорії N0-N1ab, n (%)

Категорія	Жінки		Чоловіки	
	друга група (n=15)	третя група (n=51)	друга група (n=10)	третя група (n=16)
N1a	11 (73,3)	24 (47,1)	6 (60,0)	4 (25,0)
N1b	3 (20,0)	14 (27,5)	3 (30,0)	5 (31,3)
N1ab	1 (6,7)	13 (25,5)	1 (10,0)	7 (43,8)

Аналіз частоти ПК з РЙР або РЙЧ метастазами залежно від такої характеристики як інвазійність пухлин показав, що серед неметастатичних карцином третина є неінвазійними, тоді як частка метастатичних неінвазійних ПК утричі менша незалежно від того, чи є їхні метастази РЙЧ чи РЙР (табл. 5.7). За інвазії пухлинних клітин у капсулу карциноми чи у тканину ЩЗ (але не за екстратиреоїдної інвазії) відсоток хворих в усіх групах вищий порівняно з таким у разі неінвазійних карцином. Вищою також є частка хворих як з РЙЧ- , так і з РЙР-метастазами порівняно з пацієнтами, в яких статус N0 зберігся і після

Таблиця 5.7

Кількість та відсоток хворих з неінвазійними чи інвазійними папілярними карциномами щитоподібної залози, n (%)

Пухлини	Перша група (n=254)	Друга група (n=25)	Третя група (n=67)
Неінвазійні	79 (31,1)	3 (12,0) *	7 (10,4) *
З інвазією у капсулу пухлини	175 (68,9) $^{\$}$	22 (88,0) *$^{\$}$	60 (89,6) *$^{\$}$
З інтратиреоїдною інвазію	129 (50,8) $^{\$}$	15 (60,0) $^{\$}$	47 (67,0) *$^{\$}$
З екстратиреоїдною інвазією	31 (12,2) $^{\$}$	5 (20,0)	15 (22,4) *

Примітки:

* – різниця між даними першої групи хворих вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,01);

$^{\$}$ – різниця між даними групи «неінвазійні» вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,01).

операції (перша група). Не відзначено різниці між даними другої та третьої груп (РЙЧ і РЙР метастази). Аналогічні дані отримані при аналізі даних окремо для груп хворих жінок і чоловіків (табл. 5.8). Отже, інвазійність ПК є вірогідним чинником виникнення метастазів до лімфовузлів шиї (розділ 4), але певно не пов’язана з виникненням їхньої рефрактерності до радіойоду.

Таблиця 5.8

Кількість та відсоток хворих різної статі з неінвазійними чи інвазійними папілярними карциномами щитоподібної залози, n (%)

Пухлини	Жінки		Чоловіки	
	друга група (n=15)	третя група (n=51)	друга група (n=10)	третя група (n=16)
Неінвазійні	2 (13,3)	5 (9,8)	1 (10,0)	2 (12,5)
з інвазією у капсулу пухлини	13 (86,7) *	46 (90,2) *	9 (90,0) *	14 (87,5) *
з інтратиреоїдною інвазію	10 (66,7) *	35 (68,6) *	5 (50,0) *	12 (75,0) *
з екстратиреоїдною інвазією	3 (20,0)	11 (21,6)	2 (20,0)	4 (25,0)

Примітка.

* – різниця між даними групи «неінвазійні» вірогідна ($P_{\chi 2}$<0,01).

Не відрізняється частота карцином з РЙЧ і РЙР метастазами залежно і від такого параметра як мультифокальність (24,0 % (6/25) і 32,8 % (22/67) відповідно ПК з РЙЧ- і РЙР-метастазами, $P_{\chi 2}$=0,412).

За наявності у хворих супутнього ХАІТ (у частини пацієнтів був гіпотиреоз) частка їх з РЙЧ-метастазами дещо нижча, ніж у хворих з карциномами категорії N0 (перша група), тоді як відсоток пацієнтів з РЙР метастазами суттєво менший як відносно першої (у 10 разів), так і другої груп (у 7 разів) (табл. 5.9). Ця тенденція чітко прослідковується також окремо для хворих жінок і чоловіків; серед останніх не було тих, хто мав ПК з РЙР метастазами та супутнім ХАІТ. Отже, за асоціації автоімунного захворювання з ПК РЙР метастази у хворих зустрічаються значно рідше.

Таблиця 5.9

Кількість та відсоток хворих з папілярними карциномами щитоподібної залози з супутнім хронічним автоімунним тиреоїдитом, n (%)

ХАІТ	Перша група	Друга група	Третя група
Усі хворі n	113 (44,5) 254	8 (32,0) 25	3 (4,5) *$ 67
Жінки n	103 (48,4) 213	5 (33,3) 15	3 (5,9) *$ 51
Чоловіки n	10 (24,4) # 41	3 (30,0) 10	0 (0,0) *$ 16

Примітки:

* – різниця між даними першої групи хворих вірогідна ($P_{\chi 2}<0,01$);

$ – різниця між даними другої групи хворих вірогідна ($P_{\chi 2}<0,02$);

– різниця між даними жінок вірогідна ($P_{\chi 2}<0,05$).

Аналіз розподілу хворих за групами ризику засвідчив, що пацієнти з ПК категорії N0 найчастіше мають I групу ризику, тоді як хворі з метастазуючими карциномами – II групу (табл. 5.10). Наявність РЙР метастазів непов'язана зі змінами розподілу пацієнтів з ПК між групами ризику.

Таблиця 5.10

Кількість та відсоток хворих з папілярними карциномами щитоподібної залози різних груп ризику, n (%)

Групи ризику	Перша група (n=254)	Друга група (n=25)	Третя група (n=67)
I	203 (80,0)	0 (0,0) *	0 (0,0) *
II	24 (9,4) $	20 (80,0) *$	51 (76,1) *$
III	27 (10,6) $	5 (20,0) $	16 (23,9) *$

Примітки:

* – різниця між даними першої групи хворих вірогідна ($P_{\chi 2}<0,01$);

$ – різниця між даними I групи ризику вірогідна ($P_{\chi 2}<0,01$).

Після встановлення факту, що метастази ПК є рефрактерними до радіойоду, лікування радіойодом припиняли і хворих повторно оперували з приводу видалення метастатичних уражень. У середньому кількість їх склала 2,13±0,07. Проте, в залежності від об'єму метастазування кількість хірургічних втручань відрізнялася (табл. 5.11). Так, частіше більше повторних операцій виконували за пухлин категорії N1ab і 1-2 операції виконували за ПК категорії N1a.

Наявність капсульної (98,2 % (55/56) і 100 % (11/11) відповідно при виконанні 1-2 і 3-5 операцій, $P_{\chi2}$=0,180), інтратиреоїдної (69,6 % (39/56) і 72,7 % (8/11), $P_{\chi2}$=0,838) чи екстратиреоїдної (19,6 % (11/56) і 36,4 % (4/11), $P_{\chi2}$=0,223) інвазії, а також мультифокальності пухлинного росту (30,4 % (17/56) і 45,5 % (5/11), $P_{\chi2}$=0,329) не мала ретроспективно суттєвого значення для виконання більшої кількості повторних операцій в зв'язку з РЙР метастазами.

Таблиця 5.11

Кількість і відсоток пацієнтів з РЙР метастазами папілярних карцином щитоподібної залози, яким була виконана різна кількість повторних операцій, n (%)

Параметри	Виконано операцій	
	1-2 (n=56)	3-5 (n=11)
N1a (n=28)	26 (46,4)	2 (18,2) *
N1b (n=19)	18 (32,1)	1 (9,1)
N1ab (n=20)	12 (21,4)	8 (72,7) *

Примітка.

* – різниця між даними групи «1-2 операції» вірогідна ($P_{\chi2}$<0,01).

У пацієнтів з РЙР метастазами ПК термін післяопераційного спостереження за хворими був утричі більшим, ніж у хворих, в яких не виявлено метастазів або у хворих, в яких метастази були успішно вилікувані за допомогою РЙТ (табл. 5.12). Незважаючи на різний клінічний стан пацієнтів та

Таблиця 5.12

Тривалість спостереження за хворими з папілярними карциномами щитоподібної залози трьох підгруп у післяопераційний період, M±m, роки

ХАІТ	Перша група	Друга група	Третя група
Усі хворі n	3,81±0,10 254	4,09±0,46 25	12,4±0,88 *# 67
Жінки n	3,80±0,11 213	4,42±0,68 15	11,8±0,87 *# 51
Чоловіки n	3,84±0,30 41	3,60±0,52 10	14,1±2,48 *# 16

Примітки.

* – різниця між даними першої групи вірогідна (P_t<0,05).

\# – різниця між даними другої групи вірогідна (P_t<0,05).

різний підхід до лікування, прогноз для всіх, проте, був позитивним, про що свідчить кількість балів, яка визначена за системою прогнозування MACIS (табл. 5.13). Для жінок зареєстровані несуттєві (щодо позитивного прогнозу) відмінності в кількості балів між групою хворих з РЙЧ і РЙР метастазами.

Отже, результати здійсненого порівняння характеристик ПК з РЙЧ і РЙР метастазами показали, що останні частіше набувають такої властивості за пухлин розміром понад 1 см (за умови відсутності інвазії пухлинних клітин поза ЩЗ) і при широкому метастазуванні ПК (категорія N1ab). Рідше такі метастази спостерігають за мікрокарцином та у разі асоціації ПК з ХАІТ. Агресивні характеристики пухлин і клінічний перебіг хвороби не можливо прямо пов’язати з прогнозом виникнення рефрактерності метастазів ПК до радіойоду [282].

Таблиця 5.13

Кількість балів за прогностичною системою MACIS для пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози трьох підгруп, M±m

ХАІТ	Перша група	Друга група	Третя група
Усі хворі n	4,71±0,06 254	4,41±0,17 25	4,68±0,12 67
Жінки n	4,68±0,06 213	4,11±0,18 * 15	4,72±0,14 # 51
Чоловіки n	4,88±0,14 41	4,85±0,29 10	4,55±0,26 16

Примітки:

* – різниця між даними першої групи вірогідна (P_t<0,05);

– різниця між даними другої групи вірогідна (P_t<0,05).

Результати власних досліджень цього розділу наведено в наступній публікації:

Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31/.

РОЗДІЛ 6
КІЛЬКІСТЬ ЛІМФОВУЗЛІВ, УРАЖЕНИХ МЕТАСТАЗАМИ ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯК МОЖЛИВИЙ ПРОГНОСТИЧНИЙ ЧИННИК

Виконаний аналіз можливих «класичних» прогностичних чинників ризику метастазування ПК ЩЗ та формування їхньої РЙР, результати якого наведені в попередніх розділах дисертаційної роботи, свідчить, що такі параметри як стать (чоловіча) і вік пацієнтів (жінки менше 30 років) частково можна розглядати перед виконанням хірургічного лікування як предиктори підвищеного ризику метастазування карциноми, статус якої при передопераційній діагностиці визначений як N0 (розділ 4). Водночас ці параметри не є чинниками ризику виникнення РЙР метастазів (розділ 5). Висновки інших дослідників щодо останнього відрізняються, не є цілком доведеними та загально визнаними (розділ).

Водночас розмір карцином, який можна попередньо визначити під час УЗД, надає важливу інформацію про ризик метастазування та частоту РЙР метастазів: за мікрокарцином частота метастазів взагалі та частота РЙР метастазів найнижча (розділ 4 і 5).

Інформація про характеристики карцином, яку отримують після виконання патоморфологічних експертиз видаленої під час операції залози, не допомагає вірогідно прогнозувати ефективність РЙТ у зв’язку з можливою наявністю РЙР метастазів (розділ 5). Така невизначеність щодо можливої наявності прихованих метастазів у лімфовузлах центрального компартменту, які внаслідок дедиференціювання можуть ставати РЙР, потребує необхідності в пошуку нових можливих показників, завдяки яким можна буде оцінити ризик розвитку РЙР і прогнозувати ефективність радіойодного лікування.

Кількість метастатичних лімфовузлів центрального компартменту та їхня частка серед загального числа видалених (М/В) запропонована як прогностичні чинники метастазування до латеральних лімфовузлів та ризику рецидивів у пацієнтів з ПК. Зважаючи на висновок, що такий ризик значно зростає зі збільшенням кількості метастатичних лімфовузлів центрального компартменту шиї (один, два, три, 4 і більше) [69, 109, 110], а також, що величина відношення кількості метастатичних лімфовузлів до кількості усіх видалених понад 0,3 є одним з незалежних прогностичних чинників ризику латерального метастазування та виникнення рецидиву ПК [71, 112, 113, 120], проаналізували зв'язок цих показників з основними характеристиками ПК ЩЗ.

В першу чергу оцінили частоту латерального та широкого метастазування залежно від кількості видалених метастазів у центральних лімфовузлах шиї. За одного-двох, трьох та чотирьох і більше метастатичних центральних лімфовузлів відсоток карцином категорії N1b+N1ab становив 23,2 % (13/56), 23,1 % (3/13) і 83,3 % (15/18) відповідно ($P_{\chi 2}$=0,0001). Встановили також, що вік хворих, в яких виявлено чотири й більше метастатичних лімфовузлів, що були видалені профілактично при першій операції разом з тиреоїдектомією, менший порівняно з віком пацієнтів з одним-двома або трьома метастатичними лімфовузлами (рис. 6.1). Таку ж різницю зазначено також за умов видалення уражених лімфовузлів при повторних операціях з приводу РЙР метастазів.

Інтенсивність метастазування може характеризувати такий показник як середня кількість уражених метастазами лімфовузлів. Для жінок і чоловіків ця величина однакова (1,17±0,37 і 1,19±0,17 відповідно, P>0,1). Водночас вона стрімко зменшується зі збільшенням віку хворих і тільки у віці понад 60 років середня кількість метастазів у лімфовузлах знову дещо підвищується (рис. 6.2).

Різниця величини розрахованого співвідношення М/В між пацієнтами різного віку має дещо інший характер, хоча спрямованість змін подібна (рис. 6.3), проте, необхідно зазначити, що величина М/В не перетинає межу 0,3, яку вважають критичною для прогнозу виникнення післяопераційних метастазів ПК у хворих, яким виконана профілактична дисекція. Величина М/В є також меншою за 0,3 і для хворих різної статі, але вона все ж вища для хворих чоловіків порівняно з величиною М/В для жінок (0,25±0,04 і 0,16±0,01 відповідно P_t<0,05).

Ці дані співзвучні з отриманими раніше про активніше метастазування ПК

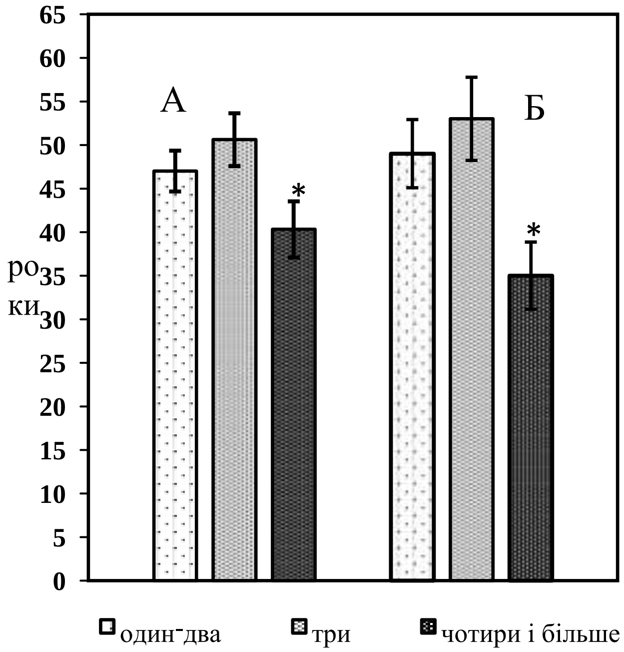

Рис. 6.1. Вік хворих з різною кількістю видалених лімфовузлів, уражених метастазами папілярної карциноми щитоподібної залози, M±m.

Примітки:
А – лімфовузли видалені профілактично;
Б – лімфовузли видалені під час повторних хірургічних втручань;
* − різниця з попередніми віковими групами вірогідна (P_t<0,05).

у хворих чоловічої статі та пацієнтів молодшого віку (розділ 4).

У разі виконання лімфодисекції з приводу післяопераційних РЙР метастазів середня кількість видалених метастатичних лімфовузлів у хворих різної статі вища, ніж за профілактичної, але також суттєво не відрізняється між жінками та чоловіками (4,75±1,75 і 4,71±1,36 відповідно, P>0,1), як не відрізняється і величина М/В (0,68±0,11 і 0,67±0,07, P>0,1). Градація цих показників відносно віку пацієнтів відсутня, але величина М/В перевищує 0,3 в усіх вікових групах (рис. 6.4).

Аналіз інтенсивності метастазування залежно від характеристик ПК показав, що за більшого розміру ПК, за її інвазійності або мультифокальності середня кількість метастатичних лімфовузлів, які видалені профілактично/терапевтично під час тиреоїдектомії, вища порівняно з мікроПК за неінвазійних, чи за монофокальних пухлин відповідно (табл. 6.1). Асоціація інтенсивності

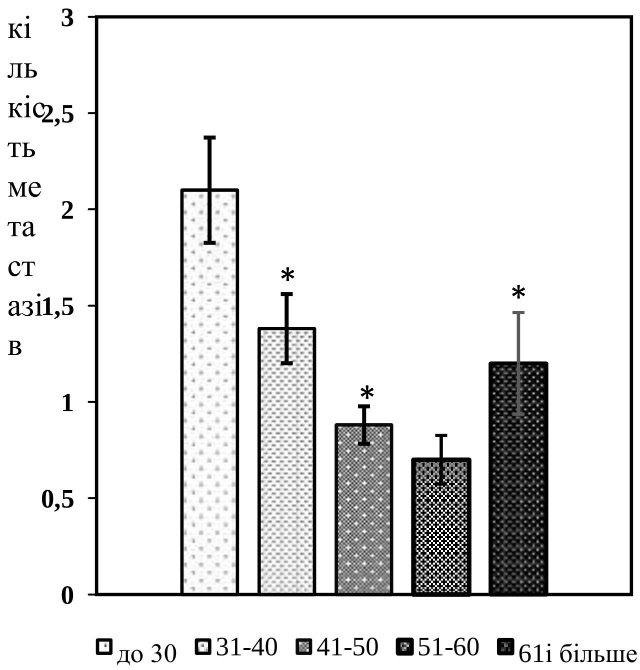

Рис. 6.2. Середня кількість метастатичних лімфовузлів, видалених при профілактичній лімфодисекції у пацієнтів різного віку з папілярною карциномою щитоподібної залози, M±m.

Примітка.

* − різниця з попередньою віковою групою вірогідна (P_t<0,05).

метастазування з мультифокальністю карциноми чи з інвазією пухлинних клітин до капсули залишається і в разі лімфодисекції при повторних операціях з приводу видалення РЙР метастазів.

Водночас величина М/В вища в разі пухлин розміром понад 10 мм, за інвазійних карцином і нижча за ПК з асоційованим ХАІТ (табл. 6.2). Але в разі РЙР метастазів зв'язок характеристик первинних пухлин з величиною М/В відсутній.

В цьому дослідженні загальна кількість видалених лімфовузлів зростала зі збільшенням пухлин категорії N, але кількість видалених лімфовузлів, уражених метастазами була найвищою в разі широкого метастазування ПК – за пухлин категорії N1ab (табл. 6.3). Частка метастатичних лімфовузлів при цьому була однак найбільшою за ПК категорії N1a і N1ab, тобто саме в лімфовузлах центрального компартменту шиї хворих. За виконання лімфодисекції з приводу

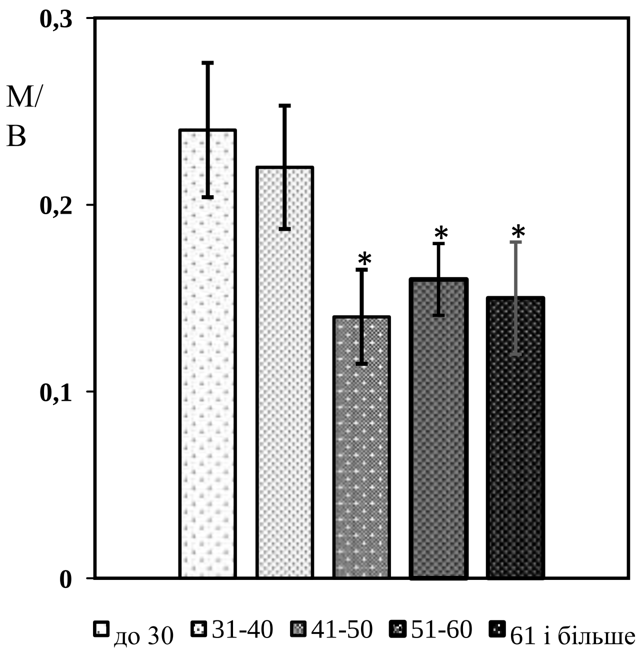

Рис. 6.3. Співвідношення кількості метастатичних лімфовузлів та усіх видалених (М/В) при профілактичній лімфодисекції у пацієнтів різного віку з папілярною карциномою щитоподібної залози, M±m.

Примітка.

* − різниця з віковими групами «до 30» чи «31-40» вірогідна (P_t<0,05).

РЙР метастазів величина М/В була критично високою за карцином категорії N1a і дещо меншою за ПК категорії N1ab. За даними літератури, хворі в яких величина

М/В дорівнює 0,30 або більше мають суттєво вищий ризик персистенції хвороби або виникнення рецидивів, а співвідношення М/В, яке дорівнює понад 0,65, вважають єдиним незалежним чинником виникнення рецидиву ПК категорії N1a [120, 125]. Отже, відсутність профілактичної центральної лімфодисекції при виконанні тотальної тиреоїдектомії призводить до персистенції хвороби у вигляді метастазування, при чому ці метастази стають РЙР.

Звертає на себе увагу той факт, що в разі метастазування у центральні лімфовузли, або одночасно в центральні та латеральні величина М/В перевищує 0,3, що, на думку дослідників, може свідчити про підвищений ризик виникнення рецидиву. Така ж різниця спостерігається і в разі видалення метастазів при повторних операціях, тобто метастазування в центральний компартмент шиї є найбільш критичним для виникнення рецидиву хвороби.

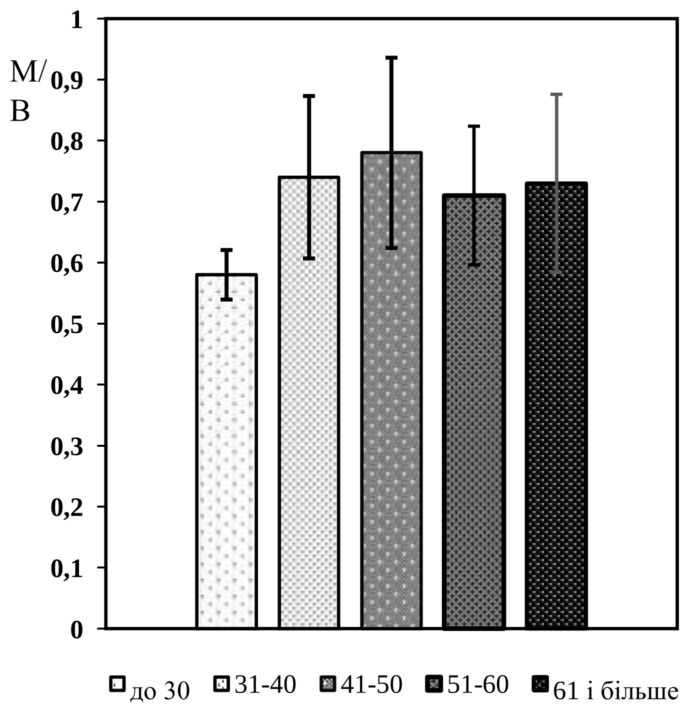

Рис. **6.4. Співвідношення кількості метастатичних лімфовузлів та усіх видалених (М/В) при лімфодисекції з приводу радіойодрезистентних метастазів у пацієнтів різного віку, М±m.**

Таблиця 6.1

Середня кількість видалених метастатичних лімфовузлів у пацієнтів з папілярними карциномами щитоподібної залози з різними характеристиками, M±m

Характеристики карцином	Середня кількість видалених метастатичних лімфовузлів			
	n	при тиреоїдектомії	n	при повторних операціях
Мікрокарциноми	97	0,57±0,10	4	5,33±2,02
Розмір понад 10 мм	123	1,68±0,26 [1]	14	3,50±0,70
Неінвазійні	85	0,47±0,17	2	2,00±0,70
З капсульною інвазією	134	1,61±0,22 [2]	16	5,06±1,22 [2]
З інтратиреоїдною інвазією	63	1,54±0,27 [2]	12	4,67±1,52
З екстратиреоїдною інвазією	12	3,00±0,78 [2]	2	2,50±0,61
Монофокальні	159	1,00±0,15	12	3,17±0,68
Мультифокальні	61	1,69±0,29 [3]	6	7,83±1,76 [3]
Без ХАІТ	121	1,39±0,20	16	4,69±1,19
З ХАІТ	99	0,95±0,25	2	5,00±4,00

Примітки:
1 – різниця між даними групи «мікрокарцинома» вірогідна (P<0,001);
2 – різниця між даними групи «неінвазійні» вірогідна (P<0,001);
3 – різниця між даними групи «монофокальні» вірогідна (P<0,001).

Отже, такий показник як кількість метастатичних лімфовузлів, видалених профілактично при первинній тиреоїдектомії, асоціюється з основними агресивними характеристиками ПК (більший розмір, інвазійність, мультифокальність), а також з віком хворих. Величина співвідношення метастатичних і видалених лімфовузлів також асоціюється з розміром карциноми та її інвазійністю. Питання чи можуть ці показники прогнозувати розвиток РЙР залишається відкритим, проте той факт, що найвища частка метастатичних лімфовузлів локалізується в центральному компартменті лімфовідтоку шиї може бути корисною для прогнозування виникнення персистенції хвороби в пооопераційному періоді. Високе значення М/В у пацієнтів з первинним статусом N0, в яких були виконані повторні операції в зв'язку з РЙР метастазами, підтверджує, що цей показник також може бути корисним при прогнозуванні виникнення подальших ускладнень.

Таблиця 6.2

Співвідношення метастатичних та усіх видалених лімфовузлів у пацієнтів з папілярними карциномами щитоподібної залози з різними характеристиками, M±m

Характеристики карцином	М/В			
	n	при тиреоїдектомії	n	при повторних операціях
Мікрокарциноми	97	0,14±0,02	4	0,74±0,10
Розмір понад 10 мм	123	0,19±0,01 [1]	14	0,65±0,07
Неінвазійні	85	0,06±0,01	2	0,59±0,41
З капсульною інвазією	134	0,23±0,02 [2]	16	0,68±0,06
З інтратиреоїдною інвазією	63	0,21±0,03 [2]	12	0,68±0,07
З екстратиреоїдною інвазією	12	0,29±0,07 [2]	2	0,72±0,27
Монофокальні	159	0,15±0,02	12	0,68±0,08
Мультифокальні	61	0,19±0,03	6	0,64±0,09
Без ХАІТ	121	0,22±0,02	16	0,63±0,06
З ХАІТ	99	0,11±0,02 [3]	2	0,73±0,05

Примітки:

1 – різниця між даними групи «мікрокарцинома» вірогідна (P<0,001);

2 – різниця між даними групи «неінвазійні» вірогідна (P<0,001);

3 – різниця між даними групи «без ХАІТ» вірогідна (P<0,001).

Таблиця 6.3

Кількість видалених лімфовузлів і співвідношення «метастатичні:видалені» у пацієнтів з папілярними карциномами категорії пухлини N, M±m

Категорія	Видалені лімфовузли		M/B
	усі	уражені	
профілактично			
N1a (n=61)	7,11±0,57	2,36±0,23	0,44±0,03
N1b (n=13)	9,61±1,22	2,15±0,51	0,22±0,04 *
N1ab (n=15)	14,67±2,54 *	6,00±1,27 *#	0,45±0,06 #
при повторних операціях			
N1a (n=28)	3,33±1,06	2,56±0,86	0,86±0,06
N1b (n=19)	11,75±2,28 *	3,75±0,47	0,35±0,06 *
N1ab (n=20)	15,00±2,40 *	9,40±2,27 *#	0,57±0,08 *#

Примітки:

* – різниця з даними для відповідної групи «N1a» вірогідна (P_t<0,05);

– різниця з даними для відповідної групи «N1b» вірогідна (P_t<0,05).

Результати досліджень цього розділу наведено в наступній публікації:

Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Tarashchenko Yu M. Radioiodine- resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporizhz'kyy medychnyy zhurnal. 2021;23(5):670676.

РОЗДІЛ 7
КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ У ХВОРИХ З ПАПІЛЯРНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Враховуючи результати аналізу характеристик пацієнтів (вік, стать) і гістологічних особливостей захворювання (наявність та частота мультифокальних вогнищ, інвазії пухлинних клітин, метастазів у лімфатичних вузлах, асоційованого ХАІТ), що наведені вище, був проведений порівнянний аналіз клінічних пооопераційних характеристик пацієнтів двох груп з ПК ЩЗ – хворих, яким виконували чи ні профілактичну лімфодисекцію центрального компартменту шиї. Групи пацієнтів не відрізнялися за віком і розміром карцином, а неоднаковий гендерний склад цих груп не є суттєвим при аналізі клінічних результатів порівняння (розділ 3). Враховували ризик виникнення рецидиву (група ризику), кількість і частоту пооопераційних рецидивів хвороби, кількість повторних хірургічних втручань, які були необхідні для видалення РЙР метастазів, частоту розвитку ранніх специфічних післяопераційних ускладнень (парез внутрішніх м’язів гортані, зумовлений гіпопаратиреозом, гіпокальціємія), а також рівень Tg (онкомаркер диференційованого раку ЩЗ) та кількість балів за прогностичною системою MACIS.

Як відомо, основними чинниками, які враховують для визначення ступеня клінічного ризику виникнення рецидиву, є пухлино-асоційовані (зокрема, гістологічний варіант карциноми, екстратиреоїдна інвазія пухлини, локалізація метастазів, стадія N, рівень Tg), пацієнт-асоційовані (вік, стать) та зовнішні (радикальність та обсяг операції, результати радіойодабляції) [283]. За цими параметрами понад 50 % хворих з передопераційним статусом пухлини N0, яким виконали тільки тотальну тиреоїдектомію, склали першу групу ризику (табл.

7.1). У випадку виконання профілактичної лімфодисекції таких хворих було менше за рахунок вищої їхньої презентації в другій групі ризику.

Таблиця 7.1

Кількісний розподіл хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози по групах ризику рецидивів, n (%)

Група ризику	При виконанні	
	тиреоїдектомії (n=346)	Тиреоїдектомії +лімфодисекції (n=220)
Перша	203 (58,7)	92 (41,8) *
Друга	95 (27,4)	118 (53,6) *
Третя	48 (13,9)	10 (4,6) *

Примітка.

* − різниця між даними групи «тиреоїдектомія» вірогідна (P<0,001).

Водночас частота хворих у третій групі ризику була більшою серед пацієнтів, яким виконали лише тиреоїдектомію.

Відомо, що критичною концентрацією Tg у крові пацієнтів після операції в обсязі тотальної тиреоїдектомії є величина нижча, ніж 0,2 нг/мл. Такий рівень Tg у пацієнтів, яким виконали лише тиреоїдектомію, спостерігали у 55,5 %. Серед пацієнтів, яким одночасно з тиреоїдектомією виконували профілактичну лімфодисекцію, цільовий рівень Tg реєстрували у 63,7 % випадків. Середній (по групі) рівень Tg у першій групі складав 2,60±0,51 нг/мл, у другій – 1,42±0,41 нг/мл, $P < 0{,}05$.

Кількість пацієнтів з ПК ЩЗ, в яких з часом виникли РЙР метастази, серед пацієнтів, яким була виконана тиреоїдектомія, склала 67 (19,4 %); серед тих, кому була виконана тиреоїдектомія та профілактична лімфодисекція – 3 пацієнти (1,4 %). Отже, частота повторних операцій за умов виконання профілактичної лімфодисекції в 13,9 разів нижча, ніж за умов виконання тільки тотальної тиреоїдектомії.

Для видалення метастатичних лімфовузлів при рецидивах ПК ЩЗ у 67 хворих після тиреоїдектомії було виконано 143 повторних операцій (від 1 до 5 операцій/пацієнта), за тиреоїдектомії та профілактичної лімфодисекції – 3 операції в 3-х хворих.

Середня кількість балів системи MACIS для хворих, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія або тиреоїдектомія з центральною лімфодисекцію, свідчить про гарний прогноз для пацієнтів з ПК ЩЗ; він дещо кращий для пацієнтів, яким виконали тиреоїдектомію і профілактичну лімфодисекцію (4,68±0,05 балів і 4,32±0,06 балів відповідно, P<0,01), табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Кількість балів прогностичної системи MACIS для пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози, яким виконали тиреоїдектомію з центральною лімфодисекцією чи без, n (%)

Кількість балів	При виконанні	
	тиреоїдектомії (n=346)	тиреоїдектомії +лімфодисекції (n=220)
< 5,99	313 (90,5 %)	206 (93,6 %)
6-6,99	27 (7,8 %)	11 (5,0 %)
7-7,99	6 (1,7 %)	3 (1,4 %)

Аналіз специфічних і неспецифічних ускладнень хірургічного лікування ПК ЩЗ свідчить про низьку їхню частоту як при виконанні тільки тиреоїдектомії, так і при тиреоїдектомії одночасно з центральною лімфодисекцією. Так, частота післяопераційної транзиторної гіпокальціємії – у першій групі становила 14,2 % (49 пацієнтів), в другій – 15,4 % (34 пацієнти). Постійний гіпопаратиреоз відзначили в двох хворих у кожній групі (0,6 і 0,9 % відповідно). Транзиторний парез гортані спостерігали в двох пацієнтів (0,9 %), яким було виконано тиреоїдектомію, та в одного пацієнта (0,5 %) серед тих, в яких тиреоїдектомія була поєднана з лімфодисекцією. Частота цих ускладнень співпадала з такими за даними літератури [246]. Інші можливі ускладнення (кровотеча, ураження стравоходу або трахеї, запальні процеси) при виконанні хірургічних втручань не реєстрували.

Наводимо (до прикладу) клінічний опис двох випадків виконання профілактичної лімфодисекції центрального компартменту шиї за відсутності УЗ-ознак наявності метастатичного ураження лімфовузлів.

Хвора Є. (51 рік) звернулася до поліклініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за направленням у зв'язку зі скаргами на виявлене при огляді сімейного лікаря новоутворення в області шиї.

УЗД ЩЗ (12.01.2024 р.): залоза розташована в типовому місці, збільшена за рахунок обох часток. У середній третині правої долі спостерігається утворення розміром 16x15 мм, неправильної форми з чіткими межами. Exогенність тканини помірно знижена, ехоструктура неоднорідна за рахунок дрібних гіперехогенних ділянок. В обох частках визначається декілька утворень: в правій – два, розмірами від 4x3 мм до 14x9 мм, у лівій – три, розмірами від 5x3 мм до 8x4 мм, правильної форми з чіткими межами. Ехогенність тканини незмінена. Ехоструктура неоднорідна за рахунок ділянок фіброзу та осередків кістовидної дегенерації, наявності поодиноких дрібних анехогенних порожнин. Регіонарні лімфовузли не збільшені, ехоструктура не змінена. Сумарний об'єм залози за методом Brunn: 27,20 см^2; правої долі – 13,68 см^2 (50,3 %) [23x54×23]; лівої долі – 13,52 см^2 (49,7 %) [21x56x24]. Віковий рівень верхньої межі об'єму – 12,5 см^2.

Відзначено збільшення об'єму по відношенню до верхньої межі: 118 %. Типове співвідношення об'ємів часток не змінено. **Висновок:** ехографічна картина змішаного багатовузлового зоба 1-го ступеня (TIRADS 5).

25.01.2024 р. виконана тотальна тиреоїдектомія, серединна та правобічна бокова дисекція шиї.

Патоморфологічний висновок: ПК (ICD-0 код 8260/3) правої частки ЩЗ розміром 1,5 см (pT1pN1bMx). Багатовузловий зоб. Інвазія у кровоносні судини, в лімфатичні судини, екстранодальне поширення пухлини відсутнє. Мікроскопічне екстратиреоїдне поширення наявне. Кількість уражених лімфатичних вузлів: три (II, III, VI групи). Найбільший розмір метастазу: 1 мм.

Хвора Т. (47 р.). **УЗД ЩЗ** (24.11.2023 р.): ЩЗ знаходиться в типовому місці, незбільшена. У середній третині правої долі визначається утворення розміром 4х4 мм, неправильної форми, без чітких меж. Ехогенність тканини помірно знижена, ехоструктура неоднорідна за рахунок наявності дрібних гіперехогенних вогнищ. Решта тканини помірно гіпоехогенна, ехоструктура однорідна. Візуалізуються множинні лімфовузли в правій паратрахеальній та претрахеальній, в лівій паратрахеальній областях з поперечними розмірами від 3 до 4 мм. Эхогенність лімфоузлів не змінена, ехоструктура паренхими непорушена. Сумарний об'єм за методом Brunn: 5,67 см^2; права частка – 3,35 см^2 (59,1 %) [12х53х11]; ліва частка – 2,32 см^2 (40,9 %) [11х44х10]. Віковий рівень верхньої межі об'єму – 6,0 см^2. Відзначено зменшення об'єму щодо верхньої межі: – 6 %. **Висновок**: Ехографічна картина правобічного вузлового зоба (TIRADS 5), хронічного автоімунного тиреоїдиту. Реактивний лімфаденіт.

ТАПБ (24.11.2023 р.). Під контролем ехографії голкою 21G виконана тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія утворення, яке локалізоване в середній третині правої частки ЩЗ діаметром 4 мм. Кількість пункцій: 4.

Висновок: вузол правої частки розміром 4 мм – фолікулярний варіант ПК (BSRTC: VI. Malignant).

07-12-2023 виконанана тотальна тиреоїдектомія та серединна дисекція шиї. **Патоморфологічний висновок**: ПК (ICD-O код 8260/3) правої частки ЩЗ розміром 3 мм (pT1apN1aMx). Інвазія у кровоносні судини, в лімфатичні судини, екстранодальне поширения пухлини відсутнє. Мікроскопічне екстратиреоїдне поширення наявне. Кількість уражених лімфатичних вузлів: три (VI група). Найбільший розмір метастазу: 5 мм.

Отже, після операції та патогістологічної експертизи тканини видаленої ЩЗ доведено наявність прихованих метастатичних лімфовузлів центрального та латерального (перший приклад) й центрального (другий приклад) компартментів шиї за відсутності ознак метастатичного ураження лімфовузлів шиї за результатами передопераційного обстеження.

РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Щорічно захворюваність на рак ЩЗ збільшується на 3 %, при цьому швидкість зростання кількості хворих з тиреоїдним раком ЩЗ у світі вища, ніж інших злоякісних пухлин [3, 284, 285, 286], що, на думку більшості дослідників, є наслідком широкого використання для діагностики УЗД і ТАПБ. Водночас останнє десятиліття (починаючи приблизно з 2014 року) у деяких країнах спостерігають певну тенденцію щодо зниження захворюваності на рак ЩЗ зі значущими відмінностями за віком, статтю, расовою та етнічною приналежністю, географічним регіоном, соціальним станом і підтипами пухлин [287]. Крім того, тільки за один 2020 рік у всьому світі рак ЩЗ був діагностований майже у 600 тис. людей і понад 40 тис. з них померли [288]. наявна активність виявлення раку ЩЗ і значна увага до проблеми спричинили суттєві зміни при лікуванні цих злоякісних пухлин порівняно навіть з початком цього століття.

Високодиференційовані тиреоїдні карциноми, до яких відносять і ПК, як правило, є індолентними. Однак, поряд з позитивним прогнозом для пацієнтів з ПК ЩЗ (10-річний термін виживаності оцінюють понад 90 % [3, 284], відзначають високу частоту рецидивів, що знижує термін виживаності хворих [49]. З’ясовуючи причини цього, все більше досліджень присвячують ролі різних чинників ризику в агресивній поведінці ПК ЩЗ (включаючи вплив радіації, особливості навколишнього середовища, рівень споживання йоду, тиреоїдит Хашимото, ожиріння, зміни вмісту ТТГ у сироватці крові тощо) [289, 290, 291].

Тенденція щодо необхідності персоніфікованого підходу до лікування ПК із статусом пухлини N0 включає у випадку невеликих пухлин (до 1,5 см), зокрема, можливість активного спостереження за перебігом хвороби (з відміною негайного хірургічного видалення карциноми) [292, 293, 294]. Проте, активне спостереження є безпечною альтернативою негайному хірургічному втручанню лише для окремих пацієнтів [267, 295]. Широкому впровадженню цієї стратегії перешкоджає низка чинників: молодший вік хворих (за якого, як доведено, ПК має агресивніший характер), можливість наявності різних за гістологічною будовою мультифокальних осередків ПК (серед яких можуть бути агресивніші варіанти з абсолютно різним клінічним перебігом і прогнозом, ніж в основної карциноми [11, 296, 297]), а також наявність прихованих метастазів ПК у лімфовузлах шиї (які часто не виявляють при УЗД [19] і, які також можуть мати відмінну від карциноми гістологічну будову [18, 58]). Це передбачає негативні наслідки щодо подальшого перебігу хвороби та прогнозу для хворого.

Встановлені факти, що метастазування ПК ЩЗ починається з утворення метастазів у центральних лімфатичних вузлах шиї [12] і те, що до 80 % пацієнтів із первинними характеристиками карцином N0 можуть мати мікрометастази цієї локалізації [17], зумовлюють пошуки прогностичних чинників ризику метастазування ПК до лімфовузлів центрального відділу шиї. Інформація про наявність прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту шиї є також важливою для стратифікації ризику латеральних метастазів, віддалених метастазів, а також рецидивів, але їхній зв’язок з іншими чинниками ризику залишається все ще нез’ясованим [13, 80]. Крім того, до цього часу не зрозуміло, як оцінити наявність метастазів у лімфовузлах центрального компартменту перед операцією, що важливо для складання плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції [18].

Особливо це важливо в разі втрати метастазами авідності до йоду, оскільки наявність РЙР метастазів, що виявляють вже після видалення карциноми при проведенні радіойод-абляції з наступним скануванням тіла хворого, впливає на ефективність РЙТ. Передбачити виникнення РЙР метастазів, їхнє діагностування до виконання операції та РЙТ не менш складно, ніж передбачити наявність прихованих метастазів у лімфовузлах центрального компартменту лімфовідтоку, а результати спроб з’ясувати чинники прогнозу їхнього виникнення (чи формування) не висвітлюють проблему (розділ 1.2). Водночас, за зниження чи відсутності поглинання радіойоду клітинами метастазів на початку РЙТ чи поступово під час лікування термін виживаності хворих суттєво знижується (до 50-60 %) при підвищеній частоті рецидивів [23, 130]. Тому вирішення проблеми, на думку деяких клініцистів, у профілактичному видаленні лімфовузлів центральної групи, проте такий підхід є дискусійним вже впродовж декількох десятиліть і має своїх прихильників та опонентів (розділ 1.3).

Зважаючи на наведене вище, метою цієї роботи є дослідження (на базі когорти хворих України) прогностичної цінності демографічних, клінічних і морфологічних характеристик папілярного раку щитоподібної залози з передопераційним статусом карциноми N0 та обґрунтування доцільності проведення у хворих з такими характеристиками карцином профілактичної дисекції лімфатичних вузлів центрального компартменту лімфовідтоку шиї одночасно з виконанням тотальної тиреоїдектомії.

Загальна частота діагностованих метастазів у лімфовузли шиї пацієнтів створеної когорти (26,6 %) ближча до нижчої межи даних, які наведені у літературі (19-90 % [60, 66]) і також нижча, ніж у групі пацієнтів з РЙР метастазами ПК, що було визначено в когорті без обмежень характеристик хвороби – 63,4 % [272]. Зазначене пов’язано з особливостями створеної когорти для цього дослідження – пацієнти з передопераційним статусом пухлини N0. Це пояснення стосується і деяких кількісних результатів за іншими параметрами.

Аналіз частоти метастазування до лімфовузлів шиї пацієнтів з ПК N0 показав, що чоловіча стать є суттєвим прогностичним чинником підвищеного ризику виникнення метастазів у лімфовузлах шиї. Це проявляється не тільки у вищій, ніж у жінок частоті метастазів взагалі, а й РЙР метастазів у чоловіків, а також і в суттєвішому збільшенні в них метастазування за капсульної інвазії (карциноми категорії N1a і N1ab), за пухлин розміром понад 1 см (карциноми категорії N1ab), за відсутності зниження ризику виникнення метастазів з віком хворих (останнє має місце в жінок). Середня кількість видалених метастатичних лімфовузлів у жінок і чоловіків однакова, але співвідношення М/В вище у хворих чоловічої статі.

Механізми, що сприяють розвитку та прогресії диференційованого раку ЩЗ у жінок традиційно пов'язують з тиреотропною дією естрогенів. Показано, що естрогени індукують метастатичний потенціал карцином ЩЗ через зміну активності своїх рецепторів (ERα і ERβ) [298]. За такої ситуації гормони, які є потужними мітогенами для тиреоцитів, стимулюють проліферацію не тільки завдяки зв'язування з ядерними рецепторами естрогенів, але й завдяки активації шляху MAP-кінази [299]. Показано, що активація ERα опосередковує стимулюючий ефект на ріст, прогресування та агресивність раку ЩЗ, в той час як активація ERβ має протилежний (інгібуючий) ефект [300]. Однак є дані, які демонструють зв'язок надекспресії ERα із сприятливими характеристиками ПК [258]. Взагалі, роль рецепторів ERα і ERβ у розвитку раку ЩЗ здається переконливою, а сигнальний шлях естрогенів та їхніх рецепторів у розвитку раку ЩЗ добре вивченим [301, 302], проте причина суперечливих даних залишається невідомою.

Щодо ролі чоловічих статевих гормонів, то встановили, що в ПК ЩЗ чоловіків надметилювання 10 ділянок гена, які відповідають за синтез рецепторів до андрогенів, супроводжується дев'ятикратним зниженням їхньої експресії. Крім того, експресія активаторів транскрипції рецепторів до андрогенів у ПК загальмована, а репресорів – активована [303]. Низька експресія рецепторів до андрогенів пов'язана також з високим ризиком агресивності ПК, зокрема, з інтратиреоїдною інвазією пухлини [304]. Ці результати свідчать, що порушення експресії рецепторів до андрогенів, які в нормі сприяють адекватній імунній реакції на злоякісну трансформацію, може бути однією з причин тяжчого перебігу хвороби в чоловіків.

Отже отримані нами дані, що чоловіча стать є чинником ризику метастазування ПК ЩЗ відповідає встановленому раніше [68, 69], але разом з цим є й альтернативна думка, що жіноча стать може бути чинником захисту щодо ураження метастазами лімфовузлів центрального компартменту [54, 71].

Результати досліджень, які наведені в літературі, про вплив віку на метастазування дещо суперечливі. Суперечлива також прогностична роль віку хворих у виникненні рефрактерності до радіойоду [213, 214, 215, 215, 216, 217]. У ранніх дослідженнях при аналізі когорти хворих з клінічно негативними результатами щодо наявності метастазів (N0) було виявлено, що вік хворих понад 55 років є чинником ризику збільшення метастазування до шийних лімфатичних вузлів. Навпаки, у хворих, які зазнали дисекції шиї, показано, що метастази в лімфатичних вузлах частіше виникають в людей віком до 45 років, тобто вік менш ніж 45 років вважають незалежним чинником ризику виникнення метастазів у лімфовузлах шиї [72]. Думку про найнижчий рівень метастазування у літніх пацієнтів і вищий у молодших підтримали й інші автори: ризик високий для людей віком до 45-47 років з ПК та людей віком до 40 років з мікроПК [7, 74, 75, 76].

Щодо метастазування до лімфовузлів центрального компартменту, то продемонстровано, що пацієнти віком до 35 років мають вищу ймовірність розвитку метастазів у лімфовузлах цієї локалізації порівняно з пацієнтами інших вікових груп [54]. Ці результати подібні до тих, що отримані нами для когорти в цілому та для жінок. Деякі розбіжності у визначенні вікового бар’єру для ризику метастазування ПК, на нашу думку, можуть бути пов’язані з різним відсотком у когортах хворих чоловічої статі, оскільки, як показав аналіз, вік 31-40 років не є бар’єром, що розділяє високий та середній ризик метастазування у чоловіків. Крім того, є дані, що пацієнти чоловічої статі у віці понад 45 років частіше мають метастази, ніж молодші хворі [77, 78].

За нашими даними, у молодших пацієнтів (для різних параметрів молодші за 30-40 років) поряд з більшою частотою метастазуючих ПК та більшою частотою пухлин з РЙР метастазами зафіксовано, що середня кількість видалених метастатичних лімфовузлів центрального компартменту шиї виявилася однаковою як для жінок, так і для чоловіків. Водночас вона стрімко зменшується із збільшенням віку хворих і тільки у віці понад 60 років середня кількість метастазів у лімфовузлах знову дещо підвищується. Зменшення відношення М/В також спостерігали з віком хворих, причому вона не досягала критичної прогностичної величини (за даними літератури – 0,3). Величина М/В є також меншою за 0,3 і для хворих різної статі, але вона все ж вища для хворих чоловіків порівняно з такою для жінок.

Вікові відмінності пояснюють варіаціями рівня статевих гормонів і стану імунної системи у пацієнтів різного віку [79]. Так, було з'ясовано, що на відміну від людей репродуктивного віку, як у жінок у постменопаузальному, так і в чоловіків в андропаузальному віці не спостерігали суттєвих зв'язків між рівнем гормонів і захворюваністю на ПК ЩЗ, що заперечує важливу роль статевих стероїдів в етіології диференційованого раку ЩЗ у жінок і чоловіків старшого/похилого віку [305], але підтримує думку, що молодші хворі з вищим гормональним фоном статевих гормонів мають підвищений ризик метастазування.

Суттєвим чинником підвищеного ризику метастазування ПК і важливою складовою характеристики карцином як у жінок, так і в чоловіків є розмір пухлини. Взагалі вважають, що розмір ПК ЩЗ безпосередньо пов'язаний з її агресивністю, зокрема й метастатичним потенціалом [96, 105], тому його часто включають до номограм, які використовують для прогнозу виникнення метастазів [106]. Отримані нами дані цілком співпадають з наявними: розмір пухлини визначають як незалежний чинник прогнозування метастазів у лімфатичних вузлах центрального компартменту майже в усіх серіях, про які йдеться в літературі [60, 76, 80, 84].

Розмір карцином пов'язаний з підвищенням частоти РЙР метастазів лише у разі пухлин, які не виходять за межи ЩЗ і діаметр яких не перевищує 4 см (категорії Т1-Т2). Найнижчу частоту РЙР метастазів порівняно з частотою РЙЧ спостерігали за пухлин категорії Т1а, найвищу – за ПК категорії Т2. За мікроПК меншими є і середня кількість лімфовузлів уражених метастазами, і величина М/В.

При приєднанні інших характеристик пухлин (зокрема екстратиреоїдної інвазії, категорії Т3 і Т4) розмір карцином вже не мав суттєвого значення для подальшого зростання частоти метастазів, рефрактерних до радіойоду. Відсоток їх хоча і більший, ніж у групі пацієнтів з ПК без метастазів, але не відрізняється від такого у групі пацієнтів з РЙЧ метастазами. Щодо частоти РЙР метастазів різної локалізації, то їх у 3,7 разів частіше реєстрували за широкого метастазування ПК порівняно з таким за пухлин, метастази яких є РЙЧ. Крім того, тенденція щодо більшого розміру пухлин, метастази яких були РЙР, чітко простежена у групі жінок, але не чоловіків, оскільки в останніх частота карцином з РЙЧ метастазами також більша, ніж пухлин категорії N0.

Збільшений ризик метастазування ПК ЩЗ реєструють при інвазійних пухлинах, при чому більшу значущість надають капсульній або екстратиреоїдній інвазії, які за результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу визнають незалежними чинниками ризику метастазування до лімфовузлів центрального компартменту [54, 79, 80]. За нашими даними, дійсно інвазія карциноми у власну капсулу асоціюється зі збільшенням частоти метастазуючих пухлин по відношенню до такого за неінвазійних. Особливо це фіксується у хворих чоловіків. Крім частоти зростає також інтенсивність метастазування: середня кількість уражених метастазами лімфовузлів і співвідношення М\В вищі за інвазії карциноми у власну капсулу. Порушення капсули карциноми, зважаючи на густу сітку лімфатичних капілярів, які пронизують усю залозу, сприяє подальшій поширеності пухлини по лімфатичних судинах, а наявність великої кількості лімфоїдної тканини навколо залози призводить при цьому до ураження лімфатичних вузлів. Така атака пухлини безпосередньо пов’язана з виникненням метастазів у центральних лімфовузлах та є одним із показників поганого (несприятливого) прогнозу [78, 87].

За інтратиреоїдної інвазії пухлинних клітин частота метастазування, зокрема й у лімфовузли центральної зони, суттєво не прогресує, залишаючись на високому рівні, в той час як частота метастазуючих ПК з екстратиреоїдною інвазією підвищується більше, при чому збільшується частота пухлин, які метастазують у латеральні лімфовузли; але це відзначено лише для хворих жінок.

Аналіз даних, які ми отримали при порівнянні частоти інвазійних характеристик ПК у групах хворих з РЙР і РЙЧ метастазами, не виявив зв’язку частоти пухлин з резистентними метастазами з такими характеристиками як інвазія у капсулу пухлини, інтратиреоїдна або екстратиреоїдна інвазія, хоча частота пухлин як з РЙЧ, так і з РЙР метастазами була вищою порівняно з такою за інвазійних карцином, які не метастазували. Отже, інвазія пухлини дійсно є несприятливим чинником щодо метастазування ПК ЩЗ, проте власне на розвиток РЙР такі характеристики, певно, не впливають. А висновок інших авторів, що наявність екстратиреоїдної інвазії (але не інвазії в капсулу пухлини, капсулу залози, судинної чи інтратиреоїдної) можна розглядати як несприятливий гістологічний чинник, який асоційований з розвитком РЙР, базується саме на порівнянні груп пацієнтів з РЙР метастазами та пацієнтів з неметастазуючими пухлинами [306].

Мультифокальність ПК може бути спричинена або однією пухлиною, яка поширюється по залозі, або наявністю декількох первинних пухлинних осередків. У 20-40 % пацієнтів (навіть за мікроПК) реєструють мультифокальність, яка пов’язана з підвищеним ризиком місцевого рецидиву, метастазування як до лімфовузлів центральної зони, так і латеральних, а також виникненням віддалених метастазів [54, 60, 79, 307]. Інтенсивність метастазування (і частота широкого метастазування) за мультифокальних ПК ЩЗ вища порівняно з монофокальними карциномами. Вона вища і при розгляді середньої кількості РЙР метастазів, проте, частота метастатичних карцином з РЙР метастазами не відрізняється від частоти монофокальних ПК.

Донині не зовсім зрозуміло, чи сприяє тиреоїдит Хашимото розвитку раку, чи він може створювати захисний бар’єр проти його поширення (у вигляді метастазів до лімфовузлів або місцевих рецидивів). Так, за одними даними, він не пов'язаний з ураженням шийних лімфовузлів і не має значного захисного ефекту щодо метастазування центральних лімфовузлів [54, 79, 96]. За іншими, пацієнти з ПК і з тиреоїдитом Хашимото мали значно більше метастатичних лімфатичних вузлів [99]. Навпаки, показано, що наявність хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту є негативним прогностичним чинником, вплив якого гальмує метастазування пухлини до лімфовузлів шиї, зокрема й центральних [20, 44, 58, 60, 73]. Ризик злоякісності невизначених лімфовузлів у центральному відділі у хворих на рак ЩЗ при тиреоїдиті, що був діагностований при УЗД, був нижчим, ніж у пацієнтів без УЗД тиреоїдиту [102]. Отримані нами результати (зниження частоти ПК з супутнім ХАІТ) цілком збігаються з останніми висновками, що в жінок, в яких частіше діагностують ХАІТ, захисний вплив автоімунного захворювання може проявлятися більшою мірою.

Відомо, що наявність ХАІТ може призводити до фіброзу та атрофії ЩЗ через запалення, яке його супроводжує. Цей процес включає пошкодження прилеглих лімфатичних судин, що порушує лімфатичну дифузію і, зрештою, створює проблеми для метастазування. Можливим механізмом є також Fas-опосередкований шлях апоптозу. Fas і Fas-ліганд експресуються у фолікулярних клітинах при тиреоїдиті Хашимото, що сприяє руйнуванню ЩЗ. Крім того, експресія Fas також посилюється у клітинах карциноми. Відповідно, у пацієнтів з автоімунним захворюванням ЩЗ Fas-опосередкований шлях апоптозу в ПК може призвести до сприятливішого прогнозу [73].

Водночас, згідно з результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу, ХАІТ має лише слабкий інгібуючий вплив на розвиток метастазів у лімфовузлах центрального компартменту, знижуючи його ризик на 16,4 % порівняно з ПК без тиреоїдиту (за нашими даними на 38,5%). Останнє пояснюють впливом високого рівня TgAb [44]. Наявність тиреоїдних автоімунних антитіл пов'язують з метастазами як у центральних, так і в бічних лімфатичних вузлах, але незалежним прогностичним чинником, як вважають, вони є лише для вищої стадії N [105].

Суперечливі результати щодо впливу ХАІТ на метастазування ПК, можна пояснити різними підходами до діагностування автоімунного захворювання ЩЗ – чи при визначенні позитивності тиреоїдних автоантитіл, чи при гістологічному підтвердженні. Іншою можливою причиною є те, що у випадках автоімунного захворювання паренхіма ЩЗ є неоднорідною, і в процесі інтерпретації УЗ-зображень її іноді помилково приймають за високий ступінь злоякісності [20, 106].

Щодо впливу ХАІТ на частоту РЙР метастазів, то зазначений чіткий зв'язок між ними: за наявності автоімунного захворювання спостерігали зниження частоти ПК з РЙР метастазами, зниження відсотка РЙР метастазів серед видалених, але не середньої їхньої кількості. Це відповідає наведеному вище про захист ХАІТ від посиленого метастазування ПК до лімфовузлів шиї. Підтверджують захисну роль ХАІТ результати досліджень щодо нижчої частоти мутацій *BRAF*^{V600E} і вищої експресії NIS (які є чи не головними у механізмах виникнення РЙР) за ПК ЩЗ, яка асоційована з автоімунним захворюванням [108, 308]. Зважаючи на це, припускаємо, що ХАІТ захищає не тільки від посиленого метастазування ПК до лімфовузлів, але й від розвитку радіойодрефрактерності.

Як прогностичні чинники метастазування до латеральних лімфовузлів і ризику рецидивів у пацієнтів з ПК пропонують враховувати кількість метастатичних лімфовузлів центрального компартменту. Різні автори визначають граничну кількість лімфовузлів, уражених метастазами, як 2, 3, 5 чи 6 [68, 71, 111, 112]. Оцінюючи частоту латерального і широкого метастазування залежно від кількості видалених лімфовузлів з метастазами, встановили, що найвищу частоту карцином категорій N1b+N1ab спостерігали за умов видалення чотирьох і більше метастатичних центральних лімфовузлів (83,3 %). Крім того, підтверджений висновок про значення молодшого віку пацієнтів для вищої частоти метастазування ПК ЩЗ: вік хворих, в яких профілактично видалено при першій операції разом з тиреоїдектомією 4 і більше метастатичних лімфовузлів, менший порівняно з віком пацієнтів з одним-двома чи трьома видаленими ураженими лімфовузлами. Таку ж різницю зазначено за умов дисекції уражених лімфовузлів при повторних операціях з приводу РЙР метастазів.

Підсумовуючи дані про роль можливих прогностичних чинників ризику метастазування ПК ЩЗ, потрібно зазначити, що такими дійсно можуть бути молодший вік хворих, їхня стать і такі характеристики карцином як розмір, інвазійність, мультифокальність, наявність супутнього ХАІТ. Інтенсивність метастазування підвищена за інвазійних карцином, пухлин, які виникають у людей молодого віку та за ПК розміром понад 1 см. Щодо РЙР метастазів, то прогностичними можуть бути ті ж самі чинники – розмір ПК, інвазійність, наявність підтвердженого ХАІТ, а також вік і стать хворих, тобто загальні чинники метастазування. Водночас, не встановили специфічних прогностичних чинників розвитку РЙР метастазів, за винятком хіба що розміру ПК та наявності ХАІТ, що можна, до певної міри, оцінити за даними передопераційного УЗД. Більшість же з наведених чинників можна оцінити лише після видалення пухлини та патоморфологічних експертиз її тканини; вони є значущими, в основному, для подальшого спостереження, тоді як перед хірургічним втручанням ці характеристики мало чим можуть допомогти хірургам при визначенні обсягу лімфодисекції шиї, яку виконують з метою попередження розвитку РЙР або рецидивів [20].

Клінічно хворі на ПК ЩЗ як з РЙР, так і РЙЧ метастазами не мали різниці щодо приналежності до груп ризику рецидивів, але кількість повторних хірургічних втручань суттєво відрізнялася з огляду на різну локалізацію метастазів: більша кількість повторних операцій і більша частота їх виконання відзначена за пухлин категорії N1ab. Водночас, інтенсивність метастазування найвища у лімфовузли центрального компартменту лімфовідтоку шиї і в цьому випадку кількість повторних операцій була мінімальною, але частота їх вищою порівняно з латеральним розташуванням уражених лімфовузлів чи за широкого метастазування.

Наявність капсульної, інтратиреоїдної або екстратиреоїдної інвазії, а також мультифокальності пухлинного росту не мала ретроспективно значення для виконання більшої кількості повторних операцій у зв’язку з РЙР метастазами. Термін пооперативного спостереження пацієнтів з РЙР метастазами утричі перевищував такий пацієнтів з РЙЧ або хворих з неметастазуючими пухлинами. Незважаючи на різний клінічний стан пацієнтів і різний підхід до лікування, прогноз для всіх, проте, був позитивним, про що свідчить кількість балів, яка визначена за системою прогнозування MACIS.

Отже, результати виконаного дослідження вказують на відсутність чітких і специфічних прогностичних чинників виникнення РЙР метастазів ПК ЩЗ. Наявність у центральному відділі лімфовідтоку шиї прихованих лімфовузлів, що уражені метастазами і які в подальшому можуть набувати РЙР, призводить до зниження ефективності РЙТ, яка є необхідною для знищення невидалених метастазів. Тому для зниження частоти персистенції захворювання цілком доцільним є виконання профілактичної центральної лімфодисекції одночасно з тотальною тиреоїдектомією. Цей висновок підтверджений результатом порівняння частоти (і кількості) повторних операцій з видалення лімфовузлів: за лімфодисекції їхня частота у 13,9 разів, а кількість у 47 разів менші порівняно з такою в разі її відсутності.

Висновки, які зроблені на основі виконаного дослідження підтверджені найновітньошою роботою (квітень 2024 р.), в якій показано, що від 46 до 65 % (залежно від стадії T) пацієнтів із ПК категорії N0 мають приховані метастази у VI зоні лімфовідтоку шиї. Наявність метастазів у центральних вузлах приблизно у 80 % випадків корелює з наявністю метастазів у латеральних. Автори наполягають на необхідності виконання центральної дисекції лімфовузлів шиї при передопераційному статусі карциноми N0 [309].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі результатів когортного вивчення частоти, характеру та інтенсивності метастазування взагалі, а також частоти та інтенсивності розвитку післяопераційних радіойодрезистентних метастазів у пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози обґрунтована доцільність виконання профілактичної лімфодисекції центрального компартменту лімфовідтоку одночасно з тотальною тиреоїдектомією з приводу папілярної карциноми за умов передопераційного статуту пухлини N0. Такий підхід рекомендовано для зниження частоти виникнення післяопераційних радіойодрезистентних метастазів та підвищення ефективності радіойодної терапії, яка є необхідним етапом виліковування пацієнтів.

1. Доведено, що найвища частка прихованих метастатичних лімфовузлів шиї локалізується у центральному компартменті лімфовідтоку шиї. Спостерігається різниця впливу віку на частоту метастазування папілярної карциноми з передопераційним статусом N0 між хворими жінками та чоловіками: віковий бар’єр, що поділяє високу та нижчу частоту метастазування для перших – 31-40 років, для других – понад 60 років. Для жінок ця вікова межа прослідковується і для частоти метастазування карциноми до лімфовузлів центрального компартменту.

2. З'ясовано, що за умов наявності капсульної або інтратиреоїдної інвазії пухлинних клітин частота метастазування папілярної карциноми із передопераційним статусом N0 значно збільшена як до лімфовузлів центрального компартменту (VI чи VII зони), так і одночасно до лімфовузлів I, II, III, IV або V зон лімфовідтоку та до ретрофарінгеальних лімфатичних вузлів. За капсульної інвазії у чоловіків порівняно з жінками відчутніше підвищується ризик метастазування до лімфовузлів центрального компартменту, тоді як за екстратиреоїдної інвазії подальше зростання частоти метастазування до лімфовузлів вища у жінок, ніж у чоловіків.

3. Виявлено, що радіойодрезистентні метастази частіше набувають такої

властивості за пухлин розміром понад 10 мм і при метастазуванні карциноми одночасно у центральні та латеральні лімфовузли. Рідше такі метастази спостерігають за поєднаня папілярної карциноми з хронічним автоімунним тиреоїдитом (у частини пацієнтів був гіпотиреоз). Агресивні характеристики пухлин (інвазійність, мультифокальність) і клінічний перебіг хвороби (група ризику, кількість повторних операцій, прогноз) не пов'язані з частотою виникнення рефрактерності метастазів папілярної карциноми із передопераційним статусом N0.

4. Підтверджено, що інтенсивність метастазування (кількість метастатичних лімфовузлів, видалених профілактично при первинній тиреоїдектомії), асоціюється з основними агресивними характеристиками (більший розмір, інвазійність, мультифокальність) папілярної карциноми з передопераційним статусом N0, а також з віком хворих (середня кількість уражених метастазами лімфовузлів стрімко зменшується зі збільшенням віку). Величина співвідношення метастатичних і видалених лімфовузлів асоціюється з розміром карциноми, її інвазійністю та вища для чоловіків порівняно з жінками.

5. Продемонстровано, що частота повторних операцій за умов виконання тиреоїдектомії та профілактичної центральної лімфодисекції в 13,9 разів нижча, ніж у разі виконання їх з приводу видалення радіойодрезистентних метастазів при виконанні лише тотальної тиреоїдектомії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для профілактики виникнення післяопераційних радіойодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози, підвищення ефективності радіойодної терапії, яка є необхідним етапом виліковування пацієнтів, та зменшення необхідності виконання повторних хірургічних втручань для видалення метастазів рекомендовано виконання одночасно з тотальною тиреоїдектомією профілактичної лімфодисекції центрального компартменту лімфовідтоку шиї у хворих, в яких на етапі діагностичного обстеження не виявлено доказів наявності лімфовузлів, уражених метастазами (статус карциноми N0).

Рекомендації грунтуються на результатах виконаної дисертаційної роботи та даних літератури про наявність у частини пацієнтів з папілярною карциномою прихованих лімфовузлів, які можуть бути уражені метастазами карциноми і які не можливо виявити методами візуалізації перед хірургічним втручанням.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017;317(13):1338-48. doi: 10.1001/jama.2017.2719.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American Thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2015;26:1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
5. Hoff AO, Chaves ALF, de Oliveira TB, Ramos HE, Penna GC, Dos Santos LV, et al. Differentiated thyroid carcinoma: what the nonspecialists needs to know. Arch Endocrinol Metab. 2024;68:e230375. doi: 10.20945/2359-42922023-0375.
6. 2015 Dutch Thyroid Cancer Guidelines 2015 [updated 2015-02-16]. Available from: https://www.oncoline.nl/schildkliercarcinoom.
7. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;81 Suppl 1:1-122. doi: 10.1111/cen.12515.
8. Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, Leenhardt L, Bardet S, Clerc J, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for

differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. Ann Endocrinol (Paris). 2017;78(3):162-75. doi: 10.1016/j.ando.2017.04.023.

9. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid. 2014;24(1):27-34. https://doi.org/10.1089/thy.2013.0367.

10. van Velsen EFS, Peeters RP, Stegenga MT, Mäder U, Reiners C, van Kemenade FJ, et al. Tumor size and presence of metastases in differentiated thyroid cancer: comparing cohorts from two countries. Eur J Endocrinol. 2023;188(6):519-25. doi: 10.1093/ejendo/lvad061.

11. Тронько МД, Гуда ББ, Пушкарьов ВМ, Ковзун ОІ, Терехова ГМ, Пушкарьов ВВ. Рак щитоподібної залози: етіопатогенез, діагностика та лікування: монографія. Біла Церква: ТОВ Час Змін Інформ, 2023:776 с. ISBN 978-617-7959-87-7.

12. Takada H, Kikumori T, Imai T, Sawaki M, Shibata A, Kiuchi T. Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection. World J Surg. 2011; 35(7):1560-6. doi: 10.1007/s00268-011-1133-4.

13. Gorostis S, Raguin T, Schneegans O, Takeda C, Debry C, Dupret-Bories A. Incidental thyroid papillary microcarcinoma: survival and follow-up. Laryngoscope. 2019;129:1722-6. doi: 10.1002/lary.27664 5.

14. Giordano D, Frasoldati A, Kasperbauer JL, Gabrielli E, Pernice C, Zini M, et al. Lateral neck recurrence from papillary thyroid carcinoma: Predictive factors and prognostic significance. Laryngoscope. 2015;125(9):2226-31. doi: 10.1002/lary.25094.

15. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and

nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and metaanalysis of 21 329 person-years of follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2834-43. doi: 10.1210/jc.2013-2118.

16. Taniuchi M, Kawata R, Terada T, Higashino M, Aihara T, Jinnin T. Central node dissection from the perspective of lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Auris Nasus Larynx. 2024;51(2):266-70. doi:10.1016/j. anl.2023.10.003.
17. Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. Eur J Surg Oncol. 2018;44(3):332-7. doi: 10.1016/j.ejso. 2017.06.004.
18. Sorrenti S, Carbotta G, Di Matteo FM, Catania A, Pironi D, Tartaglia F, et al. Evaluation of clinicopathological and molecular parameters on disease recurrence of papillary thyroid cancer patient: A retrospective observational study. Cancers. 2020;12(12):3637. doi: 10.3390/cancers12123637.
19. Chen L, Chen L, Liu J, Nong L, Zhang H. The association among quantitative contrast-enhanced ultrasonography features, thyroid imaging reporting and data system and BRAF V600E mutation status in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Ultrasound Q. 2019;35:228-32. doi: 10.1097/ruq. 0000000000000406.
20. Medas F, Canu GL, Cappellacci F, Boi F, Lai ML, Erdas E, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid: Retrospective analysis on 293 cases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:551. https://doi.org/10.3389/fendo. 2020.00551.
21. Chu YH, Wirth LJ, Farahani AA, Nosé V, Faquin WC, Dias-Santagata D, Sadow PM. Clinicopathologic features of kinase fusion-related thyroid carcinomas: an integrative analysis with molecular characterization. Mod Pathol. 2020;33(12):2458-72. doi: 10.1038/s41379-020-0638-5.

22. Hamidi S, Hofmann MC, Iyer PC, Cabanillas ME, Hu MI, Busaidy NL, Dadu R. Review article: new treatments for advanced differentiated thyroid cancers and potential mechanisms of drug resistance. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1176731. doi: 10.3389/fendo.2023.1176731.
23. Laetitia G, Sven S, Fabrice J. Combinatorial therapies in thyroid cancer: an overview of preclinical and clinical progresses. Cells. 2020;9(4):830. doi: 10.3390/cells9040830.
24. Leboulleux S, Lamartina L, Hadoux J, Baudin E, Schlumberger M. Emerging drugs for the treatment of radioactive iodine refractory papillary thyroid cancer. Expert Opin Investig Drugs. 2022;31(7):669-79. https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2071696.
25. Silaghi H, Lozovanu V, Georgescu CE, Pop C, Nasui BA, Cătoi AF, Silaghi CA. State of the art in the current management and future directions of targeted therapy for differentiated thyroid cancer. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3470. doi: 10.3390/ijms23073470.
26. Meng C, Song J, Long W, Mu Z, Sun Y, Liang J, Lin Y. A user-friendly nomogram for predicting radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1109439. doi: 10.3389/fendo. 2023. 1109439.
27. Dobrinja C, Troian M, Cipolat Mis T, Rebez G, Bernardi S, Fabris B, et al. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? a decade experience in a single-center. Int J Surg (Lond Engl). 2017;41(Suppl 1):S40-7. doi: 10.1016/ j.ijsu.2017.01.113.
28. Kwon O, Lee S, Bae JS. The role of prophylactic central compartment neck dissection in patients with T1-T2 cN0 papillary thyroid carcinoma. Gland Surg. 2023;12(3):344-53. doi: 10.21037/gs-22-550.
29. Yazıcı D, Çolakoğlu B, Sağlam B, Sezer H, Kapran Y, Aydın Ö, et al. Effect of prophylactic central neck dissection on the surgical outcomes in papillary

thyroid cancer: experience in a single center. Eur Arch oto-rhino-laryngol. 2020;277:1491-7. doi: 10.1007/s00405-020-05830-1.

30. Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW, Tam KW. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. World J Surg. 2018;42(9):2846-57. doi: 10.1007/s00268-018-4547-4.
31. Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, Dai WY, Zhu JQ. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2017;43(11):1989-2000. doi: 10.1016/j.ejso.2017.07.008.
32. Chen Y, Chen S, Lin X, Huang X, Yu X, Chen J. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors and the feasibility of prophylactic central lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. Int J Endocrinol. 2021;2021:6635686. doi: 10.1155/2021/6635686.
33. van Rooijen JJ, van Trotsenburg ASP, van de Berg DJ, Zwaveling-Soonawala N, Nieveen van Dijkum EJM, Engelsman AF, et al. Complications after thyroidectomy in children: Lymph node dissection is a risk factor for permanent hypocalcemia. Front Endocrinol. 2021;12:717769. doi:10.3389/fendo.2021.717769.
34. Shen Y, Li X, Tao L, Chen Y, Xie R. Clinical efficacy of intraoperative ultrasound for prophylactic lymphadenectomy of the lateral cervical neck in stage CN0 papillary thyroid cancer: A prospective study. J Invest Surg. 2023;36(1):2154416. doi: 10.1080/08941939.2022.2154416.
35. Lo CY. Lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. Methods Mol Biol. 2022;2534:57-78. doi: 10.1007/978-1-0716-2505-7_5.
36. Stubljar B, Pastorčić Grgić M, Mayer L, Perše P, Tomičević T. Elective central compartment lymph node dissection does not increase the risk of postoperative hypoparathyroidism in patients treated for differentiated thyroid cancer. Acta Clin Croat. 2020;59(Suppl 1):115-21. doi: 10.20471/acc.2020. 59.s1.15**.**

37. Pastorčić Grgić M, Stubljar B, Perše P, Zekan Vučetić M, Šitić S. Total thyroidectomy with central node dissection is a valuable option in papillary thyroid cancer treatment. Acta Clin Croat. 2020;59(Suppl 1):102-7. doi:10.20471/acc.2020.59.s1.13.
38. Wang Y, Xiao Y, Pan Y, Yang S, Li K, Zhao W, Hu X. The effectiveness and safety of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma patients: A meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;13:1094012. doi: 10.3389/fendo.2022.1094012.
39. Kim BY, Choi N, Kim SW, Jeong HS, Chung MK, Son YI. Randomized trial of prophylactic ipsilateral central lymph node dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid microcarcinoma. Eur Arch otorhino-laryngol. 2020;277:569-76. doi: 10.1007/s00405-019-05702-3.
40. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck disection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg. 2014;399(2):155-63. doi: 10.1007/s00423-013-1152-8.
41. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. World J Surg. 2011;35(1):111-21. doi: 10.1007/s00268-010-0832-6.
42. Ito Y, Miyauchi A, Masuoka H, Fukushima M, Kihara M, Miya A. Excellent prognosis of central lymph node recurrence-free survival for cN0M0 papillary thyroid carcinoma patients who underwent routine prophylactic central node dissection. World J Surg. 2018;42(8):2462-8. doi: 10.1007/s00268-018-4497-x.
43. Gao M, Ge M, Ji Q, Cheng R, Lu H, Guan H, et al. 2016 Chinese expert consensus and guidelines for the diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma. Cancer Biol Med. 2017;14(3):203-11. doi:10.20892/j.issn. 2095-3941.2017.0051.

44. Zhou L, Chen G, Sheng L, Liu N, Zhang B, Zeng Q, Chen B. Influence factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Hashimoto's thyroiditis has a weak effect on central or lateral lymph node metastasis. Cancer Manag Res. 2021;13:3953-61. doi: 10.2147/CMAR.S310773.
45. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, Shpak V, Oliynyk V, Cahoon EK, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. Int J Cancer. 2017;141:1585-8. doi: 10.1002/ijc.30857.
46. Bogdanova T, Sayenko V, Shpak V, Zurnadzhy L, Voskoboynyk L, Dekhtyarova T, et al. Long-term analysis of the incidence and histopathology of thyroid cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and nuclear accidents: Long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2019.67-76.
47. Jensen K, Vasko V. Inadvertent radiation exposures in combat zones: Risk of contamination and radiobiologic consequences. Mil Med. 2022;187:303-7. doi: 10.1093/milmed/usac213.
48. Giovanella L. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer. There is (still) a great chaos under heaven: is the situation excellent? Endocrine. 2023;81(1):47-9. doi: 10.1007/s12020-023-03316-8.
49. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, Jarzab B. Heterogeneity of thyroid cancer. Pathobiology. 2018;85(1-2):117-29. doi: 10.1159/000486422.
50. Lee YK, Hong N, Park SH, Shin DY, Lee CR, Kang SW, et al. The relationship of comorbidities to mortality and cause of death in patients with differentiated thyroid carcinoma. Sci Rep. 2019;9:11435. doi: 10.1038/s41598-019-47898-8.
51. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis

of 61,775 patients. Ann Surg. 2014;260(4):601-5. doi: 10.1097/SLA. 0000000000000925.

52. Dionigi G, Dionigi R, Bartalena L, Boni L, Rovera F, Villa F. Surgery of lymph nodes in papillary thyroid cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2006;6(9):1217-29. doi: 10.1586/14737140.6.9.1217.
53. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2012;22(5):501-8. doi: 10.1089/thy.2011.0312.
54. Liu J, Guo M. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis patterns and multivariate factors in differentiated thyroid carcinoma. Oncol Lett. 2023;26(4): 431. doi: 10.3892/ol.2023.14018.
55. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Leemans CR, Shah JP, Shaha AR, et al. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. Oral Oncol. 2003;39(5):429-35. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00010-1.
56. Choi JW, Lee JH, Baek JH, Choi BS, Jeong KS, Ryu JS, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound and 18-F-FDG PET or PET/CT for patients with suspected recurrent papillary thyroid carcinoma. Ultrasound Med Biol. 2010;36(10):1608-15. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.013.
57. Guidoccio F, Grosso M, Orsini F, Boni G, Mariani G, Volterrani D. Thyroid ultrasound and other imaging procedures in the pediatric age. Curr Pediatr Rev. 2016;12:253-64. doi: 10.2174/1573396312666161031162436.
58. Zhao Y, Shi W, Dong F, Wang X, Lu C, Liu C. Risk prediction for central lymph node metastasis in isolated isthmic papillary thyroid carcinoma by nomogram: A retrospective study from 2010 to 2021. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;13:1098204. doi: 10.3389/fendo.2022.1098204.
59. Huang XP, Ye TT, Zhang L, Liu RF, Lai XJ, Wang L, et al. Sonographic features of papillary thyroid microcarcinoma predicting high-volume central

neck lymph node metastasis. Surg Oncol. 2018;27:172-6. doi: 10.1016/j.suronc. 2018.03.004.

60. Wang D, Hu J, Deng C, Yang Z, Zhu J, Su X. Predictive nomogram for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma based on pathological and ultrasound features. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14: 1108125. doi: 10.3389/fendo.2023.1108125.
61. Bulfamante AM, Lori E, Bellini MI, Bolis E, Lozza P, Castellani L, et al. Advanced differentiated thyroid cancer: A complex condition needing a tailored approach. Front Oncol. 2022;12:954759. doi: 10.3389/fonc.2022.954759.
62. Xing Z, Qiu Y, Yang Q, Yu Y, Liu J, Fei Y, et al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: Meta-analysis of US and CT diagnosis. Eur J Radiol. 2020;129:109103. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.
63. Sorrenti S, Dolcetti V, Radzina M, Bellini MI, Frezza F, Munir K, et al. Artificial intelligence for thyroid nodule characterization: Where are we standing? Cancers. 2022;14(14):3357. doi: 10.3390/cancers14143357.
64. Wang W, Gu J, Shang J, Wang K: Correlation analysis on central lymph node metastasis in 276 patients with cN0 papillry thyroidcarcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2013;6(3):510-5. PMID: 23412848.
65. Kim SK, Chai YJ, Park I, Woo J-W, Lee JH, Lee KE, et al. Nomogram for predicting central node metastasis in papillary thyroid carcinoma. J Surg Oncol. 2017;115(3):266-72. doi: 10.1002/jso.24512.
66. Kaewchur T, Namwongprom S, Waisayanand N, Pongwiwattanachai W, Ekmahachai M. Added value of postoperative radioiodine scan for staging and risk stratification in papillary thyroid microcarcinoma. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2021;36(1):64-8. doi: 10.15605/jafes.036.01.10.
67. Calò PG, Lombardi CP, Podda F, Sessa L, Santini L, Conzo G. Role of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative differentiated thyroid cancer: assessment of the risk of regional recurrence. Updates Surg. 2017;69(2):241-8. doi: 10.1007/s13304-017-0438-8.

68. Liu C, Xiao C, Chen J, Li X, Feng Z, Gao Q, Liu Z. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. BMC Cancer. 2019;19(1):622. doi: 10.1186/s12885019-5835-6.
69. Zheng X, Peng C, Gao M, Zhi J, Hou X, Zhao J, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. Cancer Biol Med. 2019;16:121-30. doi: 10.20892/j.issn.20953941. 2018.0125.
70. Yu X, Song X, Sun W, Zhao S, Zhao J, Wang Y-G. Independent risk factors predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. Horm Metab Res. 2017;49:201-7. doi: 10.1055/s-0043-101917.
71. Zheng CM, Ji YB, Song CM, Ge MH, Tae K. Number of metastatic lymph nodes and ratio of metastatic lymph nodes to total number of retrieved lymph nodes are risk factors for recurrence in patients with clinically node negative papillary thyroid carcinoma. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2018;11(1):58-64. doi: 10.21053/ceo.2017.00472.
72. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. World J Surg. 2007; 31(11): 2085-91. doi: 10.1007/s00268-007-9224-y.
73. Song WJ, Um IC, Kwon SR, Lee JH, Lim HW, Jeong YU, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. PLoS One. 2023;18(11):e0294594. doi: 10.1371/journal.pone.0294594.
74. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:265. https://doi.org/10.3389 /fendo.2020.00265.

75. Xu Y, Xu L, Wang J. Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution. J Surg Res. 2018;221:128-34. doi: 10.1016/j.jss.2017. 08.007.
76. Gao L, Wang J, Jiang Y, Gao Q, Wang Y, Xi X, Zhang B. The number of central lymph nodes on preoperative ultrasound predicts central neck lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A Prospective Cohort Study. Int J Endocrinol. 2020;2020:2698659. doi: 10.1155/ 2020/2698659.
77. Feng JW, Hong LZ, Wang F, Wu WX, Hu J, Liu SY, et al. A nomogram based on clinical and ultrasound characteristics to predict central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:666315. doi: 10.3389/fendo.2021.666315.
78. Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. Ann Surg Oncol. 2016;3(9):2866-73. doi: 10.1245/s10434-016-5225-0.
79. Yan C, He X, Chen Z, Wang Y. Central compartment lymph nodes have distinct metastatic patterns in different age groups. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:807431. doi: 10.3389/fendo.2022.807431.
80. Lei J, Zhong J, Jiang K, Li Z, Gong R, Zhu J. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. Oncotarget. 2017;8(16):27022-33. doi:10.18632/oncotarget. 15388.
81. Wang M, Wu WD, Chen GM, Chou SL, Dai XM, Xu JM, et al. Could tumor size be a predictor for papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:8625-8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16. 18.8625.
82. Celik H, Akgul O, Yıldız BD, Saylam B, Tez M. Predictors of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. Ann Ital Chir. 2017;88:193-7. PMID: 28874622.

83. Gong Y, Li G, Lei J, You J, Jiang K, Li Z, et al. A favorable tumor size to define papillary thyroid microcarcinoma: an analysis of 1176 consecutive cases. Cancer Manag Res. 2018;10:899-906. doi: 10.2147/CMAR.S154135.
84. Tang L, Qu RW, Park J, Simental AA, Inman JC. Prevalence of occult central lymph node metastasis by tumor size in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Curr Oncol. 2023;2;30(8):7335-50. doi: 10.3390/curroncol30080532.
85. Parvathareddy SK, Siraj AK, Annaiyappanaidu P, Siraj N, Al-Sobhi SS, AlDayel F, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in Middle Eastern papillary thyroid microcarcinoma. J Clin Med. 2022;11(15). https://doi.org/10.3390/jcm11154613.
86. Aydoğan BI, Ersöz CC, Sak SD, Güllü S. The association between lymph node metastasis and molecular markers in differentiated thyroid cancer. Acta Endocrinol (Buchar). 2018;14(1):55-65. doi: 10.4183/aeb.2018.55.
87. Li C, Guan H, He Q, Zhao Y, Liang N, Zhang J, et al. The relationship between lipotoxicity and risk of extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. Endocrine. 2021;74:646-57. doi: 10.1007/s12020-02102809-8.
88. Ahn BH, Kim JR, Jeong HC, Lee JS, Chang ES, Kim YH. Predictive factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Treat Res. 2015;88(2):63-8. doi: 10.4174/astr.2015.88.2.63.
89. Kim BY, Jung CH, Kim JW, Lee SW, Kim CH, Kang SK, et al. Impact of clinicopathologic factors on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. Yonsei medical journal. 2012;53(5):924-30. https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.5.924.
90. Yang Z, Heng Y, Qiu W, Tao L, Cai W. Cervical lymph node metastasis differences in patients with unilateral or bilateral papillary thyroid microcarcinoma: A multi-center analysis. J Clin Med. 2022;11(16):4929. https://doi.org/10.3390/jcm11164929.

91. Guang Y, He W, Zhang W, Zhang H, Zhang Y, Wan F. Clinical study of ultrasonographic risk factors for central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:791970. doi: 10.3389/ fendo.2021.791970.
92. Jara SM, Carson KA, Pai SI, Agrawal N, Richmon JD, Prescott JD, et al. The relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and central neck lymph node metastasis in North American patients with papillary thyroid carcinoma. Surgery. 2013;154(6):1272-80. doi: 10.1016/j.surg.2013.07.021.
93. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS, Park YJ. Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: A meta-analysis of observational studies. Endocrinol Metab (Seoul). 2018;33(4):473-84. doi: 10.3803/EnM.2018.33.4.473.
94. Zhang Q, Wang Z, Meng X, Duh QY, Chen G. Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): a retrospective analysis of 1304 cases. Asian J Surg. 2019;42:571-6. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.08.013.
95. Song E, Jeon MJ, Park S, Kim M, Oh HS, Song DE, et al. Influence of coexistent Hashimoto's thyroiditis on the extent of cervical lymph node dissection and prognosis in papillary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(1):123-8. doi: 10.1111/cen.13475.
96. Zhan L, Feng HF, Yu XZ, Li LR, Song JL, Tu Y, et al. Clinical and prognosis value of the number of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. BMC Surg. 2022;22(1):235. doi: 10.1186/s12893-02201635-7.
97. Yin Y, Xu X, Shen L, Zhao W, Diao H, Li C. Influencing factors and cumulative risk analysis of cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma. Front Oncol. 2021;11:644645. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.644645.

98. Konturek A, Barczynski M, Wierzchowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. Langenbecks Arch Surg. 2013;398(3):389-94. doi:10.1007/s00423-012-1021x.
99. Wen X, Wang B, Jin Q, Zhang W, Qiu M. Thyroid antibody status is associated with central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with Hashimoto's thyroiditis. Ann Surg Oncol. 2019;26:1751-8. doi: 10.1245/s10434-019-07256-4.
100. Karatzas T, Vasileiadis I, Zapanti E, Charitoudis G, Karakostas E, Boutzios G. Thyroglobulin antibodies as a potential predictive marker of papillary thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology. Am J Surg. 2016;212:946-52. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.12.030.
101. Liang J, Zeng W, Fang F, Yu T, Zhao Y, Fan X, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017;37(5):393-400. doi: 10.14639/0392-100X-1709.
102. Rhim JH, Lee JY, Park SW, Lee Y, Jung SL, Yun TJ, et al. Malignancy risk of indeterminate lymph node at the central compartment in patients with thyroid cancer and concomitant sonographic thyroiditis. Head Neck. 2024. doi: 10.1002/hed.27670.
103. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med. 1996;335:99-107. doi: 10.1056/nejm199607113350206.
104. Shen CT, Zhang XY, Qiu ZL, Sun ZK, Wei WJ, Song HJ, Luo QY. Thyroid autoimmune antibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: a double-edged sword? Endocrine. 2017;58(1):176-83. doi: 10.1007/s12020017-1401-7.
105. Kaynak H, Kocabaş M, Can M, Çordan I, Karaköse M, Karakurt F, Kulaksizoǧlu M. The relationship between pre-operative anti-thyroglobulin antibody level and lymph node metastasis and recurrence in differentiated thyroid cancer. Turk J Oncol 2023;38(1):29-35 doi: 10.5505/tjo.2022.3615.
106. Issa PP, Omar M, Buti Y, Issa CP, Chabot B, Carnabatu CJ, et al.

Hashimoto's thyroiditis minimizes lymph node metastasis in BRAF mutant papillary thyroid carcinomas. Biomedicines. 2022; 10(8):2051. https://doi.org/10.3390/biomedicines10082051.

107. Fakhruddin N, Jabbour M, Novy M, Tamim H, Bahmad H, Farhat F, et al. BRAF and NRAS mutations in papillary thyroid carcinoma and concordance in BRAF mutations between primary and corresponding lymph node metastases. Sci Rep. 2017;7(1):4666. doi: 10.1038/s41598-01704948-3.

108. Song YS, Park YJ. Expression of sodium-iodide symporter depending on mutational status and lymphocytic thyroiditis in papillary thyroid carcinoma. Int J Thyroidol. 2018;11(2):152-9. https://doi.org/10.11106/ ijt.2018.11.2.152.

109. Ryu YJ, Kang SJ, Cho JS, Yoon JH, Park MH. Identifying risk factors of lateral lymph node recurrence in clinically node-negative papillary thyroid cancer. Medicine (Baltimore). 2018;97(51):e13435. doi: 10.1097/MD. 0000000000013435.

110. Nam SH, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Nodal factors predictive of recurrence after thyroidectomy and neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2018;28(1):88-95. doi: 10.1089/thy. 2017.0334.

111. Kim Y, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Risk factors for lateral neck recurrence of N0/N1a papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2017;24(12):3609-16. doi: 10.1245/s10434-017-6057-2.

112. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Nodal recurrence in the lateral neck after total thyroidectomy with prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. Langenbecks Arch Surg. 2014;399(2):237-44. doi: 10.1007/s00423-013-1135-9.

113. Xu S, Huang H, Huang Y, Wang X, Xu Z, Liu S, Liu J. Risk stratification of lateral neck recurrence for patients with pN1a papillary thyroid cancer. BMC Cancer. 2022;22(1):1246. doi: 10.1186/s12885-022-10326-8.

114. Sheng L, Shi J, Han B, Lv B, Li L, Chen B, et al. Predicting factors for central or lateral lymph node metastasis in conventional papillary thyroid microcarcinoma. Am J Surg. 2020;220(2):33440. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019. 11.032.

115. Robinson TJ, Thomas S, Dinan MA, Roman S, Sosa JA, Hyslop T. How many lymph nodes are enough? Assessing the adequacy of lymph node yield for papillary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2016;34(28):3434-9. doi: 10.1200/ JCO.2016.67. 6437.

116. Luo Y, Zhao Y, Chen K, Shen J, Shi J, Lu S, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma. J Endocrinol Invest. 2019;42(2):227-36. doi: 10.1007/ s40618-018-0908-y.

117. Choi SY, Cho JK, Moon JH, Son YI. Metastatic lymph node ratio of central neck compartment has predictive values for locoregional recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016;9(1):75-9. doi: 10.21053/ceo.2016.9.1.75.

118. Lee SG, Ho J, Choi JB, Kim TH, Kim MJ, Ban EJ, et al. Optimal cut-off values of lymph node ratio predicting recurrence in papillary thyroid cancer. Medicine (Baltimore). 2016;95(5):e2692. doi: 10.1097/MD. 0000000000002692.

119. Lee YC, Na SY, Park GC, Han JH, Kim SW, Eun YG. Occult lymph node metastasis and risk of regional recurrence in papillary thyroid cancer after bilateral prophylactic central neck dissection: A multi-institutional study. Surgery. 2017;161(2):465-71. doi: 10.1016/j.surg.2016.07.031.

120. Vas Nunes JH, Clark JR, Gao K, Chua E, Campbell P, Niles N, et al. Prognostic implications of lymph node yield and lymph node ratio in papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2013;23(7):811-6. doi: 10.1089/thy.2012.0460.

121. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Lymph node ratio predicts recurrence in papillary thyroid cancer. Oncologist. 2013;18(2):157-62. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0240.

122. Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 2013;168(2): 219-25. doi: 10.1530/EJE-12-0744.

123. Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Impact of lymph node ratio on survival in papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2013;20(6):1906-11. doi: 10.1245/s10434-012-2802-8.

124. Yip J, Orlov S, Orlov D, Vaisman A, Hernández KG, Etarsky D, et al. Predictive value of metastatic cervical lymph node ratio in papillary thyroid carcinoma recurrence. Head Neck. 2013;35(4):592-8. doi: 10.1002/hed.23047.

125. Ryu IS, Song CI, Choi SH, Roh JL, Nam SY, Kim SY. Lymph node ratio of the central compartment is a significant predictor for locoregional recurrence after prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014;21(1):277-83. doi: 10.1245/s10434-013-3258-1.

126. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? Eur Thyroid J. 2022;11(1):e210046. doi: 10.1530/ETJ-21-0046.

127. Sparano C, Moog S, Hadoux J, Dupuy C, Al Ghuzlan A, Breuskin I, et al. Strategies for radioiodine treatment: What's new. Cancers (Basel). 2022; 14(15):3800. doi: 10.3390/cancers14153800.

128. Faugeras L, Pirson AS, Donckier J, Michel L, Lemaire J, Vandervorst S, D'Hondt L. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use? Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1758834017752853. doi: 10.1177/

1758834017752853.

129. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, Rinaldo A, Suarez C, Kowalski LP, et al. Management of invasive differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26(9):1156-66. doi: 10.1089/thy.2016.0064.

130. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:312. doi:10.3389/fendo.2017. 00312.

131. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2892-9. doi: 10.1210/jc.2005-2838.

132. Mu ZZ, Zhang X, Lin YS. Identification of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. Chonnam Med J. 2019;55(3):127-35. doi: 10.4068/cmj.2019.55.3.127.

133. Hassan A, Riaz S, Bashir H, Nawaz MK, Hussain R. Can the American Thyroid Association Risk of Recurrence predict radioiodine refractory Disease in differentiated thyroid cancer? Eur Thyroid J. 2016;5(4):261-7. doi: 10.1159/000448920.

134. Yavuz S, Puckett Y. Iodine-131 uptake study. [Updated 2023 Oct 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559283/.

135. Koukkou EG, Roupas ND, Markou KB. Effect of excess iodine intake on thyroid on human health. Minerva Med. 2017;108(2):136-46. https:// doi.org/ 10.23736/S0026-4806.17.04923-0.

136. Zhang L, Li Z, Zhang M, Zou H, Bai Y, Liu Y, et al. Advances in the molecular mechanism and targeted therapy of radioactive-iodine refractory differentiated thyroid cancer. Med Oncol. 2023;40(9):258. doi: 10.1007/ s12032-023-02098-3.

137. Yu Q, Zhang X, Li L, Zhang C, Huang J, Huang W. Molecular basis and targeted therapies for radioiodine refractory thyroid cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2023;19(3):279-89. doi: 10.1111/ajco.13836.
138. Fukui R, Saga R, Matsuya Y, Tomita K, Kuwahara Y, Ohuchi K, et al. Tumor radioresistance caused by radiation-induced changes of stem-like cell content and sub-lethal damage repair capability. Sci Rep. 2022;12(1):1056. doi: 10.1038/s41598-022-05172-4.
139. Suwiwat S, Tungsinmunlong K, Siriaungkul S. Expression of CD44v6 and RCAS1 in uterine cervical carcinoma infected with human papilloma virus and its effect on cell proliferation and differentiation. Asian Pac J Cancer Prev. 2022;23(7):2431-9. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.7.2431.
140. Cui Y, Liu Y, Mu L, Li Y, Wu G. Transcriptional expressions of ALDH1A1/B1 as independent indicators for the survival of thyroid cancer patients. Front Oncol. 2022;12:821958. doi: 10.3389/fonc.2022.821958.
141. Li Y, Hu F, Deng J, Huang X, Zhou C, Wu M, Duan D. Proteomic analysis of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer identifies CHI3L1 upregulation in association with dysfunction of the sodium-iodine symporter. Oncol Lett. 2022;25(1):36. doi: 10.3892/ol.2022.13622.
142. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
143. Costamagna E, García B, Santisteban P. The functional interaction between the paired domain transcription factor Pax8 and Smad3 is involved in transforming growth factor-beta repression of the sodium/iodide symporter gene. J Biol Chem. 2004;279(5):3439-46. doi: 10.1074/jbc.M307138200.
144. Zhang Z, Liu D, Murugan AK, Liu Z, Xing M. Histone deacetylation of NIS promoter underlies BRAF V600E-promoted NIS silencing in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2014;21(2):161-73. doi: 10.1530/ERC-13-0399. 145.

146. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine refractory thyroid cancer: Molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. Cancers (Basel). 2019;11(9):1382. doi: 10.3390/cancers11091382.

147. Liu J, Liu R, Shen X, Zhu G, Li B, Xing M. The genetic duet of *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer. J Nucl Med. 2020;61(2):177-82. doi: 10.2967/jnumed.119.227652.

148. Luo Y, Jiang H, Xu W, Wang X, Ma B, Liao T, Wang Y. Clinical, pathological, and molecular characteristics correlating to the occurrence of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2020;10:549882. doi: 10.3389/fonc.2020. 549882.

149. Tchekmedyian V, Dunn L, Sherman E, Baxi SS, Grewal RK, Larson SM, et al. Enhancing radioiodine incorporation in *BRAF*-mutant, radioiodine refractory thyroid cancers with vemurafenib and the anti-ErbB3 monoclonal antibody CDX-3379: Results of a pilot clinical trial. Thyroid. 2022;32(3):273-82. doi: 10.1089/thy.2021.0565.

150. De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radio-iodide treatment: From molecular aspects to the clinical view. Cancers (Basel). 2021;13(5):995. doi: 10.3390/cancers13050995.

151. Liu J, Liu Y, Lin Y, Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. Endocrinol Metab (Seoul). 2019;34(3):215-25. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.215.

152. Riesco-Eizaguirre G, Guti´errez-Martínez P, García-Cabezas MA, Nistal M, Santisteban P. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na+/I- targeting to the membrane. Endocr Relat Cancer. 2006;13(1):257-69. https://doi.org/10.1677/erc.1.01119.

153. Choi YW, Kim HJ, Kim YH, Park SH, Chwae YJ, Lee J, et al. BRafV600E inhibits sodium iodide symporter expression via regulation of DNA methyltransferase 1. Exp Mol Med. 2014;46(11):e120. doi: 10.1038/emm. 2014.68.

154. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. N Engl J Med. 2016;375(11):1054-67. doi: 10.1056/NEJMra1501993.

154. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, Melo M, da Rocha AG, Pestana A, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. Endocr Connect. 2018;7(1):78-90. doi: 10.1530/EC17-0302.

155. Pappa T, Ahmadi S, Marqusee E, Johnson HL, Nehs MA, Cho NL, et al. Oncogenic mutations in PI3K/AKT/mTOMR pathway effectors associate with worse prognosis in *BRAFV600E*-driven papillary thyroid cancer patients. Clin Cancer Res. 2021;27(15):4256-64. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-210874.

156. Ju G, Sun Y, Wang H, Zhang X, Mu Z, Sun D, et al. Fusion oncogenes in patients with locally advanced or distant metastatic differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2023:dgad500. doi: 10.1210/clinem/ dgad500.

157. Haroon Al Rasheed MR, Xu B. Molecular alterations in thyroid carcinoma. Surg Pathol Clin. 2019;12(4):921-30. doi: 10.1016/j.path.2019.08. 002.

158. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Lancet. 2013;381(9871):1058-69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.

159. Collina F, La Sala L, Liotti F, Prevete N, La Mantia E, Chiofalo MG, et al. AXL is a novel predictive factor and therapeutic target for radioactive iodine refractory thyroid cancer. Cancers (Basel). 2019;11(6):785. doi: 10.3390/ cancers11060785.

160. Anekpuritanang T, Uataya M, Claimon A, Laokulrath N, Pongsapich W, Pithuksurachai P. The association between radioiodine refractory in papillary

thyroid carcinoma, sodium/iodide symporter expression, and *BRAF*^{V600E} mutation. Onco Targets Ther. 2021;14:3959-69. doi: 10.2147/OTT.S308910.

161. Tirrò E, Martorana F, Romano C, Vitale SR, Motta G, Di Gregorio S, et al. Molecular alterations in thyroid cancer: From bench to clinical practice. Genes (Basel). 2019;10(9):709. doi: 10.3390/genes10090709.
162. Cao J, Zhu X, Sun Y, Li X, Yun C, Zhang W. The genetic duet of BRAF V600E and TERT promoter mutations predicts the poor curative effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49(10):3470-81. doi: 10.1007/s00259-022-05820-x.
163. Nikitski AV, Condello V, Divakaran SS, Nikiforov YE. Inhibition of ALK-signaling overcomes STRN-ALK-induced downregulation of the sodium iodine symporter and restores radioiodine uptake in thyroid cells. Thyroid. 2023;33(4):464-73. doi: 10.1089/thy.2022.0533.
164. Buffet C, Wassermann J, Hecht F, Leenhardt L, Dupuy C, Groussin L, et al. Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers. Endocr Relat Cancer. 2020;27(5):R113-32. doi: 10.1530/ERC-19-0491.
165. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel S, Cooper D. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. JAMA. 2018;319 (9):914-24. https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898.
166. Oh Ji. Min Ahn, Byeong-Cheol. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS’. Theranostics. 2021;11(13):6251-77. https://doi.org/10.7150/ thno.57689.
167. Dhall A, Chatterjee C. Chemical approaches to understand the language of histone modifications. ACS Chem Biol. 2011;6(10):987-99. doi: 10.1021/ cb200142c.
168. Read ML, Lewy GD, Fong JC, Sharma N, Seed RI, Smith VE, et al. Protooncogene PBF/PTTG1IP regulates thyroid cell growth and represses

radioiodide treatment. Cancer Res. 2011;71(19):6153-64. doi: 10.1158/ 00085472.CAN-11-0720.

169. Smith VE, Read ML, Turnell AS, Watkins RJ, Watkinson JC, Lewy GD, et al. A novel mechanism of sodium iodide symporter repression in differentiated thyroid cancer. J Cell Sci. 2009;122(Pt 18):3393-402. doi: 10.1242/jcs.045427.
170. Samimi H, Haghpanah V. Molecular evidence reveals thyrotropin intervention enhances the risk of developing radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. Cancer Cell Int. 2022;22**:**61. https://doi.org/10.1186/s12935-022-02484-3.
171. Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfne A. Williams Textbook of Endocrinology E-Book. 14th ed. Edinburgh: Elsevier Health Sciences; 2019. ISBN: 9780323711548.
172. Wang C, Wang Z, Liu W, Ai Z. ROS-generating oxidase NOX1 promotes the self-renewal activity of CD133+ thyroid cancer cells through activation of the Akt signaling. Cancer Lett. 2019;447:154-63. doi: 10.1016/j.canlet.2019. 01.028.
173. Lan L, Basourakos S, Cui D, Zuo X, Deng W, Huo L, et al. Inhibiting βcatenin expression promotes efficiency of radioiodine treatment in aggressive follicular thyroid cancer cells probably through mediating NIS localization. Oncol Rep. 2017;37(1):426-34. doi: 10.3892/or.2016.5228.
174. Cazarin J, Dupuy C, Pires de Carvalho D. Redox homeostasis in thyroid cancer: Implications in Na^+/I^- symporter (NIS) regulation. Int J Mol Sci. 2022;23(11):6129. doi: 10.3390/ijms23116129.
175. Ameziane El Hassani R, Buffet C, Leboulleux S, Dupuy C. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance. Endocr Relat Cancer. 2019;26(3):R131-43. doi: 10.1530/ERC-18-0476.
176. Azouzi N, Cailloux J, Cazarin JM, Knauf JA, Cracchiolo J, Al Ghuzlan A,

et al. NADPH oxidase NOX4 is a critical mediator of $BRAF^{V600E}$-induced downregulation of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. Antioxid Redox Signal. 2017;26(15):864-77. doi: 10.1089/ars. 2015.6616.

177. Bhat AV, Hora S, Pal A, Jha S, Taneja R. Stressing the (Epi) genome: Dealing with reactive oxygen species in cancer. Antioxid Redox Signal. 2018;29(13):1273-92. doi: 10.1089/ars.2017.7158.

178. Chai W, Ye F, Zeng L, Li Y, Yang L. HMGB1-mediated autophagy regulates sodium/iodide symporter protein degradation in thyroid cancer cells. J Exp Clin Cancer Res. 2019;38(1):325. doi: 10.1186/s13046-019-1328-3.

179. Kushchayeva Y, Kushchayev S, Jensen K, Brown RJ. Impaired glucose metabolism, anti-diabetes medications, and risk of thyroid cancer. Cancers (Basel). 2022;14(3):555. doi: 10.3390/cancers14030555.

180. Belfiore A, Pandini G, Vella V, Squatrito S, Vigneri R. Insulin/IGF-I hybrid receptors play a major role in IGF-I signaling in thyroid cancer. Biochimie. 1999;81(4):403-7. https://doi.org/10.1016/s0300-9084(99)80088-1.

181. Akter S, Sharma RK, Sharma S, Rastogi S, Fiebich BL, Akundi RS. Exogenous ATP modulates PGE_2 release in macrophages through sustained phosphorylation of CDK9 and p38 MAPK. J Leukoc Biol. 2021;110(4):663-77. doi: 10.1002/JLB.3A1219-697RR.

182. Mian C, Barollo S, Pennelli G, Pavan N, Rugge M, Pelizzo MR, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131I uptake. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(1):108-16. doi: 10.1111/j. 13652265.2007.03008.x.

183. Ha LN, Iravani A, Nhung NT, Hanh NTM, Hutomo F, Son MH. Relationship between clinicopathologic factors and FDG avidity in radioiodine-negative recurrent or metastatic differentiated thyroid carcinoma. Cancer Imaging. 2021;21(1):8. doi: 10.1186/s40644-020-00378-z.

184. Lodi Rizzini E, Repaci A, Tabacchi E, Zanoni L, Vicennati V, Cavicchi O, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT on clinical management of suspected radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer (RAI-R-DTC). Diagnostics (Basel). 2021;11(8):1430. doi: 10.3390/diagnostics11081430.

185. Shi ZY, Zhang SX, Li CH, Fan D, Xue Y, Cheng ZH, et al. Differential distribution and prognostic value of $CD4^+$ T cell subsets before and after radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer with varied curative outcomes. Front Immunol. 2022;13:966550. doi: 10.3389/fimmu. 2022.966550.

186. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, Peters S. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. Ann Oncol. 2019;30(1):44-56. doi: 10.1093/annonc/mdy495.

187. Faria M, Vareda J, Miranda M, Bugalho MJ, Silva AL, Matos P. Adherens junction integrity is a critical determinant of sodium iodide symporter residency at the plasma membrane of thyroid cells. Cancers (Basel). 2022;14(21):5362. doi: 10.3390/cancers14215362.

188. Guo Y, Cai Y, Song F, Zhu L, Hu Y, Liu Y, et al. TESC promotes differentiated thyroid cancer development by activating ERK and weakening NIS and radioiodine uptake. Endocrine. 2023;81(3):503-12. doi:10.1007/ s12020-023-03350-6.

189. Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. Pharmacol Ther. 2012;135(3):355-70. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.007.

190. Тронько МД, Зелінська ГВ, Кваченюк АМ, Божок ЮМ, Кулініченко ГМ. Алгоритм передопераційного прогнозування радіойодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози з використанням матеріалу тонкоголкових аспіраційних пункційних

біопсій. Проблеми ендокринної патології. 2019;4(70):96-103. https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.4.13

191. Hu J, Yuan IJ, Mirshahidi S, Simental A, Lee SC, Yuan X. Thyroid carcinoma: Phenotypic features, underlying biology and potential relevance for targeting therapy. Int J Mol Sci. 2021;22(4):1950. doi: 10.3390/ ijms22041950.
192. Ieni A, Vita R, Pizzimenti C, Benvenga S, Tuccari G. Intratumoral heterogeneity in differentiated thyroid tumors: An intriguing reappraisal in the era of personalized medicine. J Pers Med. 2021;11(5):333. doi: 10.3390/jpm11050333.
193. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(2):498-505. doi: 10.1210/jc.2005-1534.
194. Wang C, Zhang X, Li H, Li X, Lin Y. Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis. PLoS One. 2017;12(7):e0179664. doi: 10.1371/journal.pone.0179664.
195. Zelinskaya A, Kvachenyuk A, Kulinichenko G, Moroz V. Cytological characteristics of postoperative metastases of papillary thyroid cancer during the development of secondary radioiodine refractoriness. Eureca: Life science, 2020;1:3-10. doi: 10.21303/2504-5695.2020.001117.
196. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. Thyroid. 2019;29(4):461-70. doi: 10.1089/thy. 2018.0597.

197. Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;125:111-20. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012.

198. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: Kinase inhibitors and beyond. Endocr Rev. 2019;40(6):1573604. doi: 10.1210/er.2019-00007.

199. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2019;8(5):227-45. doi: 10.1159/000502229.

200. Boucher A, Ezzat S, Hotte S, Rachinsky I, Rajaraman M, Ruether D, et al. Canadian consensus statement on the management of radioactive iodineresistant differentiated thyroid cancer. Oral Oncol. 2021;121:105477. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105477.

201. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Navarro Gonzales E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). Clin Transl Oncol. 2017;19(3):279-87. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5.

202. Boudina M. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Hell J Nucl Med. 2023 May-Aug;26 Suppl:65-68. PMID: 37658568.

203. Van Nostrand D. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: Time to update the classifications. Thyroid. 2018;28(9):1083-93. doi: 10.1089/ thy. 2018.0048. PMID: 30105931.

204. Heydarzadeh S, Moshtaghie AA, Daneshpoor M, Hedayati M. Regulators of glucose uptake in thyroid cancer cell lines. Cell Commun Signal. 2020;18(1):83. doi: 10.1186/s12964-020-00586-x.

205. Liu M, Cheng L, Jin Y, Ruan M, Sheng S, Chen L. Predicting ^{131}I-avidity of metastases from differentiated thyroid cancer using ^{18}F-FDG PET/CT in postoperative patients with elevated thyroglobulin. Sci Rep. 2018;8(1):4352. doi: 10.1038/s41598-018-22656-4.

206. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2017;24(1):41-52. doi: 10.1530/ERC-16-0402.

207. Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. Novel therapeutics in radioactive iodine-resistant thyroid cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12:720723. doi: 10.3389/fendo.2021.720723.

208. Abou Jokh Casas E, Repetto A, Rodriguez Gasén A, Vercher Conejero JL, Bello Arques P, Cambil Molina T, Vallejo Casas JA. Update on iodinerefractory differentiated thyroid carcinoma. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2023;42(5):325-34. doi: 10.1016/j.remnie.2023.07.003.

209. Зелінська ГВ, Шелковий ЄА. Ультразвукові та цитологічні характеристики радіойодчутливості метастазів папілярного раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2019, 24, No. 4:311-17. doi: https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-4.311ю

210. Зелінська ГВ. Цитологічні та імуноцитохімічні прогностичні чинники радіойодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2019, 24, 2:117-22. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.117.

211. Зелінська ГВ. Роль цитологічних особливостей тиреоцитів радіойодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози в їх передопераційному прогнозуванні. Ендокринологія. 2017, 22, 3:195200.

212. Treistman N, Cavalcante LBCP, Gonzalez F, Fernandes PIW, de Andrade FA, Garcis Alves-Junior PA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent factor for worse prognosis in radioiodine refractory thyroid

cancer patients. Endocrine. 2023;81(1):141-148. doi: 10.1007/s12020-02303340-8.

213. Saïe C, Wassermann J, Mathy E, Chereau N, Leenhardt L, Tezenas du Montcel S, Buffet C. Impact of age on survival in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol. 2021;184(5):667-76. doi: 10.1530/EJE-20-1073.

214. Liu Y, Wang Y, Zhang W. Scoring system and a simple nomogram for predicting radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a retrospective study. EJNMMI Res. 2022;12(1):45. doi: 10.1186/s13550-022-00917-8.

215. Kersting D, Seifert R, Kessler L, Herrmann K, Theurer S, Brandenburg T, et al. Predictive factors for RAI-refractory disease and short overall survival in PDTC. Cancers (Basel). 2021;13(7):1728. doi: 10.3390/cancers 13071728.

216. Shobab L, Gomes-Lima C, Zeymo A, Feldman R, Jonklaas J, Wartofsky L, Burman KD. Clinical, pathological, and molecular profiling of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2019;29(9):1262-8. doi: 10.1089/thy.2019.0075.

217. de la Fouchardière C, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, Descotes F, Lopez J, Lifante JC, et al. Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas. Eur J Cancer. 2018;92:40-7. doi: 10.1016/j.ejca.2017. 12.027.

218. Simões-Pereira J, Mourinho N, Ferreira TC, Limbert E, Cavaco BM, Leite V. Avidity and outcomes of radioiodine therapy for distant metastasis of distinct types of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(10):e3911-22. doi: 10.1210/clinem/dgab436.

219. Kim M, Kim WG, Park S, Kwon H, Jeon MJ, Lee SM, et al. Growth kinetics of macronodular lung metastases and survival in differentiated thyroid carcinoma. Thyroid. 2017;27(7):915-22. doi: 10.1089/thy.2016. 0676.

220. Kato S, Demura S, Shinmura K, Yokogawa N, Shimizu T, Tsuchiya H. Current management of bone metastases from differentiated thyroid cancer. Cancers (Basel). 2021;13(17):4429. doi: 10.3390/cancers13174429.

221. Nakanishi K, Kikumori T, Miyajima N, Takano Y, Noda S, Takeuchi D, et al. Impact of patient age and histological type on radioactive iodine avidity of recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. Clin Nucl Med. 2018;43(7):482-5. doi: 10.1097/RLU.0000000000002078.

222. Nilsson JN, Grybäck P, Juhlin CC, Hedman C, Lundgren CI. Primary tumour iodine avidity in relation to uptake in persistent metastatic disease in papillary and poorly differentiated thyroid cancer. Endocrine. 2023;82(2):343-52. doi: 10.1007/s12020-023-03414-7.

223. Verrienti A, Pecce V, Abballe L, Ramundo V, Falcone R, Farzaneh Inanloo Nigi Jak F, et al. Analytical validation of a novel targeted next-generation sequencing assay for mutation detection in thyroid nodule aspirates and tissue. Endocrine. 2020;69(2):451-5. doi: 10.1007/s12020-020-02372-8.

224. Sponziello M, Brunelli C, Verrienti A, Grani G, Pecce V, Abballe L, et al. Performance of a dual-component molecular assay in cytologically indeterminate thyroid nodules. Endocrine. 2020;68(2):458-65. doi: 10.1007/ s12020-020-02271-y..

225. Nervo A, Retta F, Ragni A, Piovesan A, Gallo M, Arvat E. Management of progressive radioiodine-refractory thyroid carcinoma: Current perspective. Cancer Manag Res. 2022;14:3047-62. doi: 10.2147/CMAR.S340967.

226. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO clinical practice guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022;33(7):674-84. doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.009.

227. Satapathy S, Bal C. Theranostic options for radioiodine-refractory

differentiated thyroid carcinoma: Recent advances, challenges, and road ahead. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:924841. doi: 10.3389/fendo. 2022.924841.

228. Scharpf J, Tuttle M, Wong R, Ridge D, Smith R, Hartl D, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement: AHNS consensus statement. Head Neck. 2016;38(12):1862-9. doi: 10.1002/hed.24513.
229. Van Nostrand D, Veytsman I, Kulkarni K, Heimlich L, Burman KD. Redifferentiation of differentiated thyroid cancer: Clinical insights from a narrative review of literature. Thyroid. 2023;33(6):674-81. doi: 10.1089/thy.2022.0632.
230. Liu Y, Wang J, Hu X, Pan Z, Xu T, Xu J, et al. Radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid cancer: Resistance and overcoming strategy. Drug Resist Updat. 2023;68:100939. doi: 10.1016/j.drup.2023.100939.
231. Duke ES, Barone AK, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS, Shen YL, Isikwei E, et al. Cabozantinib for differentiated thyroid cancer. Clin Cancer Res. 2022;28(19):4173-77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0873.
232. Read ML, Brookes K, Thornton CEM, Fletcher A, Nieto HR, Alshahrani M, et al. Targeting non-canonical pathways as a strategy to modulate the sodium iodide symporter. Cell Chem Biol. 2022;29(3):502-16.e7. doi: 10.1016/j. chembiol.2021.07.016.
233. Lin Y, Qin S, Li Z, Yang H, Fu W, Li S, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The REALITY Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 202;8(2):242-50. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6268.
234. Ho AL, Dedecjus M, Wirth LJ, Tuttle RM, Inabnet WB 3rd, Tennvall J, et al. Selumetinib plus adjuvant radioactive iodine in patients with high risk differentiated thyroid cancer: A Phase III, Randomized, Placebo Controlled

Trial (ASTRA). J Clin Oncol. 2022;40(17):1870-8. doi: 10.1200/JCO.21. 00714.

235. Pitoia F, Jerkovich F, Trimboli P, Smulever A. New approaches for patients with advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. World J Clin Oncol. 2022;13(1):9-27. doi: 10.5306/wjco.v13.i1.9.
236. Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, Varricchi G, Elia G, Ragusa F. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. Semin Cancer Biol. 2022;79:180-96. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.013.
237. Leandro-García LJ, Landa I. Mechanistic insights of thyroid cancer progression. Endocrinology. 2023;164(9):bqad118. doi: 10.1210/endocr/ bqad118.
238. Gomes-Lima CJ, Shobab L, Wu D, Ylli D, Bikas A, McCoy M, et al. Do molecular profiles of primary versus metastatic radioiodine refractory differentiated thyroid cancer differ? Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:623182. doi: 10.3389/fendo.2021.623182.
239. Ahn JH, Kwak JH, Yoon SG, Yi JW, Yu HW, Kwon H, et al. A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. Surgery. 2022;171:182-9. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.071.
240. Liu H, Li Y, Mao Y. Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta analysis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2019;136(6):481-7. doi: 10.1016/j.anorl. 2018.07.010.
241. Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85(2):237-43. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.05.004.
242. Xu S, Liu W, Zhang Z, Liu Y, Xu Z, Liu J. Routine prophylactic central neck dissection may not obviously reduce lateral neck recurrence for papillary

thyroid microcarcinoma. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2019;81(2-3):73-81. doi: 10.1159/000497407.

243. Yuan Q, Yang Y, Li C, Dong X, Wang B, Tian W, Wu G. Prophylactic central neck dissection based on preoperative imaging and intraoperative surgeon's palpation versus total thyroidectomy alone for papillary thyroid cancer. J Surg Res. 2023;290:126-32. doi: 10.1016/j.jss.2023.03.035.
244. Dismukes J, Fazendin J, Obiarinze R, Márquez GCH, Ramonell KM, Buczek E, et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma: All risks, no reward. J Surg Res. 2021;264:230-5. doi: 10.1016/j.jss. 2021.02.035.
245. Gambardella C, Patrone R, Di Capua F, Offi C, Mauriello C, Clarizia G, et al. The role of prophylactic central compartment lymph node dissection in elderly patients with differentiated thyroid cancer: A multicentric study. BMC Surg. 2019;18(Suppl 1):110. doi: 10.1186/s12893-018-0433-0.
246. Паламарчук ВА. Осложнения после терапевтической диссекции шеи в лечении дифференцированного рака щитовидной железы. Клінічна хірургія. 2014;1(853):28-31. https://doi.org/10.1155/2013/317487.
247. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(10): 1214-6. doi: 10.1001/archotol.130.10.1214.
248. Clayman GL, Agarwal G, Edeiken BS, Waguespack SG, Roberts DB, Sherman SI. Long-term outcome of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2011;21(12):1309-16. doi: 10.1089/thy.2011.0170.
249. Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, Shaha AR. Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: an assessment of the evidence. Ann Surg Oncol. 2013;20(7):2285-9. doi: 10.1245/s10434-013-2897-6.

250. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. Thyroid. 2013;23(9):1087-98. doi: 10.1089/thy.2012.0608.

251. Chen Z, Zhao Q, Du J, Wang Y, Han R, Xu C, et al. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and metaanalysis. J Int Med Res. 2021;49(3):030006052199691. doi: 10.1177/ 0300060521996911.

252. Korkmaz MH, Öcal B, Saylam G, Çakal E, Bayır Ö, Tutal E, Tatar EÇ. The need of prophylactic central lymph node dissection is controversial in terms of postoperative thyroglobulin follow-up of patients with cN0 papillary thyroid cancer. Langenbecks Arch Surg. 2017;402(2):235-42. doi: 10.1007/s00423-017-1556-y.

253. Jin L, Liu L, Wang J, Zhang L. Effect of prophylactic central neck dissection following total thyroidectomy on surgical site wound infection, hematoma, and haemorrhage in subjects with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. Int Wound J. 2023;20(2):251-60. doi: 10.1111/iwj.13867.

254. Shahriarirad R, Meshkati Yazd SM, Zahedi R, Mokhtari Ardekani A, Rekabi MM, Nasiri S. Evaluation of the role of prophylactic bilateral central neck lymph node dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: a case controlled study. Updates Surg. 2023;75(3):679-89. doi: 10.1007/s13304022-01440-0.

255. Alsubaie KM, Alsubaie HM, Alzahrani FR, Alessa MA, Abdulmonem SK, Merdad MA, et al. Prophylactic central neck dissection for clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. Laryngoscope. 2022;132(6):1320-8. doi: 10.1002/lary.29912.

256. Rosati D, Bononi M, Ruscito P, Radici M, Cavaliere C, Minni A. Bilateral and ipsilateral central neck dissection in total thyroidectomy: a long term

comparison of complications. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(Suppl 3):6206-12. doi: 10.1007/s12070-021-02904-2.

257. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9. doi: 10.3322/caac.21388.

258. Sturniolo G, Zafon C, Moleti M, Castellví J, Vermiglio F, Mesa J. Immunohistochemical expression of estrogen receptor-α and progesterone receptor in patients with papillary thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2016;5(4):224-30. doi: 10.1159/000452488.

259. Ryu YJ, Cho JS, Park MH, Yoon JH. Identifying risk factors of recurrence for clinically node negative papillary thyroid carcinoma with pathologic N1a. BMC Surg. 2019;19(1):78. doi: 10.1186/s12893-019-0541-5.

260. Hughes DT, Rosen JE, Evans DB, Grubbs E, Wang TS, Solórzano CC. Prophylactic central compartment neck dissection in papillary thyroid cancer and effect on locoregional recurrence. Ann Surg Oncol. 2018;25(9):2526-34. doi: 10.1245/s10434-018-6528-0.

261. Wang TS, Evans DB, Fareau GG, Carroll T, Yen TW. Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19(13):4217-22. doi: 10.1245/s10434-012-2594-x.

262. Glover AR, Gundara JS, Norlén O, Lee JC, Sidhu SB. The pros and cons of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma. Gland Surg. 2013;2(4):196-205. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.05.

263. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Ann Surg. 2012;255(4):777-83. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b7b68.

264. Feng JW, Yang XH, Wu BQ, Sun DL, Jiang Y, Qu Z. Predictive factors for central lymph node and lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. Clin Transl Oncol. 2019;21(11):1482-91. doi: 10.1007/s12094-019-02076-0.

265. Baud G, Chereau N, De Ponthaud C, Santucci N, Sebag F, Goudet P. Scope of prophylactic lymph node dissection in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer. Recommendations of the AFCE (Association francophone de chirurgie endocrinienne) with the SFE (Société française d'endocrinologie) and the SFMN (Société française de médecine nucléaire). J Visc Surg. 2023;160(3S):S84-7. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2023.04.003.

266. Calò PG, Conzo G, Raffaelli M, Medas F, Gambardella C, De Crea C, et al. Total thyroidectomy alone versus ipsilateral versus bilateral prophylactic central neck dissection in clinically node-negative differentiated thyroid carcinoma. A retrospective multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2017;43:126-32. doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.017.

267. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. Eur J Surg Oncol. 2018;44(3):307-15. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.004.

268. Bogdanova T, Chernyshov S, Zurnadzhy L, Rogounovitch TI, Mitsutake N, Tronko M, et al. The relationship of the clinicopathological characteristics and treatment results of post-Chornobyl papillary thyroid microcarcinomas with the latency period and radiation exposure. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1078258. doi: 10.3389/fendo.2022.1078258.

269. Zurnadzhy L, Bogdanova T, Rogounovitch TI, Ito M, Tronko M, Yamashita S, et al. Clinicopathological implications of the $BRAF^{V600E}$ mutation in papillary thyroid carcinoma of Ukrainian patients exposed to the Chernobyl radiation in childhood: A study for 30 years after the accident. Front Med (Lausanne). 2022;9:882727. doi: 10.3389/fmed.2022.882727.

270. Lorenz K, Raffaeli M, Barczyński M, Lorente-Poch L, Sancho J. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis-European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. Langenbecks Arch Surg. 2020;405(4):401-25. doi: 10.1007/ s00423-020-01908x.

271. Campennì A, Ruggeri RM, Siracusa M, Romano D, Giacoppo G, Crocè L, et al. Thyroglobulin value predict iodine-123 imaging result in differentiated thyroid cancer patients. Cancers (Basel). 2023;15(8):2242. doi: 10.3390/cancers15082242.

272. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Таращенко ЮМ. Хірургічне лікування радіойодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. Ендокринологія. 2022;27(2):114-23. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.

273. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(5):536-8. doi: 10.1001/ archotol.134.5.536.

274. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117(6):601-5. doi: 10.1001/archotol.1991. 01870180037007.

275. Коваленко АЄ, Остафійчук МВ. Дисекції шиї при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2021;26(3):67-78. doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.67.

276. Тронько МД, Гулеватий СВ, Совенко ТК. Діагностика та радіонуклідне лікування тиреоїдного раку у хворих молодого віку. Ендокринологія. 2013;18(2):5-10.

277. Гуда ББ, Гулеватий СВ, Тронько МД. Сучасні підходи щодо призначення радіойод-діагностики та радіойод-терапії хворим, прооперованим з приводу папілярної карциноми щитоподібної залози. Ендокринологія. 2019;24(3):109-15. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.109.

278. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery. 1993;114(6):1050-7. PMID: 8256208.

279. Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Tarashchenko YuM. Radioiodineresistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporizhzkyy medychnyy zhurnal. 2021;23(5):670-6. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.225575.

280. Guda B, Kovalenko A, Bolgov M, Taraschenko Y, Mykhailenko N. Main progostic factors for well differentiated thyroid cancer: Analis of combined patients treatment results during 20 years after surgery. Jornal Thyroid Disorders Therapy. 2018; 7 (1): 1-6.

281. Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31/.

282. Гуда ББ, Остафійчук МВ. Приховані радіочутливі та радіорезистентні метастази папілярної карциноми щитоподібної залози: клінічні аспекти. Проблеми ендокринної патології. 2024;(2).

283. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What changed and why? hyroid. 2017;27(6):751-56. doi: 10.1089/thy.2017.0102.

284. Haymart MR, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Caoili E, Norton EC. Thyroid ultrasound and the increase in diagnosis of low-risk thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(3):785-92. doi: 10.1210/jc.201801933.

285. Wang J, Yu F, Shang Y, Ping Z, Liu L. Thyroid cancer: incidence and mortality trends in China, 2005–2015. Endocrine. 2020;68:163-73. https://doi.org/10.1007/s12020-020-02207-6.

286. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. Available online: https://seer.cancer.gov/ statfacts/html/thyro.html (accessed on 31 December 2022).

287. Yu J. Trends in the incidence of thyroid cancer among US persons from 2000 to 2019. Eur J Cancer Prev. 2024;33(1):5-10. doi: 10.1097/CEJ. 0000000000000827.

288. https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/statistics.

289. Bogović CT, IlićTM, Girotto N, Grbac IS. Risk factors for thyroid cancer: what do we know so far? Acta Clin Croat. 2020;59:66-72. doi: 10.20471/acc. 2020.59.s1.08.

290. Feldt-Rasmussen U. Hashimoto’s thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020;27:364-71. doi: 10.1097/ MED.0000000000000570.

291. McLeod D, Zhang L, Durante C, Cooper DS. Contemporary debates in adult papillary thyroid cancer management. Endocr Rev. 2019;40:1481-99. doi: 10.1210/ er.2019-00085.

292. Smulever A, Pitoia F. High rate incidence of post-surgical adverse events in patients with low-risk papillary thyroid cancer who did not accept active surveillance. Endocrine. 2020;69(3):587-95. doi: 10.1007/s12020-020-02310-8.

293. Matrone A, Campopiano MC, Nervo A, Sapuppo G, Tavarelli M, De Leo

S. Differentiated thyroid cancer, from active surveillance to advanced therapy: Toward a personalized medicine. Front Endocrinol. 2020;10:884. doi: 10.3389/fendo.2019.00884.

294. Kaliszewski K, Diakowska D, Miciak M, Jurkiewicz K, Kisiel M, Makles S, et al. The incidence trend and management of thyroid cancer – what has changed in the past years: Own experience and literature review. Cancers. 2023;15:4941. https://doi.org/10.3390/ cancers15204941.

295. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;143(10):1015-20. doi: 10.1001/jamaoto.2017.1442.

296. Kaliszewski K. Does every classical type of well-differentiated thyroid cancer have excellent prognosis? A case series and literature review. Cancer Manag Res. 2019;11:2441-8. doi: 10.2147/CMAR.S198514.

297. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, Forkasiewicz Z, Pupka D, Nowak Ł, Rudnicki J. Which papillary thyroid microcarcinoma should be treated as "true cancer" and which as "precancer"? World J Surg Onc. 2019;17:91. https://doi.org/10.1186/s12957-019-1638-0

298. Dong W, Zhang H, Li J, Guan H, He L, Wang Z, et al. Estrogen induces metastatic potential of papillary thyroid cancer cells through estrogen receptor α and β. Int J Endocrinol. 2013;2013:941568. doi: 10.1155/ 2013/ 941568.

299. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1072-7. doi: 10.1210/jcem.86.3.7283.

300. Xiong G, Deng L, Zhu J, Rychahou PG, Xu R. Prolyl-4-hydroxylase α subunit 2 promotes breast cancer progression and metastasis by regulating collagen deposition. BMC Cancer. 2014;14:1. doi: 10.1186/1471-2407-14-1.

301. Gong Z, Yang S, Wei M, Vlantis AC, Chan JYK, van Hasselt CA, et al. The isoforms of estrogen receptor alpha and beta in thyroid cancer. Front Oncol. 2022;12:916804. doi: 10.3389/fonc.2022.916804.

302. Liu J, Xu T, Ma L, Chang W. Signal pathway of estrogen and estrogen receptor in the development of thyroid cancer. Front Oncol. 2021;11: 593479. doi: 10.3389/fonc.2021.593479.

303. Gupta A, O'Connell T, Jones M, Singh K, Schwarcz M, Rasamny J, et al. Methylation and expression of androgen receptor in papillary thyroid cancer. Cancer Res. 2017;77(13 Supplement):Abstract 4356.

304. Chou CK, Chi SY, Chou FF, Huang SC, Wang JH, Chen CC, Kang HY. Aberrant expression of androgen receptor associated with high cancer risk and extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. Cancers (Basel). 2020;12(5):1109. doi: 10.3390/cancers12051109.

305. Rinaldi S, Dossus L, Keski-Rahkonen P, Kiss A, Navionis AS, Biessy C, et al. Circulating endogenous sex steroids and risk of differentiated thyroid carcinoma in men and women. Int J Cancer. 2024;154(12):2064-74. doi: 10.1002/ijc.34872.

306. Zelinskaya A. Цитологічні особливості багаторазово метастазуючих тиреоїдних папілярних карцином. Ендокринологія. 2019;24(1):35-40. https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-1.35.

307. Aydemirli MD, Morreau H. Multi-Uni Focality (MUF), in contrast to multifocality, in thyroid lesions: Relation to lymphocytic thyroiditis. Pathol Int. 2024. doi: 10.1111/pin.13421.

308. Molnár C, Molnár S, Bedekovics J, Mokánszki A, Győry F, Nagy E, Méhes G. Thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyreoiditis: Clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis. Pathol Oncol Res. 2019;25(3):1191-7. doi: 10.1007/s12253-019-00580-w.

309. Taniuchi M, Kawata R, Terada T, Higashino M, Aihara T, Jinnin T. Central node dissection from the perspective of lateral neck node metastasis in

papillary thyroid carcinoma. Auris Nasus Larynx. 2024;51(2):266-70. doi: 10.1016/j.anl.2023.10.003. \

Додаток А
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. директора КНП « Київська
міська клінічна лікарня №8»,
Світлана Плахотник
«23» ___12___ 2021р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, описи до патентів на винаходи, корисні моделі):

Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї

2.Ким запропонована, адреса, виконавець:
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська 69, м. Київ, 04114; тел. (044) 4310266. Остафійчук Мар'ян Васильович, Коваленко Андрій Євгенович

3.Джерело інформації: Остафійчук М.В., Коваленко А.Є. Інформаційний лист «Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї». - 2021.

4.Де і коли впроваджено: КНП *«Київська міська клінічна лікарня №8».*
(назва закладу, дата впровадження)
01.06.2021р.

5.Загальна кількість спостережень *10*

6. Результати впровадження за період з *01.06.2021* до *01.10.2021*

Позитивні (кількість спостережень) *9*
Невизначені (кількість спостережень) *1*
Негативні (кількість спостережень) *0*

7.Ефективність впровадження: *ефективність рекомендованого впровадження висока (90 %), доступність способу.*

8.Зауваження, пропозиції: ***рекомендується для подальшого використання в хірургічних відділеннях лікувальних установ ендокринологічного профілю***

Дата 23.12.2021 Підпис:

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
Універсальної клініки «Оберіг»,
Заслужений лікар України,
д.мед.н., професор Парій В.Д.
«01» [illegible] 2021р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, описи до патентів на винаходи, корисні моделі):

Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї

2.Ким запропонована, адреса, виконавець:
ДУ«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська 69, м.Київ, 04114; тел. (044) 4310266.
Остафійчук Мар'ян Васильович, Коваленко Андрій Євгенович

3.Джерело інформації: Остафійчук М.В., Коваленко А.Є. Інформаційний лист «Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї». - 2021.

4.Де і коли впроваджено: *Універсальна клініка «Оберіг».*
(назва закладу, дата впровадження)
01.05.2021р.

5.Загальна кількість спостережень *15*

6. Результати впровадження за період з *01.05.2021* до *01.10.2021*

Позитивні (кількість спостережень) *14*
Невизначені (кількість спостережень) *1*
Негативні (кількість спостережень) *0*

7.Ефективність впровадження: *ефективність рекомендованого впровадження висока (93,3 %), доступність способу.*

8.Зауваження, пропозиції: ***рекомендується для подальшого подальшого використання в хірургічних відділеннях лікувальних установ ендокринологічного профілю***

Дата 01. 06. 21 Підпис: [illegible]

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
ДУ«Інститут ендокринології та обміну
речовин і м. В.П.Комісаренка НАМН
України»
Ольга ФУРМАНОВА
"06" 12 2022

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, описи до патентів на винаходи, корисні моделі):

Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї

2.Ким запропонована, адреса, виконавець:
ДУ«Інститут ендокринології та обміну речовин і м. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська 69, м.Київ, 04114, тел. (044) 4310266.
Остафійчук Мар'ян Васильович, Коваленко Андрій Євгенович

3.Джерело інформації: Остафійчук М.В., Коваленко А.Є. Інформаційний лист «Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї». - 2021.

Де і коли впроваджено: ДУ«Інститут ендокринології та обміну речовин і м. В.П.Комісаренка НАМНУкраїни».
(назва закладу, дата впровадження)

01. 02.2022р.

4.Загальна кількість спостережень 15

5. Результати впровадження за період з *02.02.2022* до *01.12.2022*

Позитивні (кількість спостережень) 14
Невизначені (кількість спостережень) 1
Негативні (кількість спостережень) *0*

6.Ефективність впровадження: *ефективність рекомендованого впровадження висока (93,34 %) доступність способу. Використання в хірургічних відділеннях лікувальних установ ендокринологічного профілю.*

Зауваження, пропозиції: ***рекомендується для подальшого використання в хірургічних відділеннях лікувальних установ ендокринологічного профілю.***

Дата 06.12.2022 Підпис:

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник директора
з наукової роботи
Національного інституту раку
д.мед.н. Лукашенко А.В.
"02" 12 2022

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, описи до патентів на винаходи, корисні моделі):

Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї

2.Ким запропонована, адреса, виконавець:
ДУ«Інститут ендокринології та обміну речовин і м. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська 69, м.Київ, 04114, тел. (044) 4310266. Остафійчук Мар'ян Васильович, Коваленко Андрій Євгенович

3.Джерело інформації: Остафійчук М.В., Коваленко А.С. Інформаційний лист «Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї». - 2021.

4.Де і коли впроваджено: Національного інституту раку.
(назва закладу, дата впровадження)
04. 04.2022р.

5.Загальна кількість спостережень 12

6. Результати впровадження за період з *01.05.2021* до *01.11.2021*

Позитивні (кількість спостережень) 11
Невизначені (кількість спостережень) 1
Негативні (кількість спостережень) *0*

7.Ефективність впровадження: *ефективність рекомендованого впровадження висока (91,67 %) доступність способу. Використання в хірургічних відділеннях лікувальних установ ендокринологічного профілю.*

Зауваження, пропозиції: ***рекомендується для подальшого в икористання в хірургічних відділеннях лікувальних установ ендокринологічного профілю.***

Дата *02. 12. 2022* Підпис: Кравченко

ДОДАТОК Б

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Коваленко АЄ, Остафійчук МВ. Дисекції шиї при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2021;26(3):67-78. doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.67. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).
2. Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Tarashchenko YuM. Radioiodine resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporizkyy medychnyy zhurnal. 2021;23(5):670-6. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.225575. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).
3. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, Гулеватий СВ, Белоусова НБ. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіойодорезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3):76-88. doi: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).
4. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Таращенко ЮМ. Хірургічне лікування радіойодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. Ендокринологія. 2022;27(2):114-23. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, підготовка статті до друку).
5. Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41. doi: 10.31793/16801466.2024.29-

1.31/. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, вивчення літератури з проблеми, підготовка матеріалу до друку).

6. Таращенко ЮМ, Омельчук ОВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Болгов МЮ. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інцеденталом надниркових залоз. Ендокринологія. 2023; 28(2): 167-78. doi: https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-2.167. (Особистий внесок – участь в обстеженні хворих, виконання хірургічних втручань, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів).
7. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ. Стратегія хірургічного лікування рецидивних радіойодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. Інформаційний лист. 2022.

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: науковій конференції з міжнародною участю “Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Київ, 26-27 листопада 2020 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (Київ, 30 вересня - 1 жовтня 2021 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30 вересня 2022 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Київ, 1-2 грудня 2022 р.); міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану» (Ужгород, 26-28 квітня 2023 р.); Школі ендокринолога (Львів, 5-9 вересня 2023 р.); конференції «Новітні інноваційні підходи в лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань» (Київ, 15 квітня 2024 р.).