

# Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї

**М.В. Остафійчук,  
А.Є. Коваленко,  
Г.В. Зелінська,  
Ю.М. Тарашенко**

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

**Резюме.** Останнім часом відзначено збільшення кількості випадків радіоїодрезистентності високодиференційованих тиреоїдних карцином (ВТК), що проявляється у вигляді рецидивування хвороби в різні терміни після хірургічного лікування та терапії <sup>131</sup>I. **Мета** — провести аналіз клінічних і цитоморфологічних характеристик, а також результатів хірургічного лікування рецидиву радіоїодрезистентних метастазів (РРМ) ВТК, що виникли в пацієнтів після радикального первинного лікування. **Матеріал і методи.** Дизайн роботи — клінічне ретроспективне когортне дослідження 164 пацієнтів із ВТК, які проявили радіоїодрезистентність після проведеного радикального лікування (тиреоїдектомія, терапія <sup>131</sup>I та супресивна гормонотерапія) і перенесли повторну операцію в об'ємі видалення регіонарних лімфатичних вузлів. **Результати.** Пацієнти, у яких було виявлено радіоїодрезистентне рецидивування злюкисного процесу, становили групу з більш агресивними та розповсюдженими пухлинами. Аналіз первинних характеристик ВТК показав, що в половині спостережень (47,0%) пухлина виходила за межі капсули (pT3, pT4a і pT4b) а в 63,4% пацієнтів були присутні метастази в лімфатичні вузли шиї. У 135 спостереженнях (82,3%) злюкисність була підтверджена цитологічним дослідженням лімфовузла, а у 29 спостереженнях (17,7%) проведення біопсії було технічно ускладнено і діагноз підтверджувався непрямими ехографічними ознаками злюкисності. **Висновки.** Наявність лімфогенних локальних РРМ ВТК, що рецидивують, є неповною відповіддю на попередню терапію та показує особливості біології раку. Ретельний аналіз більшої кількості факторів, пов'язаних із захворюванням, може знизити ризики повторної операції з приводу локальних РРМ. Своєчасне виконання радикальної дисекції рецидивних метастазів дозволило отримати відмінну відповідь у 108 спостереженнях (72,0%). Вищу ефективність повторних дисекцій шиї щодо радіоїодрезистентних рецидивів ВТК показав системний компартментальний підхід порівняно з операціями локального характеру типу «berry picking».

**Ключові слова:** високодиференційована тиреоїдна карцинома, хірургічне лікування, радіоїодтерапія, радіоїодрезистентні метастази.

© М.В. Остафійчук, А.Є. Коваленко, Г.В. Зелінська, Ю.М. Тарашенко

Захворюваність ВТК в Україні за останні роки збільшилася, що пов'язано з радіаційними патогенетичними факторами в популяції населення, яке постраждало після аварії на Чорнобильській АЕС, та впливом скринінгових заходів [1]. Протокол лікування ВТК, заснований на виконанні тиреоїдектомії, дисекції шиї з подальшою терапією  $^{131}\text{I}$  показав сприятливий прогноз із високими показниками довгострокового виживання [2, 3].

Останнім часом відзначено збільшення кількості спостережень радіюдрезистентності ВТК, що проявляється у вигляді рецидивування в різні терміни після хірургічного лікування та терапії  $^{131}\text{I}$  [4-7]. Метастазування ВТК у лімфатичні вузли шиї та середостіння зустрічається майже у 82% пацієнтів, а виявлення локальних РРМ є найчастішим проявом рецидивування [3]. Водночас до 20% пацієнтів потребують повторного хірургічного втручання з приводу рецидиву захворювання [8].

Основними факторами ризику розвитку радіюдрезистентності є: вік старше 45 років, чоловіча стать, агресивні морфологічні типи ВТК, великий розмір пухлини, мультифокальність, капсулярна інвазія, наявність метастазів і мутації BRAF [4, 9]. Найчастіша зона локалізації рецидиву — лімфатичні вузли центральних (19-65%) і бокових (5-50%) ділянок шиї [10]. У цьому випадку ідеальним методом лікування є своєчасне хірургічне втручання.

Залишається дискусійним питання впливу рецидиву регіонарних РРМ на прогноз [11-13]. Вимагають обговорення питання верифікації критеріїв радіюдрезистентності та перегляду протоколу лікування, ранньої ідентифікації пролонгації захворювання, визначення необхідності та характеру повторної операції видалення метастазів у лімфатичних вузлах центральних та/або бокових ділянок шиї.

**Мета роботи** — провести аналіз клінічних, цитоморфологічних характеристик та результатів хірургічного втручання з приводу рецидиву РРМ ВТК, що виникли в пацієнтів після радикального первинного лікування.

## Матеріал та методи

Пацієнти оперовані та спостерігалися у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут

ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» за період із 1990 по 2021 роки.

3960 пацієнтам було проведено первинне лікування ВТК методом тиреоїдектомії з подальшою терапією  $^{131}\text{I}$ , з яких 429 осіб (10,8%) перенесли повторну операцію з приводу рецидиву в регіонарні лімфатичні вузли шиї. У 164 повторно оперованих пацієнтів була визначена радіюдрезистентність та їм були виконані дисекції лімфатичних колекторів шиї різного обсягу.

Дизайн роботи — клінічне ретроспективне когортне дослідження 164 пацієнтів із ВТК, які проявили радіюдрезистентність після проведеного радикального лікування (тиреоїдектомія, терапія  $^{131}\text{I}$  та супресивна гормонотерапія) і перенесли повторну операцію в об'ємі видалення регіонарних лімфатичних вузлів.

Розподіл по статі: жінок — 123 особи (75%), чоловіків — 41 особа (25%). Середній вік пацієнтів становив  $43,9 \pm 0,2$  роки.

Основні критерії діагностики радіюдрезистентності метастазів ВТК:

- відсутність накопичення радіюду ( $^{131}\text{I}$ ) у локальних рецидивах у ділянку шиї та середостіння;
- прогресивна втрата накопичення  $^{131}\text{I}$  у лімфовузлах шиї після кількох сеансів радіюдротерапії.

Реєстрували характеристики первинної та повторної операції, локалізацію рецидиву та результати лікування. Всім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження (УЗД) шиї, цитологічне дослідження 94 пацієнтам, визначення рівнів тиреоглобуліну (ТГ) та антитіл до ТГ в крові.

Пункційний матеріал, отриманий у результаті проведення тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) щитоподібної залози (ЩЗ), фіксували метанолом та забарвлювали за методом Романовського-Гімзе. Імуноцитохімічні дослідження було проведено на матеріалі ТАПБ 94 РРМ та 32 радіюдрезистентних метастазів із використанням моноклональних антитіл до тиреоїдної пероксидази та ТГ (клон МоAb47, ДАК-Тг 6, «DakoCytomation», Данія). Цитологічні характеристики епітеліальних клітин досліджували в матеріалі ТАПБ первинних папілярних ВТК та їх метастазів у 35 пацієнтів із позитивним ефектом.

## Оригінальні дослідження

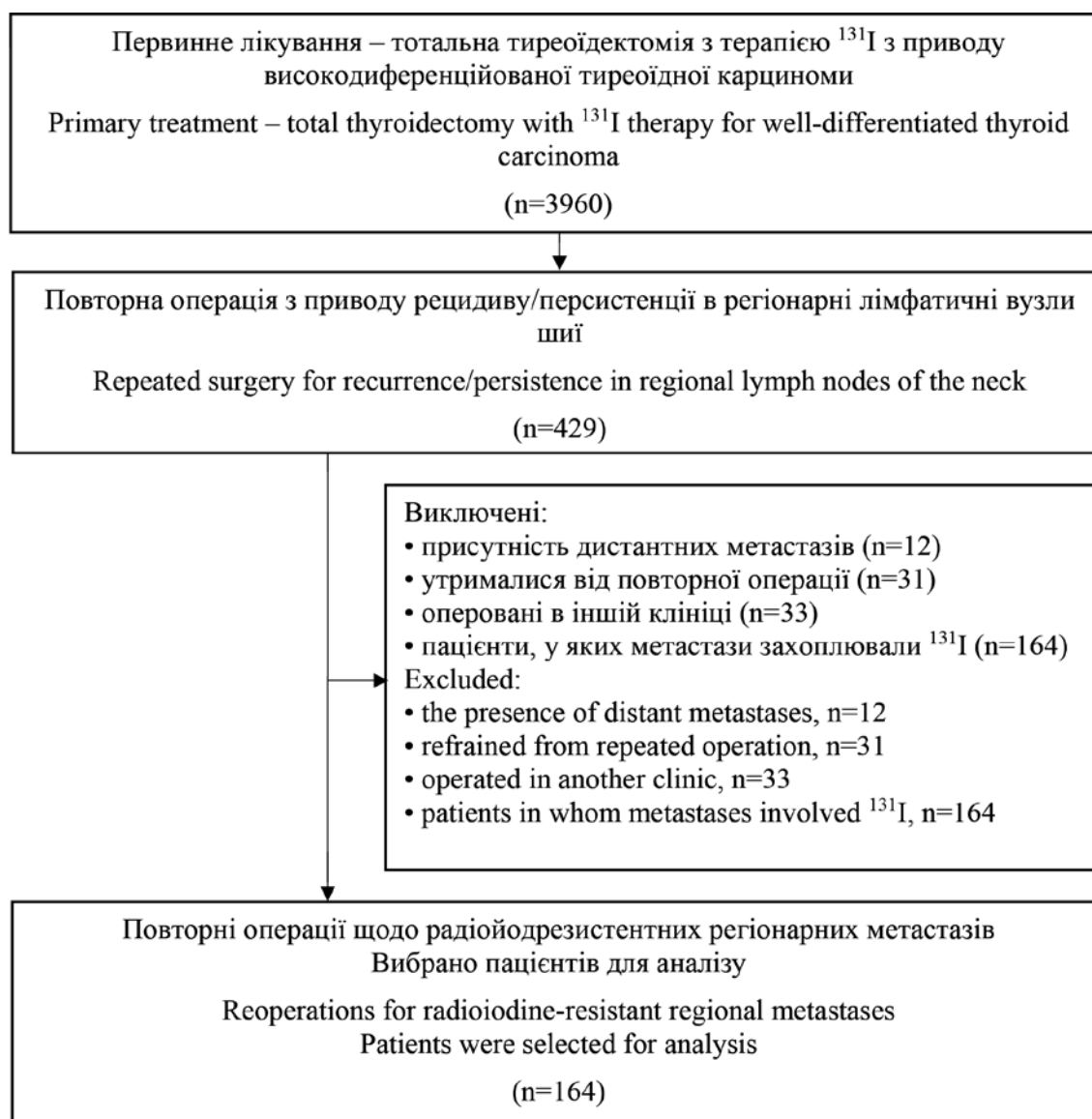
Оцінювали цитологічні характеристики пунктату: наявність кістозної дегенерації, оксифілія епітелію та наявність фенотипової гетерогенності популяції епітелію, проявом якої є особливі клітинні субклони.

В окремих випадках пацієнтам було виконано додаткові візуалізаційні дослідження: комп'ютерна томографія, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія та позитронно-емісійна томографія.

Критерії виключення з дослідження включали наявність віддалених метастазів під час рецидиву, відмову від повторної операції, проведення операцій в іншій клініці та/або видалення РРМ (рис. 1).

Обстеження пацієнтів планували відповідно до передопераційної візуалізації та обсягу початкової операції. Відповідь на лікування оцінювали згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association) 2015 р.

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 р.



**Рис. 1.** Алгоритм включення пацієнтів у дослідження

**Fig. 1.** Algorithm for including patients in the study

Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол №198 – КЕ від 16.06.2014 р.).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою критерію Мана-Уїтні та критерію  $\chi^2$  при вірогідних значеннях  $p < 0,05$ . Розрахунки виконано в пакеті Statistica 12 StatSoft.

## Результати та обговорення

Пацієнти, у яких було виявлено радіоїодрезистентне рецидивування злоякісного процесу, становили групу з більш агресивними пухлинами. Аналіз первинних характеристик ВТК показав, що в половині спостережень (47%) пухлина виходила за межі капсули (pT3, pT4a і pT4b), а в 63,4% хворих були присутні метастази в лімфатичні вузли ший (табл. 1).

**Таблиця 1.** Характеристика (ВТК) на момент первинного лікування, у яких згодом виявлено радіоїодрезистентні регіональні метастази, n (%)

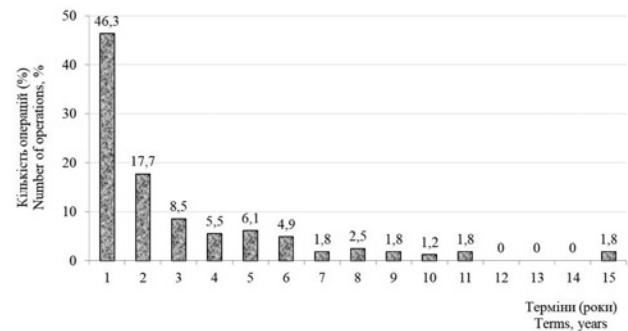
**Table 1.** Characteristics of well-differentiated thyroid carcinomas at the time of primary treatment, in which radioiodine-resistant regional metastases were subsequently detected, n (%)

Характеристика метастазів Characteristics of metastasis	Кількість пацієнтів The number of patients
pT1a	14 (8,5%)
pT1b	40 (24,4%)
pT2	33 (20,1%)
pT3	50 (30,5%)
pT4a	26 (15,9%)
pT4b	1 (0,6%)
N0	16 (9,7%)
N1a	37 (22,6%)
N1b	67 (40,8%)
Nx	44 (26,8%)
Агресивна морфологія (інвазія пухлини в навколишні тканини та судинна інвазія) Aggressive morphology (tumor invasion into surrounding tissues and vascular invasion)	82 (50,0%)
Мультифокальна карцинома Multifocal carcinoma	43 (26,2%)
Всього Total	164 (100,0%)

У 26,8% спостережень у протоколах операції відсутня інформація про ревізію лімфатичних колекторів ший на момент першої операції.

Безсумнівно, що відсутність адекватної ревізії лімфовузлів ший підвищує ризик процесу. У половині спостережень (50%) стійкість до  $^{131}\text{I}$  виявили в пухлин із більш агресивними морфологічними характеристиками. У 26,2% спостережень радіоїодрезистентність відзначена серед пацієнтів із мультифокальними ВТК.

Більшість ВТК рецидивують протягом 3-5 років після первинного лікування [10]. Терміни виявлення рецидивних метастазів у спостереженнях були різні (рис. 2).



**Рис. 2.** Терміни виявлення та виконання повторних операцій при радіоїодрезистентних метастазах високодиференційованої тиреоїдної карциноми

**Fig. 2.** Terms of detection and performance of repeated operations in radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma

Максимальну кількість метастазів було виявлено в 76 пацієнтів (46,3%) та повторно видалено протягом одного року після лікування, найбільш ймовірно, що це були випадки персистенції, діагностовані після першого курсу лікування  $^{131}\text{I}$ . Частота діагностики рецидиву знижувалася прямо пропорційно часу з моменту оперативного втручання. У більш пізні терміни зустрічалися РРМ, що розвилися після доведеного безрецидивного періоду. У 3 пацієнтів метастази виявлено через 15 років, що підтверджує необхідність контролю над пацієнтами протягом тривалого часу.

У 135 спостереженнях (82,3%) злоякісність процесу було підтверджено цитологічним дослідженням лімфовузла; у 29 спостереженнях (17,7%) проведення біопсії було технічно ускладнено і діагноз підтверджувався непрямыми ехографічними ознаками злоякісності (табл. 2).

Контроль рівня ТГ та антитіл до ТГ у сироватці крові є одним із важливих методів ранньої діагностики рецидиву раку ЩЗ [9]. Рівні

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Методи діагностики РРМ високодиференційованої тиреоїдної карциноми, n (%)

**Table 2.** Methods of diagnosing of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma, n (%)

Методи діагностики Method of diagnosing	Кількість пацієнтів The number of patients
УЗД — лімфатичний вузол із сонографічними ознаками малігнізації (тобто брали на операцію без попередньої біопсії) Ultrasound — lymph node with sonographic signs of malignancy (that is, they were taken for surgery without a preliminary biopsy)	29 (17,7%)
УЗД — із підтвердженням злоякісності методом ТАПБ Ultrasound — with confirmation of malignancy by the method of TAPB	135 (82,3%)
Ріст рівня тиреоглобуліну в крові An increase in the level of thyroglobulin in the blood	72 (43,9%)
Ріст рівня антитіл до тиреоглобуліну в крові An increase in the level of thyroglobulin antibodies in the blood	21 (12,9%)
Рентгенологічний метод — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія при терапії <sup>131</sup> I X-ray method — single photon emission computed tomography in <sup>131</sup> I therapy	1 (0,6%)
Всього Total	164 (100,0%)

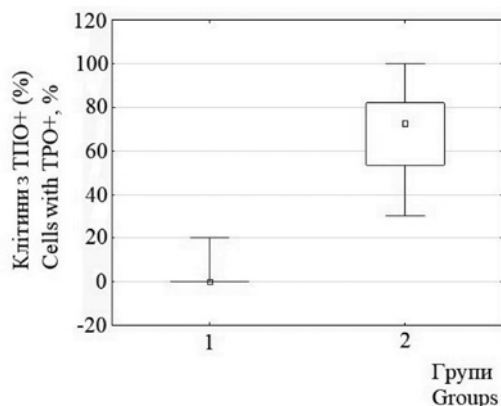
пригніченого або стимульованого ТГ, а також антитіл до ТГ в крові самі по собі не визначають вибір хірургічної або спостережної тактики лікування рецидиву, а використовуються в комплексі з іншими візуальними методами діагностики. Проте оцінка рівня ТГ надає цінну інформацію щодо стабільності або прогресії захворювання. Найчастіше підвищення рівнів ТГ або антитіл до ТГ є показанням до біопсії підозрілих лімфовузлів. У наших спостереженнях зростання рівнів ТГ та антитіл до ТГ мало діагностичну значущість у 72 (43,9%) та у 21 (12,8%) спостереженнях відповідно (табл. 2). Слід пам'ятати, що не всі види раку ЩЗ секретують ТГ і його інтерпретація може бути ненадійною.

Цитологічні дослідження РРМ продемонстрували, що рівень експресії ТГ в їх пунктах становить від 0 до 100% епітеліоцитів. За такої умови в 12,7% (12/94 випадків) пункти таких метастазів не містили клітин із ТГ. Саме в таких випадках, попри наявність метастазів, може не спостерігатися підвищення

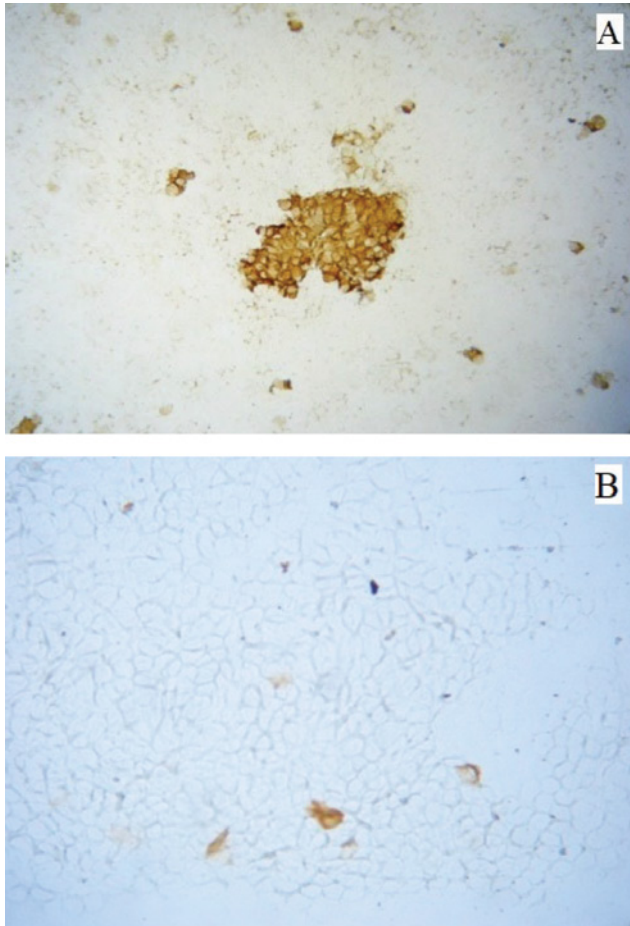
рівня сироваткового ТГ, який вважається надійним маркером розвитку рецидивів ВТК. Це спонукає до ретельнішого спостереження за пацієнтами з високою ймовірністю розвитку радіоїодрезистентності, визначеною за допомогою прогностичних цитологічних чинників (наявність особливих субклонів клітин і/або відсутність експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів), навіть у випадках отримання негативних результатів сканування з <sup>131</sup>I та за відсутності сироваткового ТГ.

Проведені цитологічні та імуноцитохімічні дослідження папілярних ВТК та регіонарних РРМ продемонстрували вірогідне зниження рівня експресії тиреоїдної пероксидази порівняно з радіоїодчутливими метастазами ( $p < 0,05$ ). Показано, що 75,5% (71/94 випадків), у пунктатах РРМ експресія тиреоїдної пероксидази відсутня, в інших 24,5% (8/32 випадків), відсоток тиреоцитів із тиреоїдною пероксидазою не перевищує 20,0%. Водночас, експресія цього антигену була вираженою в пунктатах усіх радіоїодчутливих метастазів та становила від 30,0% до 100,0% тиреоцитів. Значення медіани показника експресії тиреоїдної пероксидази для радіоїодчутливих метастазів становить 72,5%, а для РРМ — 0% (рис. 3, 4).

Також було показано, що кістозна дегенерація та фенотипова гетерогенність епітелію у вигляді наявності особливих клітинних субклонів (які відрізняються світлою



**Рис. 3.** Діаграма розмаху за % клітин із тиреоїдною пероксидазою (ТПО+) для груп радіоїодрезистентних (1, n=94) і радіоїодчутливих (2, n=32) метастазів папілярного раку ЩЗ.  
**Fig. 3.** Range diagram for % of cells with thyroperoxidase (TPO+) for the group of radioiodine-resistant (1, n=94) and radioiodine sensitive (2, n=32) metastases of papillary thyroid cancer.

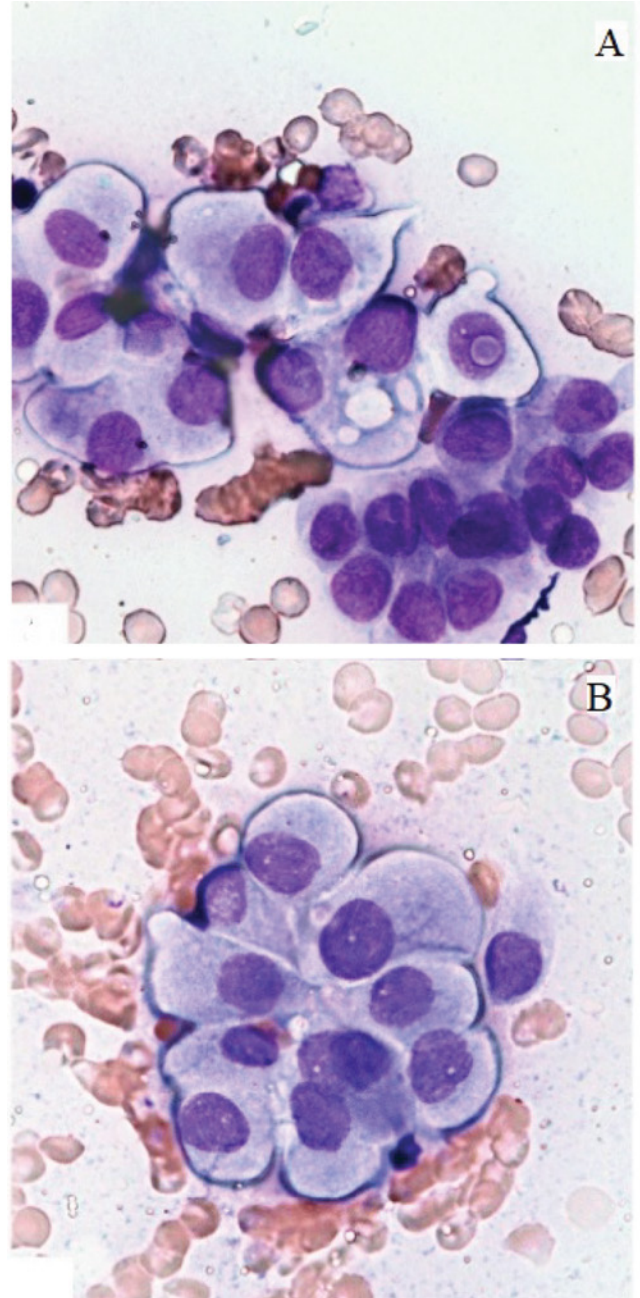


**Рис. 4.** Імуноцитохімічна реакція з антитілами до тиреоїдної пероксидази в пунктатах радіючутливого (А) та радіючутливого (В) метастазів папілярного раку ЩЗ.  $\times 200$ .

**Fig. 4.** Immunocytochemical reaction with antibodies to thyroid peroxidase in the punctates of radiosensitive (A) and radioiodine resistant (B) metastases of thyroid papillary cancer.  $\times 200$ .

цитоплазмою та чіткою поверхнею) і оксифілії епітелію спостерігались вірогідно частіше в матеріалі пунктатів метастазів, які втратили здатність до накопичення  $^{131}\text{I}$  порівняно з радіючутливими метастазами та первинними папілярними ВТК (табл. 3, рис. 5).

Таким чином, такі цитологічні ознаки в пунктатах, як зниження експресії тиреоїдної пероксидази, наявність кістозної дегенерації, певних клітинних субклонів та оксифілії епітелію можуть бути ранніми факторами передопераційного прогнозування радіючутливості папілярних ВТК. Це дозволяє розробити алгоритм передопераційного прогнозування радіючутливості папілярного тиреоїдного раку, до якого входять клінічні та цитологічні фактори, і визначати адекватну тактику терапії для таких пацієнтів.



**Рис. 5.** Наявність особливих субклонів клітин, які є проявом фенотипової гетерогенності епітелію, у пунктатах радіючутливих метастазів папілярного раку ЩЗ. Зabarвлення за Романовським-Гимза,  $\times 400$ .

**Fig. 5.** The presence of special cell subclones, which are a manifestation of phenotypic heterogeneity of the epithelium in the punctates of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid cancer. Coloring by Romanowski-Gimza,  $\times 400$ .

Інформативним методом ранньої діагностики радіючутливості є однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, яка дозволяє рентгенологічно верифікувати метастази, що не захоплюють  $^{131}\text{I}$  вже під час першого курсу терапії  $^{131}\text{I}$ .

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 3.** Поширеність цитологічних ознак у пунктатах первинних карцином ЩЗ та їх метастазів, n (%)

**Table 3.** Prevalence of cytological signs in the FNA smears of primary thyroid cancers and their metastases, n (%)

Цитологічна ознака Cytological sign	Пацієнти з радіоїод-резистентними метастазами Patients with radioiodine resistant metastases (n=35)		Пацієнти з радіоїод-чутливими метастазами Patients with radioiodine sensitive metastases (n=35)	
	Первинні карциноми Primary carcinomas	Метастази Metastases	Первинні карциноми Primary carcinomas	Метастази Metastases
Особливі клітинні субклони Special cellular subclones	0 (0,0%)	11 (31,4%)* #	0 (0,0%)	1 (2,8%)
Кістозна дегенерація Cystic degeneration	8 (22,8%)*	28 (80,0%)* #	0 (0,0%)	0 (0%)
Оксифільні зміни Oxyphilic changes	6 (17,1%)	12 (34,3%)*	0 (0,0%)	1 (2,8%)

Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником відповідної групи пацієнтів із радіоїодчутливими метастазами за критерієм  $\chi^2$ ; # —  $p < 0,05$  і \*\* —  $p < 0,001$  порівняно з показником первинної карциноми цієї ж групи пацієнтів із радіоїодрезистентними метастазами за критерієм  $\chi^2$ ; % від кількості випадків у групі пацієнтів із радіоїодрезистентними (n=35) та радіоїодчутливими (n=35) метастазами.

Note: \* —  $p < 0,05$  compared with the indicator of the group of radioiodine sensitive metastases by criterion  $\chi^2$ ; # —  $p < 0,05$  and \*\* —  $p < 0,001$  compared with the corresponding group of primary carcinomas by criterion  $\chi^2$ ; % from the number of cases in the group of patients with radioiodine-resistant (n=35) and radioiodine-sensitive (n=35) metastases. Рисунок 5

Частота локалізації метастазів у лімфатичні колектори шиї має значення для прогнозу та вибору хірургічного підходу при виконанні дисекції (табл. 4). Максимальна кількість рецидивних метастазів локалізована в центральному лімфатичному колекторі (VI шиї) 90 спостережень (54,8%), що підтверджує обґрунтованість виконання профілактичної центральної дисекції шиї під час першої операції. У боковому трикутнику шиї метастази найчастіше вражали нижню яремну групу лімфовузлів IV (37,1%), середню яремну групу III (35,3%) та верхню яремну групу II (29,2%).

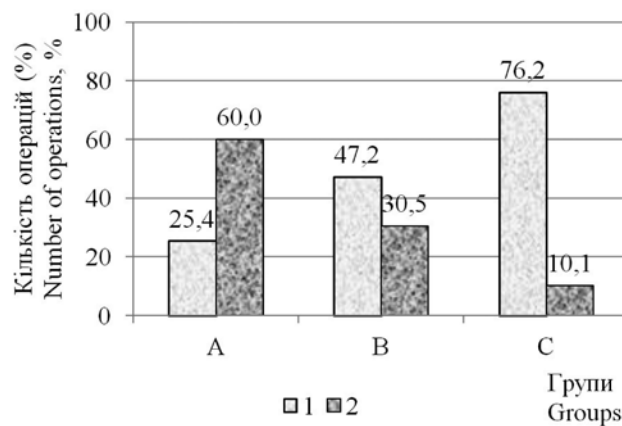
Повторна операція з приводу РРМ повинна відрізнятися системним підходом, при можливості виконанням лімфодисекції відповідно до

**Таблиця 4.** Локалізація РРМ високодиференційованої тиреоїдної карциноми (рецидив) за анатомічними ділянками шиї, n (%)

**Table 4.** Localization of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma (recurrence) by anatomical sections of the neck, n (%)

Анатомічні відсіки шиї Anatomical compartments of the neck	Кількість пацієнтів The number of patients
I підщелепна група I submandibular group	1 (0,6%)
II верхня яремна група II upper jugular group	48 (29,2%)
III середня яремна група III middle jugular group	58 (35,3%)
IV нижня яремна група IV lower jugular group	61 (37,1%)
V задній трикутник шиї V posterior triangle of the neck	4 (2,4%)
VI центральний відсік шиї VI central neck compartment	90 (54,8%)
VII верхнє середостіння VII upper mediastinum	4 (2,4%)
Імплантаційні підшкірні метастази Implantation subcutaneous metastases	3 (1,8%)
Всього Total	164 (100,0%)

анатомічних ділянок шиї. Характер хірургічних втручань на лімфатичних колекторах шиї при рецидивних РРМ представлено на рис. 6. Найчастіше ми прагнули виконувати радикальні компартменторієнтовані операції. Це



**Рис. 6.** Результати хірургічного лікування РРМ високодиференційованої тиреоїдної карциноми.

Примітка: А — селективна дисекція «Berry Picking», В — дисекція середнього відсіку шиї, С — дисекція бокового відсіку шиї; 1 — хороша відповідь, 2 — неповна відповідь.

**Fig. 6.** Results of surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma.

Note: A — selective dissection of «Berry Picking», B — dissection of the middle compartment of the neck, C — dissection of the lateral compartment of the neck; 1 — good answer, 2 — incomplete answer.

було можливо, якщо операцію виконували в ділянці ший, де раніше не проводили хірургічне втручання.

При виявленні метастазу в центральній ділянці виправдано виконання серединної дисекції VI та VII ділянок ший. Повторна дисекція латеральної ділянки ший повинна полягати у видаленні жирової клітковини з лімфовузлами II, III, IV та V рівнів ший, якщо даний об'єм не виконували під час попередньої операції.

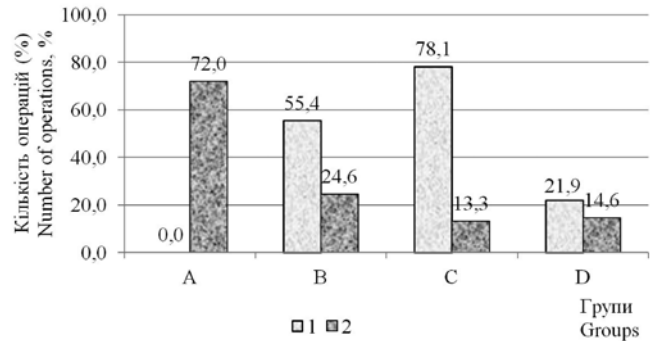
Такий системний компартментальний підхід під час виконання дисекцій ший при повторних операціях допоможе знизити ризик подальшої прогресії. Повідомляється, що за такого підходу рівень ефективності наближається до 90% за допомогою однієї операції [10]. Ширші компартменторієнтовані втручання нами проведені в 97 пацієнтів (59,1%) (рис. 6).

Операції локального селективного характеру типу «berry picking» виправдані у технічно складних випадках, коли тканини ший деформовані рубцево-злукровим процесом унаслідок раніше перенесеного втручання. Ідентифікація невеликих метастазів може бути ускладненою. У цих випадках виправдано проведення передопераційного УЗД з поміткою на шкірі маркером локалізації уражених лімфовузлів. Такі селективні операції типу «berry picking» виконані нами в 67 пацієнтів (40,9%). Широкі радикальні операції (повноцінна серединна та бокова дисекції ший) дали вірогідно кращу відповідь на лікування при оцінці у віддалений період (рис. 6).

Повторні оперативні втручання на органах ший загрожують підвищеним ризиком хірургічних ускладнень: у наших спостереженнях ларингеальний парез відзначений у 5 випадках (3,0%), перманентна гіпокальціємія — в 1 випадку (0,6%).

Результат після виконання повторної операції щодо регіонарних РРМ вдалося спостерігати в 150 пацієнтів (рис. 7). Своєчасне виконання радикальної дисекції щодо рецидивних метастазів дозволило отримати відмінну відповідь у 108 спостереженнях (72%), а також вірогідно знизити кількість біохімічно (із 55,4% до 24,6%) та структурно (із 78,0% до 13,3%) неповних відповідей.

Рання діагностика радіоїодрезистентних рецидивів ВТК у лімфатичні вузли ший є основою своєчасного виконання оперативного



**Рис. 7.** Відповідь на радикальне первинне лікування високодиференційованої тиреоїдної карциноми у випадках розвитку радіоїодрезистентних рецидивних метастазів.

Примітка: А — хороша відповідь, В — біохімічно неповна відповідь, С — структурно неповна відповідь, D — невизначена відповідь; 1 — після первинного лікування при діагностиці РРМ, 2 — після операції з приводу РРМ.

**Fig. 7.** Response to radical primary treatment of well-differentiated thyroid carcinoma in cases of radioiodine-resistant recurrent metastases.

Note: A — good answer, B — biochemically incomplete answer, C — structurally incomplete answer, D — uncertain answer; 1 — after primary treatment in the diagnosis of radioiodine-resistant metastases, 2 — after surgery for radioresistant metastases.

втручання, оскільки рецидиви прогноуються у 20% пацієнтів [10]. Водночас більшість авторів погоджуються з тим, що рецидив частіше виникає при первинно поширених формах раку, що підтверджується нашими результатами [8]. Важливо відзначити необхідність ретельної інтраопераційної ревізії зон метастазування при первинному хірургічному лікуванні та особливо уважному спостереженні за пацієнтом у перші 3-5 років після втручання, коли найчастіше виявляють рецидивні метастази [10]. За нашими даними, максимальну кількість повторних операцій було виконано в перший рік спостереження.

Показання для біопсії лімфатичних вузлів ший, підозрілих на рецидив, є складним дискусійним питанням. Ми погоджуємося з рекомендацією, що практично за будь-яких обставин перед операцією необхідно підтвердити наявність раку за допомогою ТАПБ лімфатичного вузла [12]. Проте слід зазначити, що біопсія може не проводитися у випадках, коли досить ультразвукових ознак злякості і є технічні анатомічні складності щодо дослідження.

Ми не можемо сказати, що зростання рівнів ТГ та антитіл до ТГ має високу діагностичну значущість; швидше за все підвищення рівня

## Оригінальні дослідження

ТГ визначає показання для цитологічних досліджень підозрілих лімфовузлів.

Знання анатомічних зон метастазування тиреоїдного раку найважливіше для хірурга [8, 10]. Дуже важливим є прагнення до виконання широких радикальних повторних дисекцій шиї, що дозволяє досягти кращих результатів лікування [1, 8].

## Висновки

Наявність лімфогенних локальних РРМ ВТК, що рецидивують, є неповною відповіддю на попередню терапію та показує особливості біології раку.

Ризики повторної операції з приводу локальних РРМ можуть бути мінімізовані шляхом ретельного аналізу більшої кількості факторів, пов'язаних із захворюванням, пацієнтом та попереднім лікуванням, ніж це було відомо в умовах першої операції.

Зниження експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів папілярних ВТК, а також виявлення кістозної дегенерації, оксифілії та фенотипової гетерогенності епітелію пунктатів дозволяють провести ранню передопераційну діагностику РРМ та визначити адекватну терапевтичну тактику для цих пацієнтів.

Рання діагностика рецидивних локальних метастазів ВТК дозволила виконати їхнє хірургічне видалення з відмінною відповіддю на лікування в 72% спостережень та частотою ускладнень 6,7%.

Системний компартментальний підхід показав вищу ефективність повторних дисекцій шиї щодо радіоїодрезистентних рецидивів ВТК порівняно з операціями локального характеру типу «berry picking».

## Список використаної літератури

1. Tronko M, Bogdanova T, Komisarenko I, Kovalenko A, Oliyynyk V, Zurnadzhy L, et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl catastrophe: 25-year experience of follow-up. In: Nakashima M, Takamura N, Suzuki K, Yamashita S, editors. A challenge of radiation health risk management. Nagasaki: Newspaper Publish; 2012. p. 239-44.
2. Тронько МД, Коваленко АЄ, Тарашченко ЮМ, Остафійчук МВ. Стратегії лікування папілярних тиреоїдних карцином через 33 роки після аварії на Чорнобильській АЕС. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2019;20(2):47-51 (Tronko MD, Kovalenko AE, Tarashchenko YuM, Ostafiychuk MV. Strategies for the treatment of papillary thyroid carcinoma 33 years after the Chernobyl accident. Bulletin of emergency and restorative medicine. 2019;20(2):47-51. Ukrainian).
3. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients

- with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Mar;17(3):176-88. doi: 10.1038/s41574-020-00448-z.
4. Van Nostrand D. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: time to update the classifications. *Thyroid*. 2018 Sep;28(9):1083-93. doi: 10.1089/thy.2018.0048.
5. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Navarro González 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 Mar;19(3):279-87. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5.
6. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2019 Oct;8(5):227-45. doi: 10.1159/000502229.
7. Narayanan S, Colevas AD. Current standards in treatment of radioiodine refractory thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 Jun;17(6):30. doi: 10.1007/s11864-016-0404-6.
8. Lamartina L, Borget I, Mirghani H, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Bidault F, et al. Surgery for neck recurrence of differentiated thyroid cancer: outcomes and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;102(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2016-3284.
9. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, et al. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодрезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021;29(3):76-88 (Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafiychuk MV, Kvachenyuk AM, Ustyomenko GYA, Kulynychenko GM, et al. Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(3):76-88. Ukrainian). doi: 10.46879/ukroj.3.2021.76-88.
10. Randle RW, Pitt SC. The role of node dissection for thyroid cancer. *Adv Surg*. 2021 Sep;55:131-45. doi: 10.1016/j.yasu.2021.05.010.
11. Clayman GL, Steward DL. Management of persistent or recurrent structural neck disease in differentiated thyroid carcinoma: point and counterpoint. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Aug 1;142(8):789-91. doi: 10.1001/jamaoto.2016.1114.
12. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2049-56. doi: 10.1210/jc.2010-2298.
13. Sturgeon C, Yang A, Elaraj D. Surgical management of lymph node compartments in papillary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Jan;25(1):17-40. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.013.

## Список скорочень

**ВТК** — високодиференційована тиреоїдна карцинома

**РРМ** — радіоїодрезистентні метастази

**ТАПБ** — тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія

**ТГ** — тиреоглобулін

**УЗД** — ультразвукова діагностика

**ЩЗ** — щитоподібна залоза

## Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck

M.V. Ostafiychuk, A.Ye. Kovalenko, H.V. Zelinska, Yu.M. Tarashchenko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Recently, an increase in the number of cases of radioiodine resistance of well-differentiated thyroid cancers (WDTCs) has

been noted, which manifests itself in the form of recurrence of the disease at different times after surgical treatment and  $^{131}\text{I}$  therapy.

**Aim** of the study was to analyze the clinical and cytomorphological characteristics, as well as the results of surgical treatment of recurrence of radioiodine-resistant metastases of WDTCs, which occurred in patients after radical primary treatment. **Material and methods.** The design is a clinical retrospective cohort study of 164 patients with WDTCs who developed radioiodine resistance after radical treatment (thyroidectomy,  $^{131}\text{I}$  therapy, and suppressive hormone therapy) and underwent reoperation in the volume to remove regional lymph nodes. **Results.** Patients in whom radioiodine-resistant recurrence of the malignant process was found constituted a group with more aggressive and widespread tumors. Analysis of the primary characteristics of WDTCs showed that in half of the cases (47.0%) the tumor extended beyond the capsule (pT3, pT4a and pT4b), and in 63.4% of patients there were metastases in the lymph nodes of the neck. In 135 cases (82.3%), malignancy was confirmed by cytological examination of the lymph node, and in 29 cases (17.7%), the biopsy was technically complicated and the diagnosis was confirmed by indirect echographic signs of malignancy. **Conclusions.** The presence of recurrent, lymphogenic local radioiodine-resistant metastases of WDTCs is an incomplete response to previous therapy and reflects the features of cancer biology. Careful analysis of more disease-related factors may reduce the risk of reoperation for localized radioiodine-resistant metastases. Timely implementation of radical dissection of recurrent metastases allowed us to obtain an excellent response in 108 observations (72.0%). A higher efficiency of repeated neck dissections in relation to radioiodine-resistant relapses of WDTCs was shown by a systematic compartmental approach compared to local operations such as berry picking type.

**Keywords:** well-differentiated thyroid carcinoma, surgical treatment, radioiodine therapy, radioiodine refractory metastases.

**Для цитування:** Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Тарашченко ЮМ. Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. *Ендокринологія.* 2022;27(2):114-123. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.

**Адреса для листування:** Остафійчук Мар'ян Васильович, maryanostafiychuk@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Коваленко Андрій Євгенович, д-р мед. наук, проф., член-кор. НАМН України, ORCID: 000-0003-0326-6421;

Зелінська Ганна Володимирівна, д-р біол. наук, старш. наук. співроб. лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-4320-6901; Тарашченко Юрій Миколайович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-4787-359X.

**Особистий внесок:** Остафійчук М.В. — ідея роботи, аналіз літературних джерел і написання тексту; Коваленко А.Є. — ідея роботи, аналіз літературних джерел і написання тексту; Зелінська Г.В. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Тарашченко Ю.М. — обговорення результатів і написання статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 16.04.2022 р.; перероблена 18.05.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

**For citation:** Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Zelinska HV, Tarashchenko YuM. Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck. *Endokrynologia.* 2022;27(2):114-123. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.

**Correspondence address:** Ostafiichuk M.V., maryanostafiychuk@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Ostafiichuk M.V., Researcher of the Department of Endocrine Gland Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Kovalenko A.Ye., Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, ORCID: 000-0003-0326-6421; Zelinska Hanna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Tarashchenko Yu.M., Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Gland Surgery, ORCID: 0000-0003-4787-359X.

**Personal contribution:** Ostafiichuk M.V. — idea of work, analysis of literary sources and text writing; Kovalenko A.Ye. — idea of work, analysis of literary sources and text writing; Zelinska H.V. — consultations when editing an article; discussion of the results obtained and writing an article; Tarashchenko Yu.M. — discussion of the results obtained and writing an article.

**Funding:** The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

**Declaration of ethics:** The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received April 16, 2022; revised May 18, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.