

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.167

# Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інциденталом надниркових залоз\*

Ю.М. Таращенко<sup>1</sup>,  
О.В. Омельчук<sup>1</sup>,  
А.Є. Коваленко<sup>2</sup>,  
М.В. Остафійчук<sup>1</sup>,  
І.Р. Янчій<sup>1</sup>,  
М.Ю. Болгов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

**Резюме.** У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений вивченню результатів діагностики та лікування вузлової патології щитоподібної залози (ЩЗ) та надниркових залоз (НЗ). **Мета дослідження** — вивчення молекулярних і біохімічних маркерів у доброякісних утвореннях і високодиференційованих злоякісних пухлинах, а також у нормальній тканині ЩЗ; аналіз результатів проведення молекулярно-генетичних досліджень; роль йодо- та селенодефіциту в патогенезі зобної трансформації ЩЗ; визначення оптимальних протоколів ведення інциденталом НЗ. **Об'єкт дослідження** — пацієнти з доброякісними утвореннями та злоякісними високодиференційованими карциномами ЩЗ, а також пухлинами НЗ. **Матеріал та методи:** клініко-епідеміологічні, біохімічні, морфологічні, ультразвукові та статистичні. **Результати.** У пацієнтів із доброякісною патологією ЩЗ виявлено йододефіцит у 43,6% випадків, оптимальне йодне забезпечення — у 38,5% випадків, високий рівень йодної екскреції — у 17,9% випадків. Значно знижений рівень селену в крові виявлено в 76,5% пацієнтів, субоптимальний вміст у 13,6% пацієнтів і оптимальна концентрація — лише в 9,9% пацієнтів. У пацієнтів із вузловою патологією ЩЗ, аутоімунних тиреопатіях та їх поєднанні, відзначався дефіцит селену порівняно з ехографічно незміненою ЩЗ. За отриманими даними *BRAF*-мутації вірогідно частіше

\* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100647)

© Ю.М. Таращенко, О.В. Омельчук, А.Є. Коваленко, М.В. Остафійчук, І.Р. Янчій, М.Ю. Болгов

## Прикладні дослідження

( $p < 0,001$ ) були виявлені в пацієнтів із класичним та оксифільноклітинними варіантами папілярної карциноми (ПК, 60% і 100% відповідно), порівняно з фолікулярним варіантом ПК ЩЗ (6,7%). Серед локально інвазивних ПК ЩЗ вірогідно частіше переважали *BRAF*-негативні випадки ( $p < 0,05$ ) над неінвазивними ПК. Усі випадки фолікулярного варіанта ПК мали ознаки інвазії та вірогідно частіше відмічались порівняно з класичним та оксифільноклітинними варіантами ( $p < 0,01$ ). Мутація *BRAF*<sup>V600E</sup> відмічалась як у пухлинах із метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли шиї (55%), так і в пухлинах без метастазів (37,5%). Проведено порівняльну оцінку адреналектомій (і адреналрезекцій) із лапароскопічного та люмботомічного доступів за низкою критеріїв. Так, зокрема, середній час від початку операції до кліпування центральної вени НЗ менше при лапароскопічних операціях у цілому по групі (включаючи менш досвідчених операторів). Інтраопераційна крововтрата при виконанні ендоскопічної операції становила в середньому  $100,0 \pm 26,4$  мл, а при торакофренолюмботомії —  $250,0 \pm 74,3$  мл.

**Висновки.** 1. Наявність мутації гена *BRAF*<sup>V600E</sup> є діагностичним маркером ПК ЩЗ, його виявлення підтверджує наявність злоякісності та може бути використано як додатковий метод доопераційної діагностики ПК ЩЗ. Негативні по *BRAF* цитологічно невизначені вузли ЩЗ не виключають злоякісності й таким пацієнтам може бути рекомендоване хірургічне лікування чи ретельне спостереження. 2. Розширення кількості молекулярно-генетичних маркерів у доопераційній діагностиці раку ЩЗ (РЩЗ) та розробка специфічної генетичної панелі може значно покращити якість діагностики та, відповідно, хірургічного лікування. 3. Ендоскопічні операції є золотим стандартом у лікуванні пацієнтів із пухлинами НЗ через меншу інтраопераційну крововтрату, меншу кількість інтра- та післяопераційних ускладнень та ранню реабілітацію, порівняно з відкритими операціями. 4. Відкриті оперативні втручання (люмботомія та торакофренотомія) можуть бути показані при утвореннях НЗ діаметром  $> 8$  см та місцевопоширених формах адренокортикального раку та злоякісних феохромоцитом з ознаками інвазії в сусідні органи.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, надниркові залози, патологія, діагностика, хірургічне лікування, прогнозування.

## Огляд літератури

Останнім часом відзначається збільшення числа хворих із вузловими утвореннями ЩЗ, які виявляють у 5-70% населення. Актуальність проблеми диференційної діагностики вперше виявлених тиреоїдних вузлів полягає в тому, що до 13% із них є злоякісними. При цьому за останні 20 років захворюваність високодиференційованим РЩЗ збільшується у всьому світі при 5-річній безрецидивній виживаності понад 95% [1].

З метою диференційної діагностики тиреоїдних вузлів використовується тонкоіголова аспіраційна біопсія з наступним цитологічним дослідженням біоптату. Американська тиреоїдна асоціація (American Thyroid Association, ATA) 2015 р. рекомендує класифікувати вперше виявлені тиреоїдні вузли та проводити їх біопсію в залежності від сонографічних критеріїв, що визначають ризик злоякісності [2].

На сьогодні у світі загальною визначним стандартом класифікації результатів

цитологічного дослідження є використання системи Bethesda [3], згідно з якою: VI — неінформативне дослідження, VII — доброякісність, VIII — атипія невизначеного значення/фолікулярна пухлина невизначеного значення, IV — фолікулярне новоутворення/підозра на фолікулярне новоутворення, V — підозра на злоякісність і VI — злоякісність.

Треба зауважити, що якісно виконане цитологічне дослідження дозволяє в переважній більшості поставити правильний діагноз. Так, при метааналізі збіг цитологічно та гістологічно оцінюваних вузлів (після їх видалення), виявлення злоякісності в доброякісних за Bethesda новоутвореннях складає менше 4%, водночас підтвердження злоякісності відбувається в 99%.

Однак цитологічний метод має ряд обмежень. Зокрема, група IV за Bethesda включає в себе так звану «сіру зону», що пов'язано з відсутністю точних цитологічних критеріїв для диференційної діагностики фолікулярних новоутворень ЩЗ. Частка таких висновків досить

висока та становить у середньому 25-30%. Приблизно 20-25% результатів біопсій відповідають вимогам однієї з категорій VIII або ВІV із діапазоном злоякісності 5-75% [3].

Таким чином, неможливість на доопераційному етапі наявними методами виключити пухлинну природу тиреоїдного вузла є показом до виконання діагностичної операції. При хірургічному втручанні в 15-20% невизначених результатів цитологічного дослідження виявляють злоякісний процес [4, 5]. До теперішнього часу остаточний діагноз може бути встановлений тільки в результаті гістологічного дослідження.

Пошук нових методів доопераційної диференційної діагностики вузлів ЩЗ є однією з актуальних проблем сучасної тиреоїдології, вирішення якої дозволить поліпшити діагностику карцином ЩЗ та зменшити кількість діагностичних операцій.

На сьогодні дослідження подій молекулярного рівня займає провідне місце у визначенні патогенезу різних форм РЩЗ та, відповідно, може бути застосоване в діагностичних цілях. Молекулярне тестування з'явилося як доповнення до цитологічно невизначеного дослідження, що дозволяє більш точно оцінити ймовірність малігнізації та передопераційне прогнозування агресивності злоякісності [6, 7].

Основою молекулярного тестування є виявлення генетичних змін, пов'язаних з онкогенезом раку ЩЗ. Більшість мутацій генів, пов'язаних із РЩЗ, є драйверами шляхів, які активуються мітоген-активованою протеїнкіназою (МАРК) та фосфатидилінозитол-3-кіназа-Акт (PI3K-АКТ), включаючи рецептори клітинної мембрани тирозинкінази, внутрішньоклітинні сигнальні білки і ядерні рецептори, які кодуються генами *BRAF*, *RAS*, *RET* і *PPARg*, а також регуляторними генами, такими як *PTEN* і *PAX8* [8].

Одним із часто досліджуваних молекулярних маркерів при РЩЗ є активуюча точкова мутація гена *BRAF<sup>V600E</sup>*. Ця мутація є специфічним, найбільш часто ідентифікованим генетичним маркером для ПК ЩЗ, включаючи класичний та висококлітинний підтип та виявляється в 40-80% від загальної кількості спостережень. Наявність мутації *BRAF<sup>V600E</sup>* веде до дестабілізації в RAF-кіназному гені, що в кінцевому підсумку призводить до активації

МАР-кіназного шляху і підвищення мітотичної та проліферативної активності клітини. При дослідженні гістологічного матеріалу хворих, прооперованих із приводу РЩЗ, наявність *BRAF<sup>V600E</sup>*-мутації визначають із частотою 38-69% [9, 10].

Визначено, що *BRAF<sup>V600E</sup>*-позитивні ПК ЩЗ мають вищий ризик розвитку локального рецидиву, регіонарного метастазування, нечутливості до радіоактивного йоду та несприятливого прогнозу [11, 12].

За даними Zhao С.К., et al. виявлення мутації *BRAF<sup>V600E</sup>* у передопераційних цитологічних біоптатах прогнозувало поганий клініко-патологічний результат ПК ЩЗ та було предиктором метастазування в лімфатичні вузли. Автори рекомендують передопераційну оцінку *BRAF<sup>V600E</sup>* у цитологічних зразках пунктів для стратифікації ризику та визначення хірургічної та терапевтичної тактики в пацієнтів із ПК ЩЗ [13].

В умовах дефіциту йоду знижуються синтез і секреція тиреоїдних гормонів (вільні тироксин і трийодтиронін), для яких йод є субстратом, що за принципом зворотного зв'язку призводить до підвищення секреції тиреотропного гормону гіпофізом.

На початку ХХ століття американський патолог David Marin уперше обґрунтував зв'язок між йодним дефіцитом та гіперпластичними процесами в ЩЗ. Він першим виявив залежність між об'ємом ЩЗ та вмістом у ній йоду, а також описав гістологічні зміни, характерні для ендемічного зоба [14].

Після виснаження функціональних компенсаторних механізмів під впливом тиреотропного гормону розвиваються прояви явного або субклінічного гіпотиреозу, з'являється морфологічна патологія — гіпертрофія (збільшення в розмірах) і гіперплазія (збільшення кількості фолікулярних клітин) ЩЗ, пізніше функціональна автономія та злоякісність [15, 16].

Захворювання, що виникають внаслідок нестачі йоду в організмі, окрім зоба, включають гіпотиреозидизм, безплідність, викидні, мертвонароджуваність, вроджені аномалії, підвищену перинатальну та дитячу смертність, кретинізм, затримку фізичного та розумового розвитку, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, зниження працездатності та підвищену чутливість до іонізуючого опромінення [17-21].

## Прикладні дослідження

Ендемічний зоб є найпоширенішим захворюванням ЩЗ в зонах зниженого споживання йоду (при споживанні йоду <50 мкг на добу). У регіонах із вираженим дефіцитом йоду (споживання йоду <20 мкг на добу) 25-30% населення мають ту чи іншу патологію ЩЗ. Другим за частотою виникнення йододефіцитних захворювань серед дорослого населення є вузловий зоб – нерівномірна, вузлова гіперплазія ЩЗ. В ендемічних по зобу регіонах вузлові форми досягають 50-70% від всієї тиреоїдної патології [22].

Ключовим моментом успішного лікування диференційованого РЩЗ та його метастазів є використання радіоїодтерапії – методу лікування, заснованого на унікальній здатності клітин ЩЗ до накопичення радіоїоду [23]. Але, у 4-20% випадків у пацієнтів із диференційованою тиреоїдною карциномою на тлі проведеної тиреоїдектомії та радіоїодтерапії розвиваються радіоїодрезистентні метастази (РЙРМ), клітини яких втрачають здатність до акумуляції радіоїоду та радіоїодтерапія для них стає неефективною [24-25]. П'ятирічне безрецидивне виживання хворих із радіоїодрезистентною хворобою становить 66%, а 10-річне – не перевищує 10%. За результатами різних досліджень, середня тривалість життя пацієнтів із радіоїодрезистентним РЩЗ знижується і становить 2,5-3,5 року з моменту встановлення діагнозу [26]. При пізньому виявленні метастазів показники виживання хворих на РЩЗ суттєво погіршуються.

Терапія радіоїодом ( $^{131}\text{I}$ ) є методом вибору в лікуванні метастатичного високодиференційованого РЩЗ та обумовлена здатністю пухлинних клітин до захоплення та вибіркового накопичення ізотопу. Позитивний ефект лікування може бути досягнутий у 60-70% пацієнтів із невеликими метастатичними вогнищами та високим ступенем накопичення радіофармпрепаратів.

Необхідно також відзначити, що в більшості випадків йодрезистентні пухлини безсимптомні та пацієнти не потребують екстреної терапії. Уважне та регулярне спостереження за пацієнтом після радикального лікування дозволяє в більшості спостережень рано діагностувати локальні РЙРМ у ділянці шиї та видалити їх хірургічним шляхом, не впливаючи на показники виживаності. Однак, не завжди процес може бути операбельним.

До теперішнього часу невирішеними залишаються важливі дискусійні клінічні питання профілактики розвитку, ранньої діагностики, оптимізації стратегії комбінованого хірургічного та системного лікування пацієнтів із доведеною РЙРМ високодиференційованого папілярного РЩЗ, що вимагало дослідження результатів лікування цієї групи хворих.

Тому актуальними залишаються питання прогнозування, своєчасної діагностики та лікування РЙРМ папілярного РЩЗ. На усіх етапах лікування пацієнтів із високодиференційованим РЩЗ необхідно враховувати вірогідність розвитку резистентності до радіоїодтерапії з метою вчасної корекції терапевтичної програми. Крім того, за останнє десятиріччя значно розширились покази до органозберігаючих операцій при стадіях T1-2N0M0 папілярного РЩЗ, тому раннє прогнозування радіоїодрезистентності пухлин може вплинути на тактику оперативного втручання [25].

Важливо проводити прогнозування радіоїодрезистентності вже на передопераційному етапі за допомогою цитоморфологічних методів. Існують суперечливі літературні дані щодо кореляції деяких морфологічних показників із радіоїодрезистентністю.

### Результати власних досліджень

Молекулярно-генетичний аналіз у цитоморфологічній діагностиці тиреоїдних вузлів проводився шляхом визначення мутації *BRAF*<sup>V600E</sup> у пацієнтів із тиреоїдними вузлами.

Визначення *BRAF*-статусу було проведено в 65 пацієнтів із вперше виявленими тиреоїдними вузлами. Досліджували новоутворення з невизначеним цитологічним діагнозом (категорії ВІІІ і ВІV) та вузли категорії ВV і ВVІ з метою стратифікації ризику карцином. Серед всіх цитологічних заключень кількість *BRAF*-позитивних випадків становила 30,8% (20 пацієнтів).

У групах ВІІІ та ВІV дослідження *BRAF*-мутацій не мало особливого прогностичного значення: в обох групах мутації були виявлені тільки по одному випадку (відповідно 25% і 4,5%).

Остаточне морфологічне дослідження видалених вузлів показало відсутність *BRAF*-мутацій серед 22 доброякісних вузлів. Серед патогістологічно підтверджених 43 випадків ПК ЩЗ *BRAF*-позитивними були 20 (46,5%).

У групі Bethesda VI, коли діагноз злоякісності був підтверджений до операції, позитивний *BRAF*-статус був відзначений у 16 спостереженнях із 28 карцином (57,1%). Слід відзначити, що кількість *BRAF*-позитивних випадів у групах збільшується зі збільшенням ймовірності діагностики карцином, починаючи з Bethesda IV, і є вірогідно більшою ( $p < 0,001$ ) в групі Bethesda VI порівняно з BIV.

Аналіз остаточних морфологічних діагнозів показав, що вузлові форми зоба, фолікулярні аденоми, пухлини невизначеного потенціалу малігнізації та неінвазивні фолікулярні пухлини були всі *BRAF*-негативні в доопераційній діагностиці.

При аналізі наявності генетичних мутацій у залежності від підтипів ПК ЩЗ виявлено, що *BRAF*-мутації вірогідно частіше ( $p < 0,001$ ) були виявлені в пацієнтів із класичним та оксифільноклітинними варіантами ПК ЩЗ (60% і 100% відповідно) порівняно з фолікулярним варіантом ПК ЩЗ (6,7%).

Аналіз агресивності ПК ЩЗ проводили шляхом аналізу наявності ознак інвазії пухлини, як макроскопічної під час інтраопераційної ревізії пухлини, так і по наявності патогістологічних даних за періневрально інвазію, інвазію в кровеносні та лімфатичні судини. Також, окремо оцінювалося метастазування в регіонарні лімфатичні вузли серединного та яремних колекторів шиї, які були підтверджені морфологічно.

Слід відзначити, що загалом серед локально інвазивних ПК ЩЗ вірогідно частіше переважали *BRAF*-негативні випадки ( $p < 0,05$ ) над неінвазивними ПК і становили 75,0% і 37,5% відповідно. Водночас, не виявлено вірогідної відмінності частоти метастазування ПК ЩЗ у регіонарні лімфатичні вузли шиї і *BRAF*-статусу та становило 55,0% випадків із метастазуванням і 37,5% випадків без метастазів.

Але при аналізі інвазивності пухлини в залежності від її морфологічного варіанта виявлено, що всі випадки фолікулярного варіанта ПК ЩЗ мали ознаки інвазії та вірогідно частіше ( $p < 0,01$ ) спостерігалися порівняно з класичним та оксифільноклітинними варіантами.

Проведений аналіз із виявлення мутації гена *BRAF*<sup>V600E</sup> на доопераційному етапі вказує на недостатньо високу чутливість ізольованого використання цього показника (46,5%) як маркера

ПК ЩЗ та ймовірно потребує розширення молекулярно-генетичної панелі з визначенням інших генетичних мутацій гена *RAS* та генетичних перебудов, таких як *RET/PTC1*, *RET/PTC3* та *PAX8/PPAR $\gamma$*  [2]. Але, навіть враховуючи відносно невисоку чутливість цього маркера, наявність мутації *BRAF*<sup>V600E</sup> вказує на високу (100%) специфічність саме до ПК ЩЗ [27].

Більша кількість *BRAF*-позитивних випадів у групі Bethesda III порівняно з Bethesda IV може свідчити про більший відсоток ПК ЩЗ у групі Bethesda III, що підтверджує наш попередній аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів із невизначеними цитологічними висновками [28] та дані літератури [29], але невелика кількість пацієнтів у групах потребує подальшого вивчення та уточнення.

Враховуючи вірогідну відмінність виявлення *BRAF*<sup>V600E</sup> в залежності від морфологічних варіантів, можна припустити, що її відсутність вказує на наявність фолікулярного варіанта ПК, якому частіше характерний інвазивний ріст порівняно з іншими варіантами ПК. Тому, при персоніфікації лікування пацієнтів, у таких випадках можна віддавати перевагу більш радикальній терапії.

Сучасний підхід до динамічного ведення пацієнтів, оперованих із приводу ПК ЩЗ, передбачає проведення стратифікації ризику розвитку рецидивів у віддаленому післяопераційному періоді та розподіл пацієнтів на групи низького, проміжного та високого ризику з відповідними лікувально-діагностичними рекомендаціями. Слід зазначити, що при розподілі на групи, окрім радикальності операції, наявності метастазування та інвазивності, також враховується *BRAF*-статус [2], але для аналізу потрібно значно розширювати вибірку пацієнтів і молекулярно-генетичну панель.

Перспективи подальших досліджень полягають як у розширенні вибірки пацієнтів, так і у визначенні ролі інших молекулярно-генетичних маркерів у пухлинах ЩЗ із метою покращення доопераційної діагностики РЩЗ, індивідуалізації терапевтичної тактики, стратифікації та ведення пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

Одним із очікуваних та бажаних результатів подальших досліджень може бути створення молекулярно-генетичної панелі ранньої діагностики РЩЗ.

## Прикладні дослідження

Виконано клінічне ретроспективне когортне дослідження 164 пацієнтів із високодиференційованими карциномами ЩЗ, які проявили радіюдрезистентність після проведеного радикального лікування (тиреоїдектомія, радіюдотерапія та супресивна гормонотерапія) і перенесли повторну операцію в об'ємі видалення регіонарних лімфатичних вузлів.

Пацієнти, у яких було виявлено радіюдрезистентне рецидивування злоякісного процесу, становили групу з більш агресивними та розповсюдженими пухлинами. Аналіз первинних характеристик високодиференційованих карцином ЩЗ показав, що в половині спостережень (47,0%) пухлина виходила за межі капсули (pT3, pT4a і pT4b) а в 63,4% спостережень були присутні метастази в лімфатичні вузли ший. У 135 пацієнтів (82,3%) злоякісність була підтверджена цитологічним дослідженням лімфовузла, а у 29 пацієнтів (17,7%) проведення біопсії було технічно ускладнено і діагноз підтверджувався непрямими ехографічними ознаками злоякісності.

Наявність лімфогенних локальних РЙРМ високодиференційованих карцином ЩЗ, 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 РЙРМ. Вищу ефективність повторних дисекцій ший щодо радіюдрезистентних рецидивів високодиференційованих карцином ЩЗ показав системний компартментальний підхід порівняно з операціями локального характеру типу «berry picking».

Операції локального селективного характеру типу «berry picking» виправдані в технічно складних випадках, коли тканини ший деформовані рубцево-злуковим процесом внаслідок раніше перенесеного втручання та ідентифікація невеликих метастазів може бути ускладненою. У цих випадках виправдано проведення передопераційного ультразвукового дослідження 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) мали вірогідно кращу відповідь на лікування при

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

Результат після виконання повторної операції щодо регіонарних РЙРМ оцінено в 150 пацієнтів. Своєчасне виконання радикальної дисекції ший з приводу рецидивних метастазів дозволило отримати позитивний результат у 108 пацієнтів (72%), а також вірогідно знизити кількість біохімічно (із 55,4% до 24,6%) та структурно (із 78,0% до 13,3%) неповних відповідей [30-34].

Питання про необхідність проведення хірургічного лікування вузлового зоба під час вагітності виникає при значних розмірах ЩЗ із вираженою шийно-загрудинною локалізацією, компресією, дев'яцією органів ший та середостіння. У цих випадках, щоб уникнути небезпеки розладів дихання в період родової діяльності, особливо в літотомічній позиції, складності екстреної інтубації трахеї для розродження та гіпоксії плода доцільне виконання планового хірургічного втручання з видаленням зоба у вагітної в спеціалізованій клініці.

Хірургічну тактику змінює цитологічно підтверджена злоякісність пухлини ЩЗ. Виявлені в I та II триместрі карциноми ЩЗ підлягають хірургічному лікуванню до 26-го тижня вагітності, щоб мінімізувати ризик її переривання до того, як плід стане життєздатним. Вагітність при цьому ні в якому разі не повинна перериватися. Наявність регіонарних метастазів диференційованого РЩЗ також не є показанням для переривання вагітності.

Термін вагітності від 14 до 26 тижнів є оптимальним для проведення оперативного втручання, оскільки в цьому періоді зменшується ризик тератогенної дії багатьох засобів, що використовуються для анестезії. При виборі анестезіологічної допомоги необхідно враховувати інтереси матері та дитини (небезпека гіпоксії та тератогенність лікарських препаратів).

За матеріалами відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за період із 1996 по 2021 роки

проведено хірургічне лікування 69 пацієток із ПК ЩЗ і 4 пацієток із вузловими формами зоба в період вагітності. Оперативні втручання проводилися в термін від 14 до 26 тижнів вагітності ( $18,0 \pm 0,2$  тижня). Привертає до себе увагу збільшення кількості оперативних втручань у вагітних жінок із карциномою ЩЗ у 2007-2010 роках. Це свідчить про те, що постраждали «діти Чорнобиля» увійшли в активний фертильний вік. Із 69 пацієток із ПК ЩЗ 53 (76,8%) проживали в північних областях України, які найбільш постраждали в результаті аварії на Чорнобильській АЕС.

Після тотальної тиреоїдектомії пацієнткам відразу показана повна замісна терапія L-тироксином у дозі 2,3 мкг/кг/день.

При наявності невизначеного цитологічного висновку «фолікулярна неоплазія», невеликій ПК ЩЗ, відсутності даних за прогресування процесу та враховуючи бажання хворої відкласти лікування до післяпологового періоду, від оперативного втручання під час вагітності можна утриматися. Доведено, що процес гестації не впливає суттєво на еволюцію карциноми ЩЗ і перенесення операції на післяпологовий період вірогідно не змінює прогноз захворювання, особливо, якщо діагноз встановлюється після 22 тижнів вагітності.

Лікування радіоїодом можливо тільки в післяпологовому періоді, оскільки він здатний проникати через структури плацентарного бар'єра і призводити до незворотних змін у ЩЗ плода. Перед проведенням радіоїодтерапії необхідно виключити наявність вагітності раннього терміну в жінок активного фертильного віку, особливо у тих, які не використовували методи контрацепції з високим рівнем ефективності. Променева терапія протипоказана годуючим матерям, тому в більшості випадків жінкам, у яких оперативне лікування карциноми ЩЗ проводилося в II триместрі вагітності, у післяпологовому періоді рекомендується блокування лактації з подальшим раннім лікуванням радіоїодом.

Зараз, завдяки проведенню ефективних методик лікування папілярного РЩЗ, стала можливою не тільки реалізація репродуктивної функції в таких жінок, а й проведення прекоцепційної профілактики та прегравідарної підготовки. Найбільш сприятливим часом для настання вагітності слід вважати 1 рік після

операції та терапії радіоїодом, при доведеній відсутності рецидивів захворювання і не менше ніж через рік після опромінення в дозах до  $9,25 \times 10^9$  Бк.

У 2005 р. співробітники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» повідомили про успішне завершення вагітності в 160 жінок після комбінованого лікування високодиференційованого РЩЗ. Застосування розробленої спільно з хірургами-ендокринологами системи антенатальної охорони плоду для таких жінок дозволило досягти значних результатів: не спостерігали вроджений гіпотиреоз, наявність вад розвитку в плода і перинатальна смертність; народження дітей у стані середньої та важкої гіпоксії (нижче 6 балів за Апгар) фіксували у 2,5% випадків, частота оперативного розродження становила 7,5%; абдомінальне розродження виконували переважно за акушерськими показаннями.

Ускладненнями, що найчастіше зустрічаються в період гестації, пологів і ранньої неонатальної адаптації, були: загроза переривання вагітності, дискоординація родової діяльності, дистрес плода, жовтяниця новонародженого, сухість шкіри новонародженого та ризик розвитку кальцієво-фосфорних порушень. Необхідно відзначити, що при вагітності в організмі жінки значно підвищується потреба в кальції й компенсовані прояви паратиреоїдної недостатності після тиреоїдектомії можуть набути клінічної значущості. У зв'язку з цим вагітні, які перенесли тиреоїдектомію, потребують додаткової корекції кальцієвого балансу організму [35].

Вивчення йодо- та селенодефіциту в патогенезі зобної трансформації ЩЗ проводили в пацієнтів із доброякісними вузловими утвореннями та автоімунними тиреопатіями. Так, серед усіх обстежених пацієнтів ( $n=81$ ) у більшості з них (62 випадки, 76,5%) виявлено значно знижений рівень селену в крові. У 11 осіб (13,6%) відзначена субоптимальна концентрація селену, і тільки у 8 осіб (9,9%) рівень селену був оптимальний.

При всіх клініко-патологічних формах зобної трансформації, колоїдному проліферуючому зобі, автоімунних тиреопатіях та їх поєднанні відзначали дефіцит селену порівняно з ехографічно незміненою ЩЗ, що підтверджує доцільність проведення терапії препаратами

## Прикладні дослідження

селену, як при терапевтичному, так і при хірургічному лікуванні.

Визначення вмісту йоду в сечі при захворюваннях ЩЗ проведено у 78 пацієнтів. Усі пацієнти протягом 1-3 років спостерігаються в лікаря-ендокринолога з приводу доброякісної вузлової патології ЩЗ та хронічного аутоімунного тиреоїдиту та відповідно мали рекомендації щодо необхідності проведення профілактики йододефіциту харчовими продуктами та препаратами йоду.

Практично в половині спостережень (34 випадки, 43,6%) при різних видах зобної трансформації відзначений низький рівень йодної екскреції (<100 мкг/л). У 38,5% пацієнтів виявлено стабільно оптимальне йодне забезпечення (100-150 мкг/) і в 17,9% – стабільно високий рівень йодної екскреції (>150 мкг/л).

Достатньо високий показник йододефіциту (45,8%) в пацієнтів із доброякісною вузловою патологією ЩЗ свідчить про необхідність не тільки проведення йодопрофілактики, але й періодичного контролю екскреції йоду та корекції лікування препаратами йоду та селену [36].

Топічну та гормональну діагностику, а також лікувальну тактику при пухлинах НЗ проводили згідно з клінічними рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів/Американської асоціації ендокринних хірургів (American Association of Clinical Endocrinologists/American Association of Endocrine Surgeons, AACE/AAES) 2009 року. Ключовими питаннями діагностики пухлин НЗ, що визначають характер моніторингу та лікування, були оцінка автономної функції пухлини та її тканинне походження. У всіх випадках оцінювався рентгенологічний фенотип пухлини, що відображав ризик злоякісності та прогноз поведінки пухлини з часом.

На першому етапі використовувалися скринінгові тести високої чутливості та прогностичної цінності. При позитивних скринінгових тестах на другому етапі верифікували автономну пухлинну активність тестами високої специфічності. Після оцінки характеру гормональної активності та плануванні хірургічного втручання проводилася додаткова поглиблена топічна діагностика поширеності та інвазивності пухлинного процесу.

Гормональноактивні пухлини НЗ найчастіше характеризуються секрецією глюко-

кортикоїдів. У наших спостереженнях пухлини НЗ, що секретують глюкокортикоїди, були відзначені в 38,6% пацієнтів. У 4,3% пацієнтів клінічний перебіг адренкортикального раку супроводжувався проявами гіперкортицизму. На першому етапі захворювання манифестувало «кушингоїдним» диспластичним ожирінням у 86,7% пацієнтів, наявністю фіолетових смуг розтягування шкіри на верхніх, нижніх кінцівках, передній черевній стінці – у 96,1%, гірсутизму – у 71,6%, остеопорозу – у 74,2%, стероїдного діабету – у 43,1%. У 91,4% жінок з ендегенним гіперкортицизмом порушувався менструальний цикл. У 58,8% пацієнтів відзначалися м'які, стерті форми пре-Конн синдрому.

В останні роки, враховуючи впровадження мінімально інвазивних відеоасистуючих технологій, ми частіше приймали рішення на користь їхнього хірургічного видалення. Пухлини мозкового шару було діагностовано у 462 пацієнтів. У 25 з них (1,6%) феохромоцитома була складовою спадкових синдромів. Первинний альдостеронізм діагностували в 134 пацієнтів (8,4%). У 2,8% випадків відзначалася виражена клінічна картина гіперальдостеронізму: наявність нейром'язових симптомів (слабкість, парестезії, судоми) – у 24,5%, гіпокаліємія у – 39,2%. Симптоми ураження нирок відзначалися у 20,5% випадків і проявлялися полідипсією, поліурією, ніктурією, помірною альбумінурією та лужною реакцією сечі.

Показанням для хірургічного лікування були: пухлини НЗ >4 см у діаметрі та пухлини з високим ризиком злоякісності за даними рентгенологічного дослідження, а також пухлини, що проявляли гормональну активність або субклінічну гіперсекрецію.

До 2012 року пухлини НЗ видаляли лише відкритим способом, використовуючи торакофренолюмботомічний доступ. Зараз успішно застосовуються як бічний трансабдомінальний, так і позаочеревинний ретроперитонеальний лапароскопічні доступи. Метод операції вибирали, виходячи, насамперед із розмірів, морфологічної структури та анатомічних особливостей пухлини. Наявність ознак інвазії навколишніх органів та метастатичного ураження розглядалися як підстави для відкритого втручання. Наявність

злукового процесу в черевній порожнині (внаслідок перенесених раніше відкритих втручань на органах черевної порожнини) була основним показом до використання ретроперитонеального ендоскопічного підходу.

Середня тривалість операції при її виконанні лапароскопічним доступом менша порівняно з відкритою операцією навіть з урахуванням того, що період аналізу включав поетапне освоєння нової методики. Впровадження нових методологічних та технічних підходів під час проведення лапароскопічних операцій прогресивно зменшували тривалість втручання.

Так, за період 2019-2021 рр. середня тривалість видалення пухлин <4 см у діаметрі в досвідчених хірургів (що виконали понад 100 ендоскопічних втручань) становила вже 64 хв; при пухлинах 4,1-6,0 см — 86,7 хв і при пухлинах >6 см — 83,8 хв. Слід також зауважити, що середня тривалість від початку операції до кліпування центральної вени НЗ менша при лапароскопічних операціях навіть у цілому по групі (включаючи менш досвідчених хірургів).

Інтраопераційна крововтрата при виконанні ендоскопічної операції становила в середньому  $100,0 \pm 26,4$  мл, а при торакофренолюмботомії —  $250,0 \pm 74,3$  мл. Усі хворі, які перенесли лапароскопічне видалення пухлини НЗ, на другу добу були активними, а через кілька днів поверталися до звичайного життя. При відкритих операціях пацієнти мають обмеження рухливості щонайменше протягом кількох діб і найчастіше повністю відновлюються майже через один місяць. Після ендоскопічних операцій лише в 3 хворих (0,6%) відмічено скарги, пов'язані з дисфункцією кишківника.

Тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі в обох групах була різною: після торакофренолюмботомії пацієнти перебували в стаціонарі 7-12 діб, після лапароскопічної операції — 2-4 доби. Розсічення великого масиву тканин при торакофренолюмботомії підвищувало ймовірність нагноєння післяопераційної рани (у 39 пацієнтів, 3,6%) та формування післяопераційних вентральних гриж (у 21 пацієнта, 1,9%).

Летальних результатів після ендоскопічних операцій на НЗ не відмічено. Після відкритої адреналектомії померло 2 пацієнти (0,2%) від

серцево-судинних ускладнень та тромбоемболії в ранньому післяопераційному періоді. Операції виконувались щодо поширеного адреналектоміального раку [37].

## Висновки

1. Однією з основних проблем у хірургії ЩЗ та НЗ є своєчасність та точність диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин. Враховуючи неможливість у переважній більшості випадків встановити діагноз щодо фолікулярної карциноми ЩЗ та відсутність надійних морфологічних методів діагностики пухлин НЗ, доопераційна діагностика та оптимізація показань до хірургічного лікування вимагають подальшого удосконалення, зокрема з використанням молекулярно-генетичних і біохімічних методів.
2. Наявність мутації гена  $BRAF^{V600E}$  є діагностичним маркером ПК ЩЗ, його виявлення підтверджує наявність злоякісності.  $BRAF$ -позитивні карциноми відзначені в 46,5% спостережень.
3. Виявлення мутації гена  $BRAF^{V600E}$  може бути використано як додатковий метод доопераційної діагностики ПК ЩЗ, але чіткої залежності позитивного  $BRAF$ -статусу й агресивності злоякісного процесу не виявлено.
4. Відсутність мутації гена  $BRAF^{V600E}$  в поєднанні з цитологічними висновками груп V та VI по Bethesda може свідчити про наявність фолікулярного варіанта ПК ЩЗ.
5. Негативні по  $BRAF$  цитологічно невизначені вузли ЩЗ (III та IV груп по Bethesda) повністю не виключають злоякісності й таким пацієнтам може бути рекомендовано хірургічне лікування чи ретельне спостереження.
6. Розширення кількості молекулярно-генетичних маркерів у доопераційній діагностиці РЩЗ та розробка специфічної генетичної панелі може значно покращити якість діагностики та, відповідно, хірургічного лікування.
7. Йодо- та селенодефіцит займають вагомe місце в патогенезі зобної трансформації ЩЗ та аутоімунних тиреопатій, стимулюючи проліферативну активність тироцитів,

## Прикладні дослідження

- досить часто призводячи до клінічних патологічних форм, які потребують хірургічного лікування. У процесі тривалого спостереження за цією групою пацієнтів виправдано проведення терапії препаратами йоду та селену під контролем їх вмісту.
8. Ефективність ендоскопічних операцій за всіма основними параметрами вирішальною мірою залежить від досвіду операційної бригади. Зазвичай хірургу потрібно виконати щонайменше 100 операцій, щоб отримати достатні навички для швидкого та безпечного виконання таких втручань.
  9. Ендоскопічні операції є золотим стандартом у лікуванні пацієнтів із пухлинами НЗ через меншу інтраопераційну крововтрату, меншу кількість інтра- та післяопераційних ускладнень та ранню реабілітацію, порівняно з відкритими операціями.
  10. Відкриті оперативні втручання (люмботомія та торакофренотомія) можуть бути показані при утвореннях НЗ діаметром >8 см та місцевопоширених формах адренокортикального раку та злоякісних феохромоцитом з ознаками інвазії в сусідні органи.

## Список використаної літератури

1. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, Jemal A, Siegel DA, Feuer EJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, featuring cancer in men and women age 20-49 years. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Dec 1;111(12):1279-97. doi: 10.1093/jnci/djz106.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 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.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
3. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009 Nov;132(5):658-65. doi: 10.1309/AJCPHLM13J4LA.
4. Chen X, Zhou Q, Wang F, Zhang F, Du H, Zhang Q, et al. Value of BRAF<sup>V600E</sup> in high-risk thyroid nodules with benign cytology results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 Dec;39(12):2360-5. doi: 10.3174/ajnr.A5898.
5. Jinih M, Foley N, Osho O, Houlihan L, Toor AA, Khan JZ, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jul;43(7):1219-27. doi: 10.1016/j.ejso.2016.11.003.
6. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocr Pract.* 2017 Aug;23(8):979-88. doi: 10.4158/EP171805.RA.
7. Muzza M, Colombo C, Pogliaghi G, Karapanou O, Fugazzola L. Molecular markers for the classification of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jun;43(6):703-16. doi: 10.1007/s40618-019-01164-w.
8. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association guidelines regarding thyroid nodule molecular fine-needle aspiration cytology diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017 Jul;6(3):115-29. doi: 10.1159/000468519.
9. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surg.* 2018 Aug;7(Suppl 1):S19-S29. doi: 10.21037/gs.2017.11.07.
10. Puztaszeri MP, Krane JF, Faquin WC. BRAF testing and thyroid FNA. *Cancer Cytopathol.* 2015 Dec;123(12):689-95. doi: 10.1002/cncy.21614.
11. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostanevičiūtė E, Jasiūnas E, et al. The utility of the Bethesda category and its association with BRAF mutation in the prediction of papillary thyroid cancer stage. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Mar;402(2):227-34. doi: 10.1007/s00423-017-1560-2.
12. Sohn SY, Park WY, Shin HT, Bae JS, Ki CS, Oh YL, et al. Highly concordant key genetic alterations in primary tumors and matched distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 May;26(5):672-82. doi: 10.1089/thy.2015.0527.
13. Zhao CK, Zheng JY, Sun LP, Xu RY, Wei Q, Xu HX. BRAF<sup>V600E</sup> mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false-positive and false-negative results. *Cancer Med.* 2019 Sep;8(12):5577-89. doi: 10.1002/cam4.2478.
14. Marine D. Iodine and goiter. *The Endocrinologist.* 1996;6(6):423-426.
15. Derwahl M, Studer H. Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(5):250-60. doi: 10.1055/s-2001-16344.
16. Kotwal A, Priya R, Qadeer I. Goiter and other iodine deficiency disorders: A systematic review of epidemiological studies to deconstruct the complex web. *Arch Med Res.* 2007 Jan;38(1):1-14. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.08.006.
17. Тронько МД, Кравченко ВІ, Турчин ВІ, Суоніо Е, Боярська ОЯ, Белінгіо ТО, та ін. Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії. *Ендокринологія.* 1999;4(1):4-10 (Tronko MD, Kravchenko VI, Turchin VI, Suonio E, Boyarskaya OYa, Belingio TA, et al. Iodine deficiency and thyroid status in children from northern areas of Kyiv region affected as a consequences of the Chernobyl accident. *Endokrynologia.* 1999;4(1):4-10. Ukrainian).
18. Halpern JP, Boyages SC, Maberly GF, Collins JK, Eastman CJ, Morris JG. The neurology of endemic cretinism. A study of two endemias. *Brain.* 1991 Apr;114 (Pt 2):825-41. doi: 10.1093/brain/114.2.825.
19. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. World Health Organization; 2007. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781> [Accessed 07<sup>th</sup> June 2023].
20. Bravermann LI, editor. Diseases of the thyroid gland. Moscow: Medicine, 2000. 432 p. Russian.
21. Кравченко ВІ, Миронюк НІ, Турчин ВІ, Лузанчук ІА, Ткачук ЛА. Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії. *Ендокринологія.* 2006;11(1):124-133 (Kravchenko VI, Myronyuk NI, Turchyn VI, Luzanchuk IA, Tkachuk LA. Dynamics of iodine status in the northern regions of Ukraine, which were contaminated as a result of the Chernobyl accident. *Endokrynologia.* 2006;11(1):124-133. Ukrainian).
22. Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM. Association between thyroid hormone status and trace elements in serum of patients with nodular goiter. *Biol Trace Elem Res.* 2020 Aug;196(2):393-9. doi: 10.1007/s12011-019-01943-9.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid.* 2013 Apr;23(4):392-407. doi: 10.1089/thy.2012.0520.

27. Тарашченко ЮМ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Некрасов КА. BRAF-статус у цитоморфологічній діагностиці тиреоїдних вузлів. Патологія. 2020;17(2):178-83 (Tarashchenko YuM, Kovalenko AYe, Ostafiihchuk MV, Nekrasov KA. BRAF status in cyto-morphological diagnosis of thyroid nodules. Pathologia. 2020;17(2):178-83. Ukrainian). doi: 10.14739/2310-1237.2020.2.212783.
28. Тарашченко ЮМ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Мельник МД, Зелінська ГВ, та ін. Хірургічне лікування тиреоїдних вузлів невизначеної цитологічної структури. Клінічна хірургія. 2019;86(5):59-63 (Tarashchenko YuM, Kovalenko AE, Ostafiihchuk MV, Yanchii IR, Melnyk MD, Zelinskaya GV, et al. Surgical treatment of the thyroid nodes of uncertain cytological structure. Klinichna khirurgiia. 2019;86(5):59-63. Ukrainian). doi: 10.26779/2522-1396.2019.05.59.
29. Chirayath SR, Pavithran PV, Abraham N, Nair V, Bhavani N, Kumar H, et al. Prospective study of Bethesda categories III and IV thyroid nodules: outcomes and predictive value of BRAF<sup>V600E</sup> mutation. Indian J Endocrinol Metab. 2019 May-Jun;23(3):278-81. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_635\_18.
30. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ. Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіоїодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли ший. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2021. 16 с. (Ostafiihchuk MV, Kovalenko AE. Strategies for surgical treatment of recurrent radioiodine-resistant metastases of differentiated thyroid carcinoma in neck lymph nodes. Kyiv: V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine; 2021. 16 p. Ukrainian).
31. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Тарашченко ЮМ. Radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporozhye Medical Journal. 2021;23(5):670-6. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.225575.
32. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, та ін. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодорезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021;29(3):76-88 (Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafiihchuk 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). doi: 10.46879/ukroj.3.2021.76-88.
33. Коваленко АЄ, Остафійчук МВ. Дисекції ший при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2022;27(1):67-79 (Kovalenko AYe, Ostafiihchuk MV. Neck dissections for metastasis of well-differentiated thyroid cancer. Endokrynologia. 2022;27(1):67-79. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.67.
34. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Тарашченко ЮМ. Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли ший. Ендокринологія. 2022;27(2):114-23 (Ostafiihchuk 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):114-23. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.
35. Коваленко АЄ, Медведь ВІ, Остафійчук МВ. Хірургічне лікування захворювань щитоподібної залози у вагітних. Ендокринологія. 2021;26(2):188-99 (Kovalenko AYe, Medved VI, Ostafiihchuk MV. Surgical treatment of thyroid diseases in pregnant women. Endokrynologia. 2021;26(2):188-99. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.26-2.188.
36. Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Polumbryk MO, Tarashchenko YuM. Thyroid status, major and trace elements content in patients with autoimmune thyroiditis living in Chernobyl-affected areas of Zhytomyr region. Problems of Endocrine Pathology. 2020;73(3):54-61. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.07.
37. Тронько МД, Болгов МЮ, Омельчук ОВ. Сучасний стан та перспективи розвитку пріоритетних напрямків ендокринної хірургії в Україні. Ендокринологія. 2022;27(3):195-202 (Tronko MD, Bolhov Myu, Omelchuk OV. Current status and development prospects of priority directions of endocrine surgery in Ukraine. Endokrynologia. 2022;27(3):195-202. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.195.

## Список скорочень

**НЗ** — надниркові залози

**ПК** — папілярна карцинома

**РЩЗ** — рак щитоподібної залози

**ЩЗ** — щитоподібна залоза

## Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors and adrenal incidentalomas

**Yu.M. Tarashchenko<sup>1</sup>, O.V. Omelchuk<sup>1</sup>, A.Ye. Kovalenko<sup>2</sup>, M.V. Ostafiihchuk<sup>1</sup>, I.R. Yanchiy<sup>1</sup>, M.Yu. Bolgov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine

**Abstract.** The article summarizes and analyzes the material devoted to studying the results of diagnosis and treatment of nodular pathology of the thyroid and adrenal glands. **The aim** is to study molecular and biochemical factors in benign formations and well differentiated malignant tumors, as well as in normal thyroid tissue; analysis of the results of molecular genetic researches; a role of iodine and selenium deficiency in the pathogenesis of goiter transformation of the thyroid gland; determination of optimal protocols for management of adrenal incidentalomas. The object of the study is patients with benign formations and malignant well differentiated thyroid carcinomas, and adrenal tumors. **Material and methods:** clinical-epidemiological, biochemical, morphological, ultrasound, and statistical. **Results.** In patients with benign thyroid pathology, iodine deficiency was detected in 43.6% of patients, optimal iodine supply — in 38.5% of patients, and a high level of iodine excretion — in 17.9% of patients. A significantly reduced level of blood selenium was found in 76.5% of patients, suboptimal content — in 13.6% of patients, and an optimal concentration — only in 9.9% of patients. Selenium deficiency was noted in patients with nodular thyroid pathology, autoimmune thyropathies and their combination, in comparison with echographically unchanged thyroid gland. According to the received data, *BRAF* mutations were found significantly more often ( $p < 0.001$ ) in patients with classical and oxyphil cell variants of papillary carcinoma (PC) (60% and 100%, respectively), compared to the follicular variant of papillary thyroid carcinoma (6.7%). Among locally invasive papillary thyroid carcinomas, *BRAF*-negative cases significantly more often prevailed ( $p < 0.05$ ) over non-invasive PC. All cases of the follicular variant of PC had signs of invasion and were noted significantly more often compared to the classical and oxyphil cell variants ( $p < 0.01$ ). *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation was found both in tumors with metastases to the regional lymph nodes of the neck (55%) and in tumors without metastases (37.5%). A comparative evaluation of adrenalectomies (and adrenal resections) by laparoscopic and lumbotomic accesses was carried out according to a number of criteria. Thus, in particular, the average time from the beginning of the operation to the clipping of the central vein of the adrenal gland is less during laparoscopic operations in the in the whole group (including less experienced surgeons). Intraoperative blood loss during

## Прикладні дослідження

endoscopic surgery averaged (100.0±26.4) ml, and during thoracophrenolombotomy — (250.0±74.3) ml. **Conclusions.** 1. The *BRAF<sup>V600E</sup>* gene mutation is a diagnostic marker of papillary thyroid carcinoma, its detection confirms the malignancy and can be used as an additional method for preoperative diagnosis of papillary thyroid cancer. *BRAF*-negative, cytologically indeterminate thyroid nodules do not exclude malignancy, and such patients may be recommended surgical treatment or careful observation. 2. Expansion of the number of molecular genetic markers in the preoperative diagnosis of thyroid cancer and the development of a specific genetic panel can significantly improve the quality of diagnosis and, accordingly, surgical treatment. 3. Endoscopic surgery is the gold standard in the treatment of patients with adrenal tumors due to less intraoperative blood loss, fewer intra- and postoperative complications, and early recovery compared to open surgery. 4. Open surgical interventions (lumbotomy, thoracophrenotomy) may be indicated for adrenal formations with a diameter of >8 cm and locally advanced forms of adrenocortical cancer and malignant pheochromocytomas with signs of invasion into neighboring organs.

**Keywords:** thyroid gland, adrenal glands, pathology, diagnosis, surgical treatment, prognosis.

**Для цитування:** Тарашченко ЮМ, Омельчук ОВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Болгов МЮ. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інциденталом надниркових залоз. *Ендокринологія*. 2023;28(2):167-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.167.

**Адреса для листування:** Тарашченко Юрій Миколайович, yutar0380@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Тарашченко Юрій Миколайович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-4787-359X; Омельчук Олексій Вікторович, канд. мед. наук, завідувач хірургічного відділення відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-8993-9513; Коваленко Андрій Євгенович, д-р мед. наук, професор кафедри хірургії та трансплантології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0000-0003-0326-6421; Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-0446-051X; Янчій Іван Романович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0600-5833; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., керівник відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9011-9982.

**Особистий внесок:** Тарашченко Ю.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Омельчук О.В. — написання, редагування статті; Коваленко А.Є. — проведення досліджень, аналіз результатів досліджень та даних літератури, написання статті; Остафійчук М.В. — збір даних літератури, аналіз та обробка матеріалу, інтерпретація даних; Янчій І.Р. — проведення досліджень; Болгов М.Ю. — аналіз результатів досліджень та даних літератури.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100647).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 09.06.2023 р.; перероблена 13.06.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

**For citation:** Tarashchenko YuM, Omelchuk OV, Kovalenko AYe, Ostafiychuk MV, Yanchiy IR, Bolgov MYu. Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors and adrenal incidentalomas. *Endokrynologia*. 2023;28(2):167-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.167.

**Correspondence address:** Tarashchenko Yuriy Mykolayovych, yutar0380@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:** Tarashchenko Yuriy Mykolayovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Gland Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-4787-359X; Omelchuk Olexiy Viktorovych, Cand. of Sci. (Medicine). Head of the surgical department of the Department of Endocrine Gland Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-8993-9513; Kovalenko Andriy Yevhenovych, Dr. Sci. (Medicine), Professor of Department of Surgery and Transplantology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0000-0003-0326-6421; Ostafiychuk Maryan Vasyliovych, researcher of 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 NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0446-051X; Yanchiy Ivan Romanovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Resercher of the Department of Endocrine Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0600-5833; Bolgov Mychailo Yuriyovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9011-9982.

**Personal contribution:** Tarashchenko Yu.M. — research concept and design, analysis of results, preparation and writing of the article, Omelchuk O.V. — writing, editing an article; Kovalenko A.Ye. — conducting research, analyzing research results and literature data, writing an article; Ostafiychuk M.V. — collection of literature data, analysis, processing and interpretation of results; Yanchiy I.R. — conducting research; Bolgov M.Yu. — analyzing research results and literature data.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors, incidental adrenal glands and parathyroid adenomas» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100647).

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

**Article:** received June 09, 2023; revised June 13, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.