

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ
ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН,
МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Квітка Дмитро Миколайович

УДК 616.441-006.6-089.168

ДИСЕРТАЦІЯ

ОБГРУНТУВАННЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ТАКТИКИ
ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

спеціальність 222 – Медицина

Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень

_____ Квітка Д.М.

Науковий керівник – Земсков Сергій Володимирович, доктор медичних наук, професор.

Науковий керівник – Паламарчук Володимир Олександрович, доктор медичних наук.

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Квітка Д.М. Обґрунтування органозберігаючої тактики хірургічного лікування папілярного раку щитоподібної залози - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, Київ – 2023.

Дисертація присвячена проблемі вибору тактики хірургічного лікування папілярного раку щитоподібної залози направленої на зниження частоти ятрогенних ускладнень та підвищення якості життя, за умов збереження принципів онкохірургії та мінімізації ризику рецидивування.

Робота має за мету покращення якості життя пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози категорії $pT_{1a-b}N_0M_0$ за рахунок припустимої мінімізації об'єму хірургічної операції без підвищення ризику рецидивування.

Для визначення частоти виникнення рецидивів після оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з категорією процесу $pT_{1-2}N_0M_0$ у ретроспективному дослідженні було опрацьовано результати лікування 562 пацієнтів у період з 2015 по 2020 рік. 178 хворим виконана органозберігаюча операція у вигляді гемітиреоїдетомії з центральною лімфодисекцією шії, 384 хворим виконувалась тотальна тиреоїдектомія з центральною лімфодисекцією. Під час проведення оперативного лікування обов'язковим етапом було проведення інтраопераційного експресгістологічного дослідження видалених

лімфатичних вузлів та первинної пухлини для підтвердження поширеності (відсутність метастазування (iN_0) та екстраорганної інвазії первинної пухлини (iT_{1-2})).

Встановлено, що у групі хворих з виконаною органозберігаючою операцією рецидив виявлено у $2,80 \pm 1,2\%$ хворих, а в групі з тотальною тиреоїдектомією рецидив виявлено у $1,04 \pm 0,5\%$, за 5 років спостереження. Не виявлено статистично значущої різниці в частоті рецидивів між групами, $p=0,15$.

Для аналізу частоти ятрогенних ускладнень нами були виділені специфічні, для подібного роду операцій ускладнення, а саме: парез гортані та гіпопаратиреоз. Для отримання об'єктивних даних всі хворі були оглянуті отоларінгологом з проведенням прямої ларингоскопії в до- та ранньому післяопераційному періоді. Виявлення травми прищитоподібних залоз оцінювалось за зміною рівня Ca^{++} крові а також паратгормону, що визначався як до так і після операції. До уваги брались і клінічні прояви гіпопаратиреозу.

Було встановлено, що частота ятрогенного парезу гортані у групі з органозбереженням складала $6,2 \pm 1,8\%$, на відміну від групи після тотальної тиреоїдектомії $12,5 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$. Слід зауважити, що в групі де проводилась тотальна тиреоїдектомія було зафіксовано $1,0\%$ стійкої втрати фонації, отже параліч гортані. В групі з органозбереженням такого роду ускладнень не зафіксовано.

Ятрогенний гіпопаратиреоз, а саме його клінічні та лабораторні прояви не були зафіксовані у групі з проведеною гемітиреоїдектомією. У групі з тотальною тиреоїдектомією виявлено $20,5 \pm 2,1\%$ випадків ($p < 0,001$) транзиторної та $1,0\%$ перманентної гіпокальціємії.

При оперативному лікуванні папілярного раку щитоподібної залози обов'язково виконувалась центральна лімфодисекція. На видалених лімфатичних вузлах проводилось ЕГ дослідження. При виявленні метастазування виконувалась тотальна тиреоїдектомія. Для визначення діагностичної ефективності ЕГ дослідження було відібрано 220 досліджень. Виявлено, що діагностична точність методу складає 89,1% (ДІ 85,8-91,8%), при 72,2% (ДІ 64,8-78,8%) чутливості та 99,9% (ДІ 97,0-99,8%) специфічності. Прогностичне значення позитивного результату складає 97,6% (ДІ 92,9-99,2%). Прогностичне значення негативного результату 85,8% (ДІ 82,6-88,6%).

З метою визначення необхідності у замісній гормональній терапії після органозберігаючих операцій було проведено спостереження за 143 пацієнтами. Критерієм відбору був еутиреоїдний статус до операції (підтверджений клінічно та лабораторно). Першу групу з 82 пацієнтів склали прооперовані, яким була призначена замісна гормональна терапія одразу після операції (згідно дозволу Етичної комісії НМУ імені О.О. Богомольця (Експертний висновок від 10.11.2020 №138 та від 27.11.2023 №179). В другу групу з 61 пацієнта увійшли прооперовані хворі, яким призначення замісної терапії було відтерміновано на 1 місяць після визначення рівнів ТТГ та вільного Т4. Паралельно визначались можливі фактори, що могли вплинути на виникнення післяопераційного гіпотиреозу з необхідністю подальшого призначення замісної гормональної терапії. Виявлено, що такими факторами були: тиреоїдний залишок та коефіцієнт об'єму тиреоїдного залишку до маси тіла (що розраховувався за формулою $\frac{\text{ТЗ см}^3}{\text{маса тіла, кг}} \times 10$). Встановлено, що через місяць після операції не потребували подальшої замісної терапії 12,2% пацієнтів у групі без місячного відтермінування, та 86,9% пацієнтів з відтермінуванням призначення, $p < 0,0001$. Також визначено, що такий фактор як тиреоїдний залишок має вплив

на розвиток післяопераційного гіпотиреозу, адже залишок $\leq 3,67$ см³ (визначений за допомогою ROC-аналізу: AUC=0,691, Se=0,625, Sp=0,793) вірогідно асоціюється з виникнення післяопераційного гіпотиреозу в подальшому. Інші вивчені фактори статистичної кореляції не показали.

Для вивчення впливу на якість життя різних об'ємів операцій було проведено проспективне когортне моноцентрове дослідження. Вибірка складала 163 хворих, прооперованих з приводу папілярного рака щитоподібної залози категорією процесу $pT_{1-2}N_0M_0$. 120 хворим виконувалась тотальна тиреоїдектомія, 43 хворим органозберігаюча операція у вигляді гемітиреоїдектомії. Зміни у якості життя оцінювались за допомогою опитувальника SF-36 перед оперативним лікуванням та через 6 місяців після проведеної операції. У групі з виконаною тотальною тиреоїдектомією через 6 місяців зафіксовано зниження практично усіх показників якості життя в порівнянні з передопераційним рівнем, окрім показника життєздатності (VT) та тілесного болю (BP), $p < 0,05$. У групі з органозберігаючою операцією за більшістю шкал відбулося покращення фізичних та психологічних показників якості життя в порівнянні з попереднім рівнем ($p < 0,001$), окрім шкали рольових обмежень через емоційні проблеми (RE)) та загальне психічне здоров'я (MH), де зміни не були статистично значущими. ($p = 0,89$, $p = 0,038$)

У групі з виконаною гемітиреоїдектомією позитивні зміни показнику фізичного функціонування (PF) були більш вираженими, ніж у групі з тотальною тиреоїдектомією: помірні позитивні зміни в ній спостерігались у $32,6 \pm 7,1\%$ хворих проти $5,0 \pm 2,0\%$ у групі з ТТ, а виразні позитивні – у $30,2 \pm 7,0\%$ проти $1,7 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$ для обох порівнянь). Натомість негативні зміни частіше зустрічались у групі з тотальною тиреоїдектомією: слабкі негативні – у $45,8 \pm 4,5\%$ проти $9,3 \pm 4,4\%$ у групі з ГТЕ, ($p < 0,05$), а помірні негативні – $26,7 \pm 4,0\%$ проти $4,7 \pm 3,2\%$, ($p < 0,05$).

У групі з ГТЕ виразні позитивні зміни показника рольового обмеження через фізичні проблеми (RP) спостерігались у всіх 100 % хворих, а у групі ТТ – лише у $12,5 \pm 3,0\%$, ($p < 0,001$). У той же час у групі ТТ у $51,7 \pm 4,6\%$ хворих відмічались виразні негативні зміни, а у групі ГТЕ їх не було взагалі ($p < 0,001$).

Відмічені виразні позитивні зміни показнику VT у $62,8 \pm 7,4\%$ в групі ГТЕ на відміну від групи ТТ де цей показник був у $5,8 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$). Також у групі з ГТЕ спостерігались позитивні зміни показнику ВР у $72,1 \pm 7,4\%$ проти $16,7 \pm 3,4\%$ у групі з ТТ ($p < 0,001$).

Отримані результати свідчать про значно вищу якість життя у пацієнтів через 6 місяців після ГТЕ у порівнянні з пацієнтами після ТТ.

Отже в цілому можна стверджувати, що мінімізації об'єму хірургічних операцій при ПРЦЗ категорії процесу pT1a-bN0M0, pT2N0M0 сприяє покращенню загального сприйняття здоров'я пацієнтів без підвищення ризику рецидивування.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, гіпаратиреоз, парез гортані, рецидив, органозберігаючі операції, замісна терапія, якість життя.

SUMMARY

Kvitka D.M. Substantiation of organ-preserving tactics of surgical treatment of papillary thyroid cancer - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine." - Bogomolets National Medical University, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv - 2023.

The dissertation is devoted to the problem of choosing the tactics of surgical treatment of papillary thyroid cancer aimed at reducing the incidence of iatrogenic complications and improving the quality of life, while maintaining the principles of oncological surgery and minimizing the risk of recurrence.

The aim of the study is to improve the quality of life of patients with pT1a-bN0M0 papillary thyroid cancer by minimizing the volume of surgery without increasing the risk of recurrence.

To determine the incidence of recurrence after surgical treatment of papillary thyroid cancer in patients with pT1-2N0M0, a retrospective study analyzed the results of treatment of 562 patients from 2015 to 2020. 178 patients underwent organ-preserving surgery in the form of hemithyroidectomy with central neck lymphadenectomy, 384 patients underwent total thyroidectomy with central lymphadenectomy. During surgical treatment, an obligatory step was an intraoperative rapid histological examination of the removed lymph nodes and primary tumor to confirm the spread (absence of metastasis (iN0) and extra-organic invasion of the primary tumor (iT1-2).

It was found that in the group of patients with organ-preserving surgery, recurrence was detected in $2.80 \pm 1.2\%$ of patients, and in the group with total thyroidectomy, recurrence was detected in $1.04 \pm 0.5\%$, over 5 years of follow-up.

There was no statistically significant difference in the frequency of recurrence between the groups, $p=0.15$.

To analyze the incidence of iatrogenic complications, we identified specific complications for this type of surgery, namely, laryngeal paresis and hypoparathyroidism. To obtain objective data, all patients were examined by an otolaryngologist with direct laryngoscopy in the pre- and early postoperative period. The detection of trauma to the parotid glands was assessed by changes in the level of Ca^{++} in the blood and parathyroid hormone, which was determined both before and after surgery. Clinical manifestations of hypoparathyroidism were also taken into account.

It was found that the incidence of injury to the laryngeal nerve in the group with organ preservation was $6.2\pm 1.8\%$, in contrast to the group after total thyroidectomy ($12.5\pm 1.7\%$, $p<0.05$). It should be noted that in the group with total thyroidectomy, 1.0% of persistent loss of phonation was recorded, hence laryngeal paralysis. No such complications were recorded in the group with organ preservation.

Iatrogenic hypoparathyroidism, namely its clinical and laboratory manifestations, was not recorded in the group with hemithyroidectomy. In the group with total thyroidectomy, $20.5\pm 2.1\%$ of cases ($p<0.001$) of transient and 1.0% of permanent hypocalcemia were detected.

In the surgical treatment of papillary thyroid cancer, central lymphadenectomy was mandatory. An EG examination was performed on the removed lymph nodes. If metastasis was detected, a total thyroidectomy was performed. To determine the diagnostic efficiency of EG examination, 220 studies were selected. It was found that the diagnostic accuracy of the method was 89.1% (CI 85.8-91.8%), with 72.2% (CI 64.8-78.8%) sensitivity and 99.9% (CI 97.0-99.8%) specificity. The predictive value of a positive result was 97.6% (CI 92.9-99.2%). The predictive value of a negative result is 85.8% (CI 82.6-88.6%).

In order to determine the need for hormone replacement therapy after organ-preserving surgery, 143 patients were followed up. The selection criterion was euthyroid status before surgery (confirmed clinically and laboratory). The first group of 82 patients consisted of those operated on who were prescribed hormone replacement therapy immediately after surgery (informed consent). The second group of 61 patients included operated patients who were postponed for 1 month after determination of TSH and free T4 levels. At the same time, we determined possible factors that could influence the occurrence of postoperative hypothyroidism with the need for further prescription of hormone replacement therapy. It was found that such factors were: thyroid residue (the volume of thyroid tissue remaining in cm³) and the ratio of thyroid residue to body weight (calculated by the formula $\text{TR cm}^3 / \text{body weight, kg} \times 10$). It was found that one month after surgery, 12.2% of patients in the group without a one-month delay and 86.9% of patients with a delayed appointment did not require further replacement therapy, $p < 0.0001$. It was also determined that such a factor as thyroid residue has an impact on the development of postoperative hypothyroidism, because a residue $\leq 3.67 \text{ cm}^3$ (determined by ROC analysis: AUC = 0.691, Se = 0.625, Sp = 0.793) is significantly associated with the occurrence of postoperative hypothyroidism in the future. Other factors studied did not show statistical correlation.

A prospective cohort monocenter study was conducted to investigate the impact on quality of life of different volumes of surgery. The sample consisted of 163 patients operated on for papillary thyroid cancer with a process category of pT1-2N0M0. 120 patients underwent total thyroidectomy, 43 patients underwent organ-preserving surgery in the form of hemithyroidectomy. Changes in quality of life were assessed using the SF-36 questionnaire before surgery and 6 months after surgery. In the group with total thyroidectomy after 6 months, a decrease in almost all quality of life indicators was recorded compared to the preoperative level, except for the vitality score (VT) and body pain (BP), $p < 0.05$. In the group with organ-preserving surgery, most of the scales showed an improvement in physical

and psychological quality of life compared to the previous level ($p < 0.001$), except for the scale of role restrictions due to emotional problems (RE) and general mental health (MH), where the changes were not statistically significant. ($p = 0.89$, $p = 0.038$)

In the group with hemithyroidectomy, positive changes in physical functioning (PF) were more pronounced than in the group with total thyroidectomy: moderate positive changes were observed in $32.6 \pm 7.1\%$ of patients versus $5.0 \pm 2.0\%$ in the group with total thyroidectomy, and distinct positive changes - in $30.2 \pm 7.0\%$ versus $1.7 \pm 1.2\%$ ($p < 0.001$ for both comparisons). Instead, negative changes were more common in the group with total thyroidectomy: mild negative - in $45.8 \pm 4.5\%$ vs. $9.3 \pm 4.4\%$ in the group with GTE, ($p < 0.05$), and moderate negative - $26.7 \pm 4.0\%$ vs. $4.7 \pm 3.2\%$, ($p < 0.05$).

In the group with HTU, significant positive changes in the index of role restriction due to physical problems (RP) were observed in all 100% of patients, and in the TT group - only in $12.5 \pm 3.0\%$ ($p < 0.001$). At the same time, in the TT group, $51.7 \pm 4.6\%$ of patients had distinct negative changes, and in the GTE group there were no changes at all ($p < 0.001$).

There were distinct positive changes in VT in $62.8 \pm 7.4\%$ in the GTE group in contrast to the TT group where this indicator was $5.8 \pm 2.1\%$ ($p < 0.001$). Also, in the group with GTE, positive changes in BP were observed in $72.1 \pm 7.4\%$ versus $16.7 \pm 3.4\%$ in the group with TT ($p < 0.001$).

The results obtained indicate a significantly higher quality of life in patients 6 months after GTE compared with patients after TT.

Thus, in general, it can be argued that minimizing the volume of surgical operations for pT1a-bN0M0, pT2N0M0 process categories in the case of papillary cancer improves the overall perception of patients' health without increasing the risk of recurrence.

Key words: papillary thyroid cancer, hypoparathyroidism, laryngeal nerve injury, recurrence, organ-preserving surgery, replacement therapy, quality of life.

Список робіт опублікованих за темою дисертації

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Товкай ОА, Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Белемець НІ, Земсков СВ. Діагностична ефективність інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження як інструменту для прийняття рішення про об'єм операції при папілярному раку щитоподібної залози. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(4):254-258. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1281>
2. Товкай ОА, Паламарчук ВО, Квітка ДМ, Земсков СВ, Куц ВВ. Аналіз варіантів призначення замісної гормональної терапії після органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(3):155-160. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1265>

Фахові видання, затверджені МОН України:

3. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Січінава РМ. Введення поняття якості життя в практичну медицину. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2021;1:70-75. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-70>
4. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Смоляр ВА. Роль магнію в корекції післяопераційної гіпокальціємії. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2021;3:40-44. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-40>
5. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Товкай ОА, Ліщинський ПО, Січінава РМ. Віддалені результати оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози групи низького ризику. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;4:63-69. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-63>
6. Паламарчук ВО, Квітка ДМ, Мазур ОВ. Ризик-орієнтоване лікування папілярного раку щитоподібної залози. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2019;3:7-13. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2019-3-7>
7. Паламарчук ВО, Товкай ОА, Куц ВВ, Боднар МР, Войтенко ВВ, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Ліщинський ПО, Доброродний ВБ. Систематична

профілактична дисекція шиї в лікуванні папілярного раку щитоподібної залози. Більше "за", ніж "проти". *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;3:25-37. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-25>

8. Товкай ОА, Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Козачук ЄС, Куц ВВ. Оцінка зміни якості життя пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози категорії «low risk» після хірургічного лікування. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2022;4:7-13. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-7>

Тези наукових доповідей:

9. Віддалені результати оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози групи низького ризику. Актуальні питання ендокринної хірургії, Київ, 1-2 жовтня 2020 р.

10. Зміни кальцій-магнієвого обміну у хворих після тиреоїдектомії. Варіанти корекції. Актуальні питання ендокринної хірургії. Київ, 30 вересня - 1 жовтня 2021 р.

11. Органозберігаючі операції при папілярному раку щитоподібної залози категорії pT1N0, pT2N0. Переваги та недоліки. Актуальні питання ендокринної хірургії. Київ, 1-2 жовтня 2022 р.

12. Підгрунття до виконання органозберігаючих операцій при папілярному раку щитоподібної залози категорії низького ризику. Власні дослідження. Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід: наук-практ. конф. з міжнар. участю, Україна, Івано-Франківська обл., с. Татарів, 25-26 травня 2023 р.

13. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Товкай ОА, Земсков СВ, Нечай ОП. Операції, що зберігають орган, при папілярному раку щитоподібної залози категорії pT1, pT2. Переваги та недоліки. Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії: тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29-30 вересня 2022 року. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2022;4:87. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_2022_4_18

ЗМІСТ

| | |
|---|-----------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 15 |
| ВСТУП | 16 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 22 |
| 1.1. Клініко-епідеміологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози..... | 22 |
| 1.2. Фактори ризику, що впливають на прийняття хірургічного рішення при папілярному раку щитовидної залози | 31 |
| 1.3. Переваги і недоліки основних хірургічних підходів до лікування папілярного раку щитовидної залози | 38 |
| 1.4. Якість життя пацієнтів з папілярним раком щитовидної залози, які перенесли різні типи операцій | 45 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 55 |
| 2.1 Загальна характеристика досліджуваних груп хворих..... | 55 |
| 2.2. Методи, що були використані під час проведення досліджень | 66 |
| 2.2.1. Метод ультразвукової ехолокації | 66 |
| 2.2.2. Метод інтраопераційного експресгістологічного дослідження..... | 68 |
| 2.2.3. Метод оцінювання якості життя..... | 68 |
| 2.2.4. Медико-статистичний метод | 71 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ | 72 |
| 3.1. Ретроспективний аналіз безпосередніх результатів застосування тотальної тиреоїдектомії та гемітиреоїдектомії, доповнених центральною лімфодисекцією, у хірургічному лікуванні хворих на папілярний рак щитоподібної залози категорії процесу $pT_{1-2b}N_0M_0$, $pT_2N_0M_0$..... | 72 |

| | |
|---|------------|
| 3.2. Аналіз діагностичної ефективності інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження..... | 76 |
| 3.3. Оцінка необхідності постійної гормональної замісної терапії при ранньому та відстроченому її призначенні..... | 78 |
| 3.4. Аналіз зміни якості життя хворих після проведення операцій на щитоподібній залозі | 84 |
| ВИСНОВКИ | 98 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 101 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 102 |
| ДОДАТКИ..... | 128 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|------|--|
| ЩЗ | - Щитоподібна залоза |
| РЩЗ | - Рак щитоподібної залози |
| ТТГ | - Тиреотропний гормон |
| ПРЩЗ | - Папілярний рак щитоподібної залози |
| УЗД | - Ультразвукове дослідження |
| ЦШЛВ | - Центральні шийні лімфатичні вузли |
| ЕТЕ | - Екстратиреоїдна екстензія |
| АТА | - Американська тиреоїдна асоціація |
| РЙТ | - Радіойодтерапія |
| ТАПБ | - Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія |
| ОЗО | - Органозберігаючі операції |
| ПК | - Папілярна карцинома |
| ТЕ | - Тиреоїдектомія |
| ТТ | - Тотальна тиреодектомія |
| ГТЕ | - Гемітиреоїдектомія |
| ЕГ | - Експресгістологічне дослідження |
| ПГД | - Патогістологічне дослідження |
| CLND | - Центральна лімфатична дисекція шиї |
| RLN | - Поворотний гортанний нерв |
| ТТГ | - Тиреотропний гормон |
| ТЗ | - Тиреоїдний залишок |
| ЯЖ | - Якість життя |

ВСТУП

Актуальність проблеми. Рак щитоподібної залози займає 1-3% в загальній структурі онкологічної захворюваності. Показники захворюваності на рак щитоподібної залози в Україні коливаються від 1,3 до 9,8 на 100 тис. населення згідно Національного канцер реєстру за період 1989-2016 рр. Смертність, за даними того ж канцер реєстру складала з 0,3 на 100 тис. за період до 2002 року та 0,12 на 10 тис. за період з 2016 року. Таке зниження показників смертності пояснюється постійним підвищенням рівня діагностування та своєчасного лікування, а також загострення уваги до певної категорії населення, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС. Проте щорічний приріст захворюваності за 17 років залишається в межах 5-6%. Серед високодиференційованих раків щитоподібної залози, папілярний рак є найбільш розповсюдженою формою, та складає приблизно 90%. 10 річне виживання при ПРЩЗ (за даними NCCN Guidelines Ver.2. 2020) складає 95%. Переважна кількість оперативних втручань при раку ЩЗ виконується саме при папілярному раку. Кількість післяопераційних ускладнень, що пов'язана з радикальністю хірургічного лікування іноді перевищує ризики виникнення рецидиву хвороби. Узагальнено існує два типи операцій при раку ЩЗ – тотальна тиреоїдектомія та гемітиреоїдектомія. Вибір тактики, а саме об'єму операції, переважним чином залежить від розміру, локалізації, інтраопераційної картини первинної пухлини, та наявності або відсутності локального метастазування.

Очікувані зміни якості життя пацієнтів після оперативного лікування не завжди враховуються під час вибору об'єму операції а економічна складова категорії хворих з тотальною тиреоїдектомією вища за аналогічну категорію з виконаною гемітиреоїдектомією. Достатньо розповсюдженою, в межах України, тактикою подальшого ведення хворих з виконаною органозберігаючою операцією на щитоподібній залозі, було рутинне

призначення замісної терапії одразу після виконання операції. В подальшому, під контролем рівня тиреотропного гормону, проводили корекції дози препарату. При необхідності дозу підвищували або знижували. У випадках стійкої супресії ТТГ на тлі прийому тироксину препарат відміняли. Такі хворі знаходились на «самозабезпеченні». Отже, можна було припускати, що залишкова частка повністю виконувала функцію по забезпеченню організму гормоном щитоподібної залози. Іноді виникав стійкий гіпотиреоз, що змушував підвищувати дозу левотироксину впритул до повної замісної.

Інша концепція полягала в тому, що замісна терапія не мала призначатись одразу після виконання органозберігаючої операції. Прийняття рішення щодо необхідності призначення тироксину приймалось через 1 місяць за результатами ТТГ та вільного Т4.

Вибір тої чи іншої концепції призначення замісної терапії залишається дискусійним. Перший варіант мав за мету не допустити розвитку гіпотиреозу, який міг призвести до підвищення ризику рецидивів раку щитоподібної залози. Другий варіант, заснований на персоніфікованому погляді до призначення замісної терапії.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом наукової тематики наукового відділу ендокринна хірургія Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин: «НДР «Ризик-орієнтоване хірургічне лікування новоутворень щитоподібної та прищитоподібних залоз» № ДР 0120U000219.

Мета роботи. Покращення якості життя пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози низького ризику за рахунок припустимої мінімізації об'єму хірургічної операції без підвищення ризику рецидування.

Задачі дослідження:

1. Провести порівняльний ретроспективний аналіз рецидивів після оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з категорією процесу $pT_{1a-b}N_0M_0$, $pT_2N_0M_0$ де були використані радикальні та органозберігаючи методики.
2. Оцінити ризики специфічних ускладнень при виконанні радикальних та органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі.
3. Проаналізувати діагностичну ефективність та інформативність інтраопераційної експресдіагностики первинної пухлини ЩЗ та лімфовузлів для прийняття рішення про подальшу тактику операції.
4. Оцінити необхідність та фактори, що впливають на призначення постійної гормональної замісної терапії після проведення органозберігаючої операції.
5. Вивчити вплив оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози категорією процесу $pT_{1-2}N_0M_0$, де були використані радикальні та органозберігаючи методики, на якість життя у післяопераційному періоді.

Методи дослідження:

Ультразвукова ехолокація, патоморфологічний, цитологічний, патогістологічний, медико-статистичний, клінічний.

Об'єкт дослідження: Хворі на папілярний рак щитоподібної залози категорії процесу $pT_{1-2}N_0M_0$.

Предмет дослідження:

Рецидиви папілярного раку щитоподібної залози у прооперованих хворих за допомогою УЗД, КТ, ТАПБ, стан гортані до операції, після та у віддаленому періоді, післяопераційні електролітні порушення (гіпокальціємія, клінічно та лабораторно), зміни якості життя пацієнтів після

оперативного лікування за допомогою опитувальника SF-36 та використанням статистичної обробки отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів.

Проаналізована доцільність використання органозберігаючих операцій при папілярному раку щитоподібної залози категорії низького ризику. Вперше проаналізовані віддалені результати органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі при папілярному раку категорії $pT_2N_0M_0$. Проведена розширена порівняльна характеристика впливу об'єму оперативного лікування щитоподібної залози на якість життя пацієнта з використанням загального опитувальника SF-36 з аналізом змін по шкалам, використовуючи відкриті ключі. Вперше був розрахований мінімальний тиреоїдний залишок, що може бути використаним як предиктор виникнення гіпотиреозу після органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі. Вперше проаналізована діагностична ефективність інтраопераційного експресгістологічного дослідження на великій вибірці даних, та доведена висока ефективність методу для інтраопераційного прийняття рішення щодо подальшої хірургічної тактики.

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтований вибір об'єму оперативного лікування папілярного рака щитоподібної залози категорії $pT1-2N_0M_0$.

Особистий внесок здобувача. Мета та задачі дослідження були сформульовані разом з науковими керівниками. Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, здійсненні набору та подальшій обробці анкетних даних пацієнтів на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. Автором особисто проаналізовані дані виконаних інтраопераційних експресгістологічних досліджень та визначена діагностична ефективність методу. Розрахований мінімальний тиреоїдний залишок, що може бути предиктором виникнення гіпотиреозу

після органозберігаючих операціях на щитоподібній залозі. Автором самостійно проведений аналіз літературних джерел, робота з архівним матеріалом, створений реєстр даних, проведена статистична обробка матеріалів, проаналізовані та інтерпретовані отримані результати. Всі розділи дисертації оформлені автором самостійно. Здобувачем сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автор самостійно приготував матеріали для наукових публікацій. Матеріали та розробки співавторів не використовувались.

Впровадження результатів досліджень. Результати проведених досліджень впроваджені в роботі хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (Київ)

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації представлені на конференціях:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми ендокринології та ендокринної хірургії.» 30 вересня – 1 жовтня 2021 р. Доповідач.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії». 29-30 вересня 2022 р. м. Київ. Доповідач.

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід» 25—26 травня 2023 року. Доповідач.

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії». 28-29 вересня 2023. Доповідач.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, з яких 4 у наукових фахових виданнях України; 2 стаття у науковому

фаховому виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз; 4 тези наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Робота оформлена на 129 сторінках машинописного тексту та складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділи, що відображають результати власних досліджень автора, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку 205 літературних джерел (Vancouver Style). Робота містить 9 таблиць та 16 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Клініко-епідеміологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) – найпоширеніша онкологічна патологія органів ендокринної системи. Виділяють диференційовані і недиференційовані форми РЩЗ. Серед диференційованих форм тиреоїдної онкопатології папілярні карциноми (ПК) досягають щонайменше 70% із стійкою тенденцією до зростання показника поширеності, частково через збільшення виявлення кількості випадків субклінічного захворювання у розвинутих країнах світу [140, 172]. Згідно з даними світових канцер-реєстрів, у США близько 50% нових випадків РЩЗ складають пухлини розміром до 1 см, а в Європі відсоток папілярних карцином щитоподібної залози за 30 років збільшився з 18 до 40% [23]. Так, Lim та співавт. (2017) відмічають, що у той час, як поширеність РЩЗ за останні 40 років збільшується на 3,6%, захворюваність на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) зростає на 4,4% щорічно. Смертність також збільшилась на 1,1% в загальній групі РЩЗ, а в групі ПРЩЗ в запущеній стадії – на 2,9% [106]. Отже, зростання захворюваності на РЩЗ майже повністю пов'язане з найпоширенішим гістологічним типом – папілярним раком щитоподібної залози [18, 178].

ПК ЩЗ є злоякісною епітеліальною пухлиною, що має клітинне диференціювання фолікулярної будови зі зміненими ядрами пухлинних клітин. Слід зазначити, що ПРЩЗ відрізняється різноманітністю клінічних особливостей і численними морфологічними варіантами пухлини [152]. ПК ЩЗ мають наступні варіації: фолікулярний варіант, інкапсульований варіант, папілярна мікрокарцинома, онкоцитарний і стовбчатоклітинний варіанти, світлоклітинний варіант, уртиноподібний варіант, солідно-трабекулярний варіант, веретенноклітинний варіант, дифузний склерозуючий варіант, варіант

з високих клітин, папілярна карцинома з фасцитоподібною стромою, криброзно-морулярний варіант ПК [38]. Класичний варіант ПРЩЗ (64,7% випадків), представлений пухлинами з сосочковим або переважно сосочковим типом росту. Інвазія пухлини в судини спостерігалась в 6,1% випадків, в 33,3% – в капсулу, в 69,7% – за межі капсули. Метастази в регіонарні лімфовузли виявлені в 18,2% випадків. Фолікулярний варіант ПРЩЗ (29,4%), характеризується фолікулярним або переважно фолікулярним типом росту. Інвазія в капсулу визначалась в 53,3% випадків, виражена інвазія за межі капсули в навколишню тканину – в 46,7% випадків. Метастази в регіонарні лімфовузли виявлені в 6,7% випадків. Онкоцитарний варіант ПРЩЗ (5,9%), характеризується наявністю «ніжних» сосочків, покритих великими кубічними або полігональними клітинами з широкою зернистою еозинофільною цитоплазмою. Особливість цих пухлин – незначне кількість клітин з ядрами, характерними для ПРЩЗ і поєднання їх з аутоімунним тиреоїдитом [22].

Етіологія ПРЩЗ продовжує активно вивчатися. Єдиним добре встановленим фактором навколишнього середовища, пов'язаним з прогресуванням ПРЩЗ, є досвід радіаційного опромінення. Скидання атомної бомби на Хіросіму і Нагасакі в кінці Другої світової війни і вибух на Чорнобильській атомній електростанції підтвердили канцерогенну дію радіації, яка призвела до ПРЩЗ [81]. Інші передбачувані фактори ризику включають наявність доброякісного захворювання ЩЗ або наявність ПРЩЗ в родині [67, 167].

ПРЩЗ є найпоширенішим різновидом злякисних пухлини, що були випадково виявлені у пацієнтів з доброякісною патологією ЩЗ. Повідомляється, що ризик ПРЩЗ при багатовузловому зобі коливається від 6 до 21,2% [26]. Alevizaki та співавт. (2009) повідомляють, що більше 50% випадків ПРЩЗ були випадково виявлені у пацієнтів літнього віку, оперованих з приводу багатовузлового зоба [19]. Виділяють три варіанти

клінічного перебігу мікрокарциноми ЩЗ: клінічно агресивна з інвазивним ростом і раннім метастазуванням; з незначною динамікою росту із неясним потенціалом злоякісності; неактивна як клінічно, так і гістологічно [77, 147]. Деякі автори пропонують розглядати папілярну карциному як окремий тип пухлин ЩЗ. Вони називають їх «патоморфологічними інциденталомами» - клінічно безсимптомними пухлинами, що виявляються переважно при аутопсії або при інших хірургічних втручаннях на ЩЗ [90, 136]. За даними Pezzolla та співавт. (2010), у 30 з 165 пацієнтів (18,2%), уражених доброякісним захворюванням ЩЗ, був встановлений гістологічний діагноз карциноми (18 – папілярна карцинома, 6 – фолікулярна карцинома, 5 – папілярна карцинома, фолікулярний варіант, та 1 – онкоцитарна карцинома); 15 з 30 інциденталом (50%) були мікрокарциномами; в інших 13 випадків розміри пухлини були більше 1 см, але менше 2 см у 9 пацієнтів [136].

Прогноз для хворих на ПРЩЗ переважно сприятливий. Рівень 5-річної виживаності досягає >98% і залежить від гістологічних особливостей новоутворення, а також загальноновизначених прогностичних чинників і адекватності хірургічного втручання [48]. Водночас, летальність при ПРЩЗ досягає 2% випадків, а у 5-20% пацієнтів виникають рецидиви. Пацієнти з рецидивним ПРЩЗ мають менш сприятливий прогноз порівняно з первинним захворюванням [101].

ПРЩЗ може виникнути в будь-якому віці і є найбільш поширеним злоякісним новоутворенням ЩЗ в педіатричній популяції [50]. ПРЩЗ у дітей має більш агресивніший перебіг, ніж у дорослих. При встановленні діагнозу близько 42% дітей мають пухлину, обмежену ЩЗ, в 46% випадків виявляються регіонарні та у 8% – віддалені метастази [76]. При цьому ПРЩЗ в дитячому віці має більш сприятливий прогноз і нижчий рівень летальності в порівнянні з дорослими пацієнтами. На жаль, більш високі показники локальних і віддалених метастазів захворювання у дітей з ПРЩЗ вимагають довічного спостереження [133].

Зазвичай ПРЦЗ виявляється у третьому-п'ятому десятиліттях життя, середній вік – 40 років. Захворюваність на ПРЦЗ зростає з віком, і жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, у співвідношенні від 2:1 до 4:1 [110]. Зниження показників тривалості життя відзначається у жінок у віковій групі старше 55 років, а у чоловіків після 35 років. При цьому вік, наявність віддалених метастазів і масивне екстратиреоїдне поширення пухлини є основними чинниками ризику смерті. Показано, що розмір первинної пухлини >20 мм істотно погіршує причинно-специфічну (CSS) і безподійну виживаність, а також кумулятивну частоту рецидиву. Доведено, що основним прогностичним чинником, що визначає ризик рецидиву захворювання, є наявність метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах [149]. Після хірургічного лікування ПРЦЗ 5-, 10 - і 20-річна CSS пацієнтів складає $99,0 \pm 0,2$, $98,8 \pm 0,2$, $97,3 \pm 0,6\%$, а частота рецидиву – $6,0 \pm 0,5$, $8,2 \pm 0,6$, $14,3 \pm 1,5\%$, відповідно. У більшості пацієнтів (42%) причиною смерті є неонкологічні захворювання, у 24% – інша злоякісна пухлина і в 18,2% – прогресування РЦЗ [107].

У 60-80% випадків ПРЦЗ представлений мікрокарциномами – вогнищевими утвореннями до 1 см в діаметрі, які виявляються випадково під час ультразвукового дослідження (УЗД) і тривалий час залишаються клінічно незначимими, не збільшуючись в розмірах і не метастазуючи [85]. Результати спостереження Ito та співавт. (2010) за 340 пацієнтами з ПРЦЗ низького ризику показали, що зростання пухлини (>3 мм) за 5 і 10 років становило 6,4 і 15,6%, відповідно, а частка нових метастазів у лімфатичні вузли через 5 і 10 років становила 14,0 і 3,4%, відповідно. УЗД щитоподібної залози (ЩЗ) проводили 1-2 рази на рік. Тривалість спостереження становила у середньому 74 місяці [83].

Незважаючи на високі показники загальної (OS) і безрецидивної виживаності (RFS) пацієнтів з ПРЦЗ, вони істотно варіюють залежно від гістологічного варіанту. Тривало існуючий ПРЦЗ може знижувати

диференціювання або повністю його втрачати, переходячи в агресивні форми, що у ряді випадків в процесі комбінованого лікування стають нечутливими до радіоїодтерапії, зумовлюючи досить високу летальність [93, 182]. Агресивні варіанти ПРЩЗ з більш високими показниками рецидивів і метастазування описують все частіше, оскільки мають бути відомі клініцистам, щоб уникнути недостатньої діагностики та неадекватного вибору об'єму хірургічного втручання [45]. Ці варіанти включають дифузний склерозуючий (6% усіх ПРЩЗ) [34], висококлітинний (1-19%) [68], стовпчастоклітинний (0,15-0,2%) [157] варіанти, та деякі інші. Агресивні підтипи ПРЩЗ розглядаються в останніх рекомендаціях American Thyroid Association (ATA) як такі, що мають проміжний ризик рецидиву [71].

У зв'язку з цим для вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів необхідно оцінювати ризик рецидиву ПРЩЗ. Загальноприйнятою вважається система стратифікації ризику (Risk Stratification System with Proposed Modifications), розроблена ATA в 2009 р. (у модифікації ATA 2015 р.), згідно якої на підставі клінічних ознак виділяють 3 групи пацієнтів - з високим, проміжним і низьким ризиком рецидиву ПРЩЗ [20, 71]. При низькому післяопераційному ризику відзначають наявність ПРЩЗ (з усіма перерахованими ознаками): без локорегіонарних або віддалених метастазів; видалена макроскопічно уся пухлинна тканина; відсутність екстратиреоїдної інвазії; відсутність судинної інвазії; неагресивний гістологічний варіант; відсутність метастатичних вогнищ за даними першої сцинтиграфії з ^{131}I . cN0 або pN1 при ураженні не більше 5 лімфовузлів, мікрометастази (<0,2 см у найбільшому вимірі); інтратиреоїдна папілярна мікрокарцинома, уніфокальна або мультифокальна, незалежно від мутації BRAFV600E [165]. Група проміжного ризику включає: агресивний гістологічний варіант; інтратиреоїдний папілярний рак <4 см за наявності мутації BRAFV600E; cN1 або pN1 при ураженні більше 5 лімфовузлів, макрометастази (<3,0 см у найбільшому вимірі); мікроскопічна екстратиреоїдна інвазія; папілярний рак

з судинною інвазією; мультифокальна папілярна мікрокарцинома з мікроскопічною екстратиреоїдною інвазією і мутацією BRAFV600E; наявність метастатичних вогнищ на щі, що накопичують радіоактивний йод за даними першої сцинтиграфії з ^{131}I . Група високого ризику включає: резидуальну пухлину; пухлину при поєднанні індукуючих агресивний перебіг мутацій (TERT±BRAF); pN1 з будь-яким метастатичним лімфовузлом >3 см в найбільшому вимірі; макроскопічну екстратиреоїдну інвазію; доведені віддалені метастази [165]. За даними Shaha (2006), OS пацієнтів при високодиференційованому раку ЩЗ в групі низького ризику становить 99%, середнього – 87%, високого – 57% [148].

Для вдосконалення тривірневої системи стратифікації ризику було запропоновано використовувати молекулярні маркери агресивності, і першим маркером, включеним до цього списку, стала мутація гена BRAF. Понад 90% мутацій BRAF – це T1799A, що призводить до мутації BRAF(V600E). BRAF(V600E) присутня приблизно у 50% ПРЩЗ [158]. Дані про зв'язок наявності BRAF мутації з клінічною картиною захворювання залишаються суперечливими. Результати деяких досліджень продемонстрували існування взаємозв'язку BRAFT з екстратиреоїдним поширенням пухлини [97, 173], стадією захворювання і метастазуванням в регіонарні лімфовузли і віддалені органи [130, 175]. Водночас, ці дані не були підтверджені іншими науковцями, які стверджують, що в наш час BRAF мутацію не можна використовувати як окремий, незалежний прогностичний фактор [46, 109]. Проте було достовірно встановлено, що частота BRAF мутації залежить від гістологічного типу ПРЩЗ [163] і віку пацієнта (лише один з 35 пацієнтів у віці до 16 років мав мутацію BRAF T1796A) [137]. Крім того, виявилось, що присутність BRAF мутації пов'язана з ймовірністю рецидиву ПРЩЗ навіть у пацієнтів з I/II стадією захворювання (22 vs. 5% з мутацією BRAF та без неї, відповідно) [175]. Найсильнішим аргументом проти використання мутації BRAF як незалежного прогностичного фактора

ПРЩЗ є її висока поширеність (30-80%). В даний час вважається, що мутацію BRAF слід аналізувати у співвідношенні з іншими прогностичними факторами [46]. За узагальненими даними, при підозрі на ПРЩЗ може бути досліджений ген BRAF (чутливість – 36%, специфічність – 100%) або панель генів BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ (чутливість 50-68%, специфічність 86-96%) [83].

Пошук нових прогностичних критеріїв і біомаркерів агресивності ПРЩЗ триває, забезпечуючи новий рівень діагностичної інформації, що дозволяє виявити ПРЩЗ на ранніх стадіях, і залишається пріоритетним завданням в онкотиреоїдології, оскільки дозволяє планувати ведення пацієнтів з більшою клінічною впевненістю та індивідуалізувати адекватні хірургічні рішення для пацієнтів групи високого ризику, що сприятиме поліпшенню прогнозу [160].

Переважає більшість ПК ЩЗ характеризується наявністю численних генетичних мутацій: RET/PTC (має місце в 3-60% випадків ПРЩЗ), TRK, AKAP9-BRAF, PAX8-PPAR γ , CREB-PPAR γ , мутації генів BRAF та RAS, що зумовлює взаємозв'язок між гістологічною будовою новоутворення та наявністю найбільш поширених генетичних змін [56, 66, 183]. Про хромосомну перебудову RET - протоонкогену, який кодує рецептор тирозинкінази RET, при ПРЩЗ вперше повідомили Fusco та співавт (1987) [61]. На сьогоднішній день виявлено щонайменше 13 різних форм мутацій RET/PTC [141], при цьому ці мутації майже виключно зустрічаються при ПРЩЗ [65]. Серед хромосомної перебудови RET /PTC1 і /PTC3, вважаються найпоширенішими, на них доводиться більше 90% усіх генетичних мутацій [64]. Перебудова RET/PTC частіше зустрічаються у пацієнтів до 45 років, особливо часто – у педіатричних пацієнтів з ПРЩЗ та у випадках, пов'язаних з радіаційним опроміненням, як від зовнішньої променевої терапії, так і внаслідок ядерних аварій [65, 125]. Крім того, перебудови RET/PTC також

були з високою частотою задокументовані в папілярних мікрокарциномах, що свідчить про те, що вони є ранньою подією в канцерогенезі ЩЗ [155].

Про мутації RAS при РЩЗ, включаючи фолікулярні аденоми, фолікулярні карциноми, низькодиференційовані карциноми, недиференційовані карциноми, а також ПК ЩЗ, повідомлялося з 1988 р. [104]. Було показано, що три члени сімейства генів RAS (HRAS, NRAS і KRAS) мають мутацію при РЩЗ. Найпоширеніший мутації протоонкогену PAK були виявлені в генах NRAS, потім HRAS і рідше KRAS [128]. Згодом стало зрозуміло, що мутації RAS переважно пов'язані з низькодиференційованими карциномами ЩЗ та анапластичними РЩЗ, ніж з ПРЩЗ, тобто мутація RAS більше асоційована прогресування, а не ініціацію пухлин [55]. У звіті Paulson та співавт. (2017) про 199 випадків неінвазивних фолікулярних новоутворень ЩЗ з папілярними ядерними ознаками, більше 50% було пов'язано з мутаціями RAS [135].

Borrello та співавт. (2019) продемонстрували, що онкоген RET/PTC1, що початково експресується в нормальних тироцитах, стимулює експресію численних генів, що беруть участь в процесах пухлинної інвазії, включаючи хемокіни (CCL2, CCL20, CXCL8 і CXCL12), рецептори хемокінів (CXCR4), цитокіни, колонієстимулюючий фактор 1, гранулоцитарно-макрофагальні колонієстимулюючі фактори, матрикс-деградуючі ферменти, а також молекули клітинної адгезії [27]. Chien та співавт. (2017) виявлено 676 генів, пов'язаних із підвищеним ризиком рецидиву ПРЩЗ [43]. Доведений факт потенційного зниження кількості рецидивів ПРЩЗ при визначенні об'єму хірургічного лікування, ґрунтуючись на результатах доопераційного молекулярно-генетичного (включаючи принаймні BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, PAX8/PPARG, RET/PTC). Але ця заява, на думку авторів, вимагає проведення подальших досліджень [134].

Відтоді, як He та співавт. (2005) повідомили про потенційну роль microRNA (mRNA) в патогенезі ПРЩЗ [72], було виявлено велику кількість

як онкогенних, так і онкосупресорних mRNA [42, 102, 151]. Встановлено, що експресія різних mRNA корелює з такими ознаками агресивності пухлини, як екстратиреоїдний ріст, метастазування в лімфовузли, віддалені метастази і рецидиви захворювання. Результати, отримані авторами, вказують на великий потенціал окремих mRNA в прогнозі ризику рецидиву ПРЩЗ [42, 102, 151]. Так, Kondrotienė та співавт. (2021) проаналізували miR-146b, miR-21, miR-221, miR-21 і miR-181b у зразках тканини 312 осіб з ПК ЩЗ та оцінили зв'язок їх експресії з клініко-патологічними параметрами. Більш висока експресія miR-21 була пов'язана з уніфокальними ураженнями та аутоімунним тиреоїдитом. Експресія miR-221, miR-222 була вищою у зразках тканини ПК ЩЗ з екстратиреоїдним поширенням. У групі пацієнтів з пухлинами розмірів pT1a і pT1b експресія miR-146b, miR-21, miR-221 і miR-222 була нижчою, ніж у пацієнтів з pT2, pT3 і pT4. Пацієнти з метастазами у лімфатичні вузли мали вищу експресію miR-21, -221, -222 та -181b. Висока експресія панелі miR-146b, miR-21, miR-221 була пов'язана зі зниженням OS. Автори вважають, що експресія 5 проаналізованих miRs має значний зв'язок з клініко-патологічними параметрами, тому подальші дослідження цих молекул є доцільними при пошуку прогностичних біомаркерів ПК ЩЗ [96].

Порівняно рівень експресії 12 специфічних для ПРЩЗ mRNA і частоту мутації V600E гена BRAF у пацієнтів з різним ризиком рецидиву (n=175). Експресія miR-146b, miR-221, miR-144, miR-451a і miR-7 корелювала з такими ознаками, як екстратиреоїдний ріст пухлини, більший розмір, метастазування в лімфатичні вузли і наявність віддалених метастазів. Найбільш важливо, що експресія miR-221, miR-144, miR-451a і miR-7 корелювала з рівнями ризику рецидиву. Це дозволяє припустити, що вони є критеріями стратифікації ризику рецидиву ПРЩЗ. Зв'язків клінічної картини ПРЩЗ і мутації BRAF не встановлено. Отримані результати підтверджують існуючі дані і сприятимуть індивідуальному підбору доопераційної лікувальної тактики для пацієнтів з ПРЩЗ [63].

Можна стверджувати, що ПРЩЗ – це переважаючий гістологічний тип карцином ЩЗ. Незважаючи на велику кількість наукових публікацій, висвітлюючих епідеміологію, фактори ризику, клінічний перебіг ПРЩЗ, багато питань, в першу чергу щодо етіології і патогенезу захворювання, остаточно не з'ясовані. Для їх вирішення потрібні подальші дослідження, особливо відносно механізмів злоякісної трансформації та молекулярно-генетичних основ розвитку. Незважаючи численні дослідження в області молекулярно-генетичної діагностики, жоден з показників не вийшов за межі лабораторних досліджень і не знайшов широкого клінічного застосування. Їх дослідження розширять наше уявлення про ПРЩЗ і дозволить оптимізувати стратегію ведення пацієнтів.

1.2. Фактори ризику, що впливають на прийняття хірургічного рішення при папілярному раку щитовидної залози

У наш час операція на ЩЗ вважається найбільш поширеною і безпечною операцією у всьому світі. Однак, тотальна тиреоїдектомія (ТТ) все ще не позбавлена ризиків ускладнень через особливості анатомічної будови та функцій ЩЗ. Післяопераційні ускладнення впливають на якість життя пацієнтів після операції. Поширені ускладнення включають гіпопаратиреоз, травму поворотного гортанного нерва (RLN), пошкодження зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва (EBSLN), післяопераційну кровотечу, травму грудної протоки, набряк гортані, трахеоспазм, травму трахеї, ушкодження стравоходу. Тяжкі ускладнення, такі як задишка, асфіксія або тиреоїдний криз, можуть призвести до смерті пацієнта. Тому відповідальність хірурга полягає в тому, щоб усвідомлювати ризик виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень та здійснювати ефективну їх профілактику та лікування [37, 78, 89].

У 1993 р. Міуаучі припустив, що (1) більша частина ПК ЩЗ залишиться безсимптомними і не прогресують або рідко прогресують; (2) не

потребують хірургічного лікування; достатньо регулярного спостереження; (3) протягом періоду спостереження у деяких пацієнтів ПК ЩЗ може прогресувати, але відстрочене хірургічне втручання не матиме істотного впливу на прогноз пацієнтів; (4) хірургічне лікування всіх ПК ЩЗ може принести більше шкоди, ніж користі, оскільки ускладнення, пов'язані з тиреоїдектомією (в першу чергу, ураження гортанного нерва та гіпопаратиреоз), значно впливають на якість життя пацієнтів. Автор запропонував регулярне спостереження (без операції) для ПК ЩЗ з низьким ризиком і отримав підтримку інших хірургів та ендокринологів [127]. Так, Oda та співавт. (2016) повідомили про результати спостереження за 2153 випадками ПРЩЗ низького ризику, серед яких 1179 пацієнтів обрали активне спостереження, а 974 – невідкладну операцію. Виявлено, що лише у 2,3% пацієнтів спостерігалось збільшення об'єму пухлини (≥ 3 мм). Жоден пацієнт не помер від РЩЗ. Однак, у групі хірургічного втручання було значно вищі випадки транзиторного паралічу голосових зв'язок (4,1 vs. 0,6%, відповідно), транзиторного (16,7 vs. 2,8%, відповідно) та постійного (1,6 vs. 0,08%, відповідно) гіпопаратиреозу, ніж при активному спостереженні. Частка пацієнтів, які отримували L-тироксин також була значно більшою в групі хірургічного втручання (66,1 vs. 20,7%, відповідно). За висновками авторів, онкологічні результати в обох групах були однаково добрими, але частота несприятливих явищ була безумовно вищою в групі хірургічного втручання. Отже, активне спостереження розглядається як найкращий вибір для пацієнтів з ПК ЩЗ низького ризику [132]. Водночас, Mazzaferri та Massoll (2002) вважали, що агресивний підхід у веденні та лікуванні хворих на ПРЩЗ може звільнити майже у 90% пацієнтів від раку. Автори показали нижчу частоту рецидивів і покращення виживання при призначенні радіоїодотерапії [119].

Поточні дебати, що стосуються проведення активного спостереження або хірургічного втручання на ЩЗ при папілярній мікрокарциномі, масштаби

операції та лімфаденектомії, а також використання молекулярного тестування для прийняття рішення про необхідність початкової операції та її обсяг, тривають [30, 164]. Крім того, обговорюються інноваційні методи тиреоїдектомії (включаючи роботизований та трансоральний підходи), з акцентом на індивідуалізоване прийняття рішень та оцінку результатів тиреоїдектомії [168]. З'явилася можливість використання методів теплової абляції, таких як лазерна, радіочастотна, мікрохвильова абляція під УЗ-контролем, не тільки у пацієнтів з доброякісними пухлинами, але і при папілярній мікрокарциномі [53, 159].

Встановлено, що віддалені результати хірургічного лікування пацієнтів з ПРЦЗ залежать від статі (у чоловіків показники виживаності нижчі), а також від віку [84]. Так, основними чинниками, що асоціюються з наявністю прихованих регіонарних метастазів, виявилися мультицентричний ріст пухлини, молодий вік (до 55 років) і чоловіча стать. Саме у цієї категорії хворих можливе застосування агресивнішого хірургічного лікування з включенням у об'єм операції центральної шийною лімфодисекції (CLND) і, за наявності показань (екстратиреоїдна інвазія, pN 1a), – проведенням радіойодтерапії [1]. Після виконання органощадних операцій у випадках, коли за результатами стратифікації ризику рецидиву пацієнт відноситься до групи проміжного або високого ризику, показане виконання остаточної тиреоїдектомії для подальшого застосування радіоактивного йоду [165].

Одним з визначальних критеріїв в ухваленні рішення про хірургічну тактику лікування ПРЦЗ є розмір пухлини і органна інвазія, тобто стадія T за класифікацією TNM. Стадія T1-2 передбачає виконання органощадного втручання – виконують гемитиреоїдектомію (ГТ) – видалення однієї долі ЩЗ на боці ураження без CLND. Такі операції мають кращі функціональні результати, зменшуючи необхідність замісної гормональної терапії (ЗГТ). Дані, накопичені за останні десятиліття, вказують, що ГТ може бути достатньою і безпечною операцією для пацієнтів з ПРЦЗ низького ризику.

Пацієнти віком до 45 років з єдиною пухлиною <2 см, без поширення лімфатичним шляхом і за відсутності інших факторів ризику можуть бути прооперовані як за допомогою ГТ, так і ТТ. Підвищення ризику післяопераційних ускладнень після ТТ також свідчить, що ГТ є доцільною для лікування пацієнтів з Т1-стадією захворювання [47, 60].

Основним показанням до ТТ вважається підозра на інвазію анатомічної капсули ЩЗ, особливо якщо пухлина розташовується по задній поверхні ЩЗ або примикає до трахеї. При виявленні чинників несприятливого прогнозу після операції (позитивний край резекції, значне екстратиреоїдне поширення, судинна інвазія, низьке диференціювання пухлини, підтвердження регіонарних метастазів або ураження контралатеральної долі ЩЗ), рекомендовано виконання остаточної тиреоїдектомії з або без CLND [71]. Дані літератури і сучасні рекомендації лікування пацієнтів з ПРЩЗ підтверджують, що передопераційні діагностичні процедури мають бути направлені, у тому числі, на визначення наявності або відсутності інвазії анатомічної капсули ЩЗ, оскільки від цього залежить вибір тактики лікування [1, 71].

ТТ має гірші функціональні результати, але при розмірах пухлин >1 см та при наявності ознак агресивності пухлини (за результатами передопераційного гістологічного дослідження) вона дає кращі онкологічні результати. Крім того, ТТ сприяє подальшому лікуванню радіоактивним йодом та післяопераційному моніторингу, що може знизити ризик рецидиву раку та вторинних хірургічних процедур, тоді як лобектомія може зберегти контралатеральну нормальну функцію тканини ЩЗ та зменшити ризик повторного ушкодження гортанного нерва і прищитоподібних залоз [138].

Macedo та Mittal (2015) проведений мета-аналіз 6 досліджень, які охоплювали 2939 пацієнтів з невеликими (≤ 1 см) та односторонніми ПК ЩЗ. Серед них 2134 (72,6%) перенесли ТТ і 805 (27,4%) – лобектомію. Середня тривалість спостереження становила $10,9 \pm 3,4$ років. Загальна частота

рецидивів при ПРЦЗ становить 5,4% у групі ТТ та 8,3% – у групі лобектомії. Показники смертності становили 0,3% (8 випадків) vs. 1,1% (9 випадків) у групах ТТ і лобектомії, відповідно. За висновками авторів, ТТ асоціювалася з меншою частотою рецидивів, можливо, через більш повну CLND під час первинної операції. Також у групі ТТ спостерігається тенденція до зниження рівня смертності [114].

За даними Matsuzi та співавт. (2014), показник безрецидивної виживаності ЩЗ (RT-RFS), відсоток безрецидивної виживаності регіонарних лімфатичних вузлів (L-RFS) і рівень виживаності без рецидиву (D-RFS) через 25 років після операції становили 93,5, 90,6 та 93,6%, відповідно [118]. Рівень CSS становив 95,2%. Жоден з оцінених факторів не був суттєво пов'язаний з частотою RT-RFS. Розмір пухлини, клінічні метастази в лімфатичні вузли та екстратиреоїдна інвазія були значно пов'язані з частотою L-RFS. Показники D-RFS і CSS були значно нижчими серед пацієнтів віком ≤ 45 років, у пацієнтів, де пухлини були >40 мм, і в пацієнтів з екстратиреоїдною інвазією. Пацієнтів (n=1088) класифікували на 4 групи: за віком <45 або ≥ 45 років, за розміром пухлини ≤ 40 або >40 мм, за наявністю клінічних метастазів у лімфатичні вузли та екстратиреоїдної інвазії. Жоден з пацієнтів без жодного з цих 4 факторів ризику не помер від ПРЦЗ, а пацієнти (n=22), які померли, були позитивними на ≤ 1 з цих факторів. Автори дійшли висновку, що лобектомія є дійсною альтернативою ТТ для лікування пацієнтів з ПРЦЗ до 45 років, у яких діаметр пухлини становить ≤ 40 , і які не мають метастазів у лімфатичні вузли або екстратиреоїдної інвазії [118].

У великій кількості досліджень виявлено, що метастази в лімфатичні вузли є незалежним фактором ризику рецидиву та прогнозу у пацієнтів з ПРЦЗ після первинного хірургічного втручання, тобто метастази пухлини є важливим чинником для вибору типу хірургічної процедури при діаметрі пухлини 1-4 см [95, 103, 116]. Проте деякі метастази в лімфатичні вузли не можуть бути виявлені під час передопераційного огляду. Так, Zhao та

співавт. (2015) виявили, що 61,9% метастазів ПРЩЗ в лімфатичні вузли не були діагностовані при УЗД. Отже, діагностика метастазів у лімфатичні вузли до первинного хірургічного втручання не є критерієм вибору між лобектомією ЩЗ та ТТ [181]. Деякі дослідження показали, що більший діаметр пухлини, стать (чоловіки), вік (≤ 45) та мультифокальний характер пухлини є факторами ризику метастазування в лімфатичні вузли [88, 156].

За даними Wang та співавт. (2020), зі збільшенням діаметра пухлини ймовірність метастазування в лімфатичні вузли, екстратиреоїдної інвазії та інших метастазів ПРЩЗ низького ризику з діаметром пухлини 1-4 см значно зростає. При діаметрі пухлини $\geq 2,15$ см частота метастазування може досягати 60,61% (20/33). Для виборі хірургічного методу також показано, що при діаметрі пухлини $\geq 2,15$ см рекомендується ТТ [169]. Ito та співавт. (2012) також виявили, що пухлини з діаметром > 2 см мають більш сильні інвазивні біологічні характеристики, ніж пухлини з діаметром ≤ 2 см. Таким чином, діаметр пухлини є важливим фактором для вибору оптимального методу хірургічного лікування ПРЩЗ в межах 1-4 см і дозволяє селективно використовувати CLND [82].

Дані про вплив CLND на прогноз ПРЩЗ залишаються суперечливими. Так, Bhattacharyya (2003) відмічав відсутність збільшення виживаності при виконанні CLND. Середня виживаність пацієнтів, які перенесли обмежену лімфаденектомію, становила 135 місяців проти 136 місяців для пацієнтів, яким виконувалась CLND. Показники 5-річної (10-річної) виживаності становили 94,4% (91,3%) та 95,9% (92,4%), відповідно. Тобто, обмежена лімфаденектомія у пацієнтів з ПК ЩЗ забезпечує виживання, подібне до виживаності пацієнтів, які перенесли CLND [25]. Подальші дослідження продемонстрували, що у пацієнтів з < 45 років ураження лімфатичних вузлів не впливало на виживання, тоді як у пацієнтів ≥ 45 років – було пов'язано з підвищенням на 46% ризику смерті. Деякі автори вважають що профілактична лімфаденектомія марна [117, 180]. Незважаючи, що CLND

може підвищити ризик гіпопаратиреозу та пошкодження гортанного нерва в порівнянні з ТТ без CLND, вона може зменшити рецидив ПРЩЗ і, ймовірно, покращити виживаність [32].

Результати досліджень показують, що множинні вогнища є релевантним фактором метастазування ПРЩЗ низького ризику, і ТТ була рекомендованим хірургічним методом у таких випадках. Ймовірною причиною вважають факт, що множинні вогнища у ЩЗ можуть свідчити про більш активні біологічні характеристики раку, більш сильну інвазивність і може бути більш схильним до метастазування [57, 169]. За висновками Kim та співавт. (2015), збільшення кількості пухлинних вогнищ тісно асоційовано зі старшим віком пацієнта на момент встановлення діагнозу, метастазуванням у шийні лімфатичні вузли та розвиненою стадією TNM. Кількість пухлинних вогнищ незалежно передбачала метастази в латеральні лімфатичні вузли. При діаметрі пухлини <2 см або єдиному вогнище більш застосовна лобектомія ЩЗ, тоді як при діаметрі ≥ 2 см або множинних вогнищах, швидше за все, необхідна ТТ [94].

Вивчено взаємозв'язок об'єму хірургічного втручання і терміну RFS пацієнтів з BRAF-позитивною ПРЩЗ (n=80). Виконано тиреоїдектомії з CLND (n=62) і ГТ без CLND (n=18). Рецидив протягом 60 місяців виявлений у 7 з 18 пацієнтів, що оперуються в об'ємі ГТ. Серед 62 пацієнтів групи тиреоїдектомії і CLND рецидив виявлений лише в 3 випадках. Середній час розвитку рецидиву також відрізнявся: рецидив в групі пацієнтів, що перенесли ТЕ, виявляється раніше, ніж у групі тиреоїдектомії з CLND (53,0 і 59,61 місяці, відповідно). Також отримані дані, що при BRAF-позитивному статусі пухлини незалежно від стадії Т виконання органозадних операцій без CLND поступається за результатами. Автори стверджують, що за наявності BRAF-позитивної папілярної карциноми ЩЗ, як чинника високого ризику, незалежно від розміру пухлини і наявності капсульної інвазії показано виконання тиреоїдектомії з CLND. Впровадження у практику

визначення BRAF мутації дозволяє планувати адекватний об'єм хірургічного лікування на доопераційному етапі і знизити частоту рецидивів ПРЩЗ [179].

Таким чином, тактика лікування даної категорії хворих залишається дискусійною. Враховуючи відсутність єдиної думки відносно об'єму резекції у хворих з ПРЩЗ, доцільним є продовження досліджень, направлених на виявлення клінічних, морфологічних і молекулярно-генетичних чинників несприятливого прогнозу і ризику післяопераційних ускладнень, що дозволить диференційовано підходити до лікування пацієнтів.

1.3. Переваги і недоліки основних хірургічних підходів до лікування папілярного раку щитовидної залози

Діапазон оптимального хірургічного лікування хворих з ПРЩЗ був предметом дискусій між прихильниками ТТ з профілактичною CLND і прихильниками менш агресивного хірургічного втручання протягом багатьох років і залишається дискусійним питанням, а оптимальна хірургічна стратегія досі не встановлена [120, 150, 166]. Саме тому поточні рекомендації щодо вибору терапевтичної стратегії (особливо на етапі виявлення ПК ЩЗ) вважають необхідним оновити та змінити, щоб уникнути надмірного лікування та забезпечити зменшення побічних ефектів для покращення якості життя пацієнтів [91].

Одною з визначених хірургічних тактик, навіть при невеликих розмірах ПК ЩЗ, є виконання ТТ і CLND, яка доповнюється у разі ураження лімфатичних колекторів з обох сторін бічною лимфодисекцією. Водночас, ці операції характеризуються ризиком розвитку численних ускладнень [29]. Так, пошкодження поворотного гортанного нерва (RLN) реєструють у 5-11% випадків, що є одним із серйозних ускладнень операції на ЩЗ, яке може суттєво вплинути на якість життя пацієнтів. Одностороннє ураження RLN може викликати у пацієнтів захриплість або подразливий кашель.

Двостороння травма RLN є рідкісним (менше, ніж 0,1% випадків) і більш серйозним ускладненням, яке може викликати задишку і навіть загрозувати життю [33, 44, 49]. Післяопераційна гіпокальціємія є частим ускладненням, пов'язаним з ТТ (20-30%) [44]. Vumber та співавт. (2020) мали на меті визначити, чи існує різниця між частотою післяопераційної гіпокальціємії у пацієнтів, які перенесли ТТ чи ГТ з приводу ПРЩЗ (n=340). Крім того, автори проаналізували потенційні прогностичні фактори для виникнення гіпокальціємії: стать, вік, розмір пухлини, сторона ураження, максимальний діаметр окремої частки, приховані метастази. Частота післяопераційної гіпокальціємії була вищою в групі ТТ, ніж у групі ГТ (37,8 та 29,0%, відповідно) [31]. Профілактика ускладнень залежить від вибору хірургічної техніки та покращується за допомогою специфічних методів, таких як інтраопераційний нейромоніторинг при RLN. Післяопераційну гіпокальціємію корегують введенням кальцію та вітаміну D протягом щонайменше 10 днів. RLN відновлюється в більшості випадків, і не слід проводити інвазивну терапію протягом щонайменше 6 місяців, за винятком екстрених випадків. Необхідною є систематична стратегія виявлення ускладнень після ТТ з використанням мультидисциплінарного підходу [44].

Останніми роками при РЩЗ спостерігається тенденція до виконання органощадних втручань, таких як ГТ або субтотальна резекція [123]. Серед найважливіших параметрів прихильники органощадних втручань відмічають зниження ризику післяопераційних ускладнень без збільшення ризику рецидивів і меншої OS [17, 99]. За даними Adam та співавт. (2014), порівняно з лобектомією (n=6849), у пацієнтів, які перенесли ТТ (n=54 926), було більше вузлових (7 vs. 27%), екстратиреоїдних (5 vs. 16%) та мультифокальних уражень (29 vs. 44%). Медіана спостереження становила 82 місяці. OS було подібним при пухлинах 1-4 см [17].

Водночас, останні рекомендації American Thyroid Association (ATA, 2015) розглядають органощадний підхід (лобектомію ЩЗ) достатнім для

захворювання з низьким ризиком при діаметрі пухлини ≤ 1 см і >4 см, і що ТТ залишається стандартом лікування за наявності ознак високого ризику при діаметрі пухлини >4 см [71]. Так, Vosset та співавт. (2021) підтверджують, що лобектомія може бути достатньою для лікування пацієнтів з низьким або середнім ризиком і пухлинами ≤ 40 мм, без екстратиреоїдного поширення або метастазів у лімфатичні вузли. Гістологічний папілярний підтип РЩЗ був у 263 (89,2%) пацієнтів, а середній розмір пухлин становив 22,9 мм. З 295 пацієнтів з РЩЗ 271 (91,9%) мали низький ризик рецидиву, а 24 (8,1%) – проміжний ризик. Повторна операція була виконана у 54 пацієнтів (18,3%), рецидив був діагностований у 55% випадків більш, ніж через 10 років після первинної операції. Серед рецидивуючих пацієнтів 14 (4,8%) були прооперовані з приводу контралатеральної папілярної мікрокарциноми ЩЗ і 26 (8,8%) – з приводу локорегіонарного або метастатичного рецидиву [28].

При пухлинах розміром 1-4 см чіткий консенсус відносно розміру пухлини, при якому можливе виконання органощадних втручань, відсутній, що створює невизначеність при прийнятті рішень щодо проведення органощадних втручань чи ТТ [122].

До 2015 р. польські рекомендації, що є подібними до рекомендацій European Thyroid Association (ETA) з діагностики та лікування РЩЗ, рекомендували ТТ з CLND у всіх випадках РЩЗ, діагностованих перед операцією (за допомогою тонкоглкової аспіраційної біопсії; FNA) або інтраопераційно. Відмова від повторної операції була можливою лише за умови встановлення діагнозу мікрокарциноми після операції на ЩЗ, виконаної за іншими показаннями [86]. За даними Varney та співавт. (2011), серед 23 605 осіб з ідентифікованим папілярним або фолікулярним РЩЗ в період 1983-2002 рр. понад 90% пацієнтів прийняли рішення про менш масштабне хірургічне втручання, незважаючи на інформацію про можливі негативні наслідки цієї процедури (тобто можливість повторної операції) у разі зміни стадії раку при післяопераційному гістологічному дослідженні.

Передопераційне (клінічне) прогресування захворювання було підтверджено післяопераційно приблизно у 70% випадків [24]. В даний час наголошується на значущості спільного прийняття рішення пацієнтом та хірургічною бригадою в діагностичному та лікувальному процесі. Відстрочка хірургічного втручання, за даними більшості авторів, ніяк не впливає на подальший прогноз ПРЦЗ [87, 171].

За даними деяких авторів, рецидиви впродовж перших 10 років після ГТ зустрічаються в 24% випадків, після тиреоїдектомії – в 11%, при цьому OS знаходиться на високому рівні: 10-річна складає 98-99%, 20-річна – 95-97% [39, 177]. Kuba та співавт. (2017) порівнювали клініко-патологічні особливості та побічні явища у пацієнтів, які перенесли ТТ (n=53) і лобектомію (n=120). Пацієнти групи ТТ були старшого віку; мали пухлини більшого розміру; частіше мали вузлові метастази, мультифокальні пухлини та екстракапсулярну інвазію; і частіше піддавалися абляції радіоактивним йодом, ніж пацієнти, які перенесли лобектомію. 10-річні OS пацієнтів становили 93,3% при ТТ і 96,7% при лобектомії. Не виявлено суттєвої різниці в RFS (90,6 vs. 93,0%, відповідно). За висновками авторів, еквівалентні прогнози спостерігаються для пацієнтів з пухлинами розміром від 1 до 5 см, яким проведено лобектомію або ТТ, але побічні явища (гіпокальціємія, що вимагає прийому ліків, і RLN) виявляли рідше у пацієнтів, які перенесли лобектомію [98]. Kwon та співавт. (2017) також порівняли клінічні результати та ускладнення лобектомії (n=688) та ТТ (n=688) серед пацієнтів з ПК ЩЗ. Середній вік пацієнтів у групі лобектомії був значно молодше, ніж у групі ТТ. Протягом 8,5 років спостереження 3,8% пацієнтів у групі лобектомії та 1,6% - у групі ТТ мали рецидиви. У літніх пацієнтів було менше рецидивів, ніж у молодших пацієнтів. Жінки мали менше рецидивів, ніж чоловіки. Більшість рецидивів (84,6%) у групі лобектомії виникли в контралатеральній частці. Щодо специфічних ускладнень, то пацієнтів з транзиторним та постійним гіпопаратиреозом у

групі ТТ було значно більше (15%), ніж у групі лобектомії (1,7%), а також травми RLN – 0,9 і 0,3%, відповідно. Отже, лобектомія може бути доцільною для більшості пацієнтів з ПРЦЗ. Передопераційне та післяопераційне УЗД обстеження є важливими для пацієнтів після лобектомія з приводу ПРЦЗ, оскільки більшість рецидивів відбувається в контралатеральній частці [99].

Dobrinja та співавт. (2017) провели ретроспективну оцінку пацієнтів, яким був поставлений післяопераційний діагноз ПРЦЗ [7]. Пацієнти були розділені за типом виконаної операції: ТТ (n=86) або ГТЕ (n=19). Середній період спостереження становив 58,5 місяців. У групі ТТ у 1,2% пацієнтів виник рецидив у шийних лімфатичних вузлах з потребою повторної операції. У групі ГТЕ 42% перенесли завершену ТТ після гістопатологічного дослідження з підтвердженням ПРЦЗ, у 5,3% пацієнтів розвинувся ПРЦЗ у контралатеральній частці з потребою повторної операції через 2 роки після первинної. Мультифокальність виявлена у 22% пацієнтів групи А. У 5,3% пацієнтів групи В з'явилося одностороннє мультифокальне ураження. За висновками авторів, пацієнти з низьким ризиком можуть отримати користь від ГТ з подальшим ретельним спостереженням. Відповідний відбір пацієнтів на основі стратифікації ризику є ключем до диференціації варіантів лікування та отримання кращих результатів [54]. Коркелія (2018) при застосуванні індивідуалізованого підходу в основній групі (n-118) дозволило виконати органощадні операції у 53,6% хворих [7]. Парез поворотного горлового нерва після ТТ (n-155) виявлений у 7,1% хворих, тоді як при органощадних операціях він – у 3,2%. Гіпопаратиреоз виявлений у 3,3% хворих після ТТ і у 1,6% – в основній групі, парез гортані – у 5,2 і 1,6%, відповідно. Кровотечі і гематоми в післяопераційному періоді відзначалися у 9,5% хворих при тиреоїдектомії і у 3,2% хворих після органощадних операцій. Загальна кількість хворих з ускладненим перебігом раннього післяопераційного періоду в основній групі склала 11,9%, а в групі порівняння – 17,4%. За даними гістологічного і імуногістохімічного

досліджень, несприятливими прогностичними факторами були: ПРЩЗ з циліндричних клітин, гіперекспресії TTF1 (+++), відсутність експресії NIS і високий рівень експресії ki67, що було пов'язано з метастатичними змінами в лімфовузлах. Хірургічна тактика в основній групі ґрунтувалася на виявлених чинниках ризику, при цьому застосування органощадних методик і індивідуалізованого підходу до їх вибору дозволило поліпшити результати оперативного лікування хворих з ПРЩЗ [7].

Серед дискусійних питань застосування ГТ називають наступні. Тактика ведення після хірургічного лікування раку направлена переважно на виключення рецидиву, який оцінюється по рівню тиреоглобуліну і антитіл до тиреоглобуліну, які будуть з великою вірогідністю високими за наявності тканини ЩЗ (долі, що залишилася), тобто інформативність цього маркера втрачається. Крім того, рекомендації ГТ походять з Японії, країни з високим рівнем споживання йоду, в середньому 14 мг на добу, що знижує ризик РЩЗ, включаючи осіб з генетичною схильністю до агресивних раків. Тобто, це популяція з низьким ризиком РЩЗ, на відміну від європейських популяцій і можливість екстраполювати японські дані на нашу популяцію залишається спірною [62].

За даними літератури, всі пацієнти, яким проводиться ГТ, і невелика частина пацієнтів, які перенесли ГТ потребують ЗГТ. Водночас, поширеність та фактори ризику гіпотиреозу у пацієнтів, які перенесли ГТ, залишаються остаточно нез'ясованими [154]. Kandil та співавт. (2013) за результатами мета-аналізу намагалися визначити фактори, що передбачають необхідність ЗГТ після ГТ. Серед 15 412 пацієнтів, що пройшли ГТ, частота післяопераційного гіпотиреозу становила 10,9-48,8%. Встановлено, що вищі рівні тиреотропного гормону (ТТГ >2,5 мкМО/л), наявність антитиреоїдних антитіл і тиреоїдит перед операцією асоціюються з ризиком післяопераційного гіпотиреозу і передбачають потребу в ЗГТ [91]. За висновками Song та співавт. (2020), старший вік та вищі рівні ТТГ перед

операцією корелюють з початком та безперервністю лікування L-тироксином після лобектомії. Необхідно консультивати пацієнтів про високий ризик розвитку післяопераційного гіпотиреозу та необхідність ЗГТ [153].

Виконання тиреоїдектомії пов'язане з ризиком паралічу голосових зв'язок і гіпопаратиреозу, і ці ризики вищі при ТТ порівняно з ГТ [123].

Водночас, ретроспективний порівняльний аналіз лікування 161 пацієнта з ПК ЩЗ (60 пацієнтів перенесли ГТ та 101 – ТТ), проведений Hirsch та співавт. (2014), показав, що пацієнти після ГТ відвідували ендокринну клініку значно рідше, ніж після ТТ, але частіше їх направляли на УЗД та FNA. Крім того, більша кількість пацієнтів у групі ГТ була повторно оперована з приводу підозри на рецидив захворювання. Результати цього дослідження вказують, що пацієнти після ГТ мають значний тягар подальшого спостереження, а оптимальний підхід до лікування ПК ЩЗ низького ризику залишається спірним [70].

Nauch та співавт. (2014) порівняли ризик виникнення ускладнень після ТТ та лобектомії та оцінили вплив досвіду хірургів на результати. Досвід хірурга був класифікований як низький або високий (виконував <10 або >99 операцій на ЩЗ/рік, відповідно). Оцінено 62 722 процедури. Відзначався значно підвищений ризик ускладнень після ТТ порівняно з лобектомією (20,4 vs. 10,8%), при цьому 62,6% ТТ виконано хірургами з великим досвідом хірургів були ТТ. Тривалість перебування у стаціонарі була більшою для ТТ порівняно з лобектомією (1,63 vs. 1,29 дні). Отже, ТТ асоціюється зі значно вищим ризиком ускладнень навіть серед хірургів з великим досвідом [70].

Таким чином, в представленій частині огляду літератури пропонуються різні, іноді діаметрально протилежні точки зору, що стосуються об'єму виконання хірургічних втручань ПРЩЗ. При цьому, досліджуваними параметрами залишаються: гарантія онкологічної адекватності хірургічного втручання, забезпечення безпечності втручання для пацієнта з аналізом безпосередніх і віддалених результатів лікування.

1.4. Якість життя пацієнтів з папілярним раком щитовидної залози, які перенесли різні типи операцій

Якщо виживаність, кількість рецидивів і ускладнень серед пацієнтів з ПРЩЗ після різних типів оперативних втручань були предметом вивчення багатьох дослідників [35, 92, 126, 129], то питання про якість життя (ЯЖ) пацієнтів після певних типів операції висвітлюються в літературі значно менше, хоча вивчення віддалених наслідків хірургічного втручання з точки зору пацієнта є корисним при виборі адекватного об'єму втручання на ЩЗ, що дозволить поліпшити результати лікування хворих [174]. Враховуючи це, якість життя (ЯЖ), пов'язана зі здоров'ям (HRQoL), стала одним з важливих факторів, які необхідно враховувати при прийнятті рішень щодо лікування ПК ЩЗ [71].

Незважаючи на хороший прогноз, дослідження показали, що ЯЖ пацієнтів з ПК ЩЗ після операції є все ще гіршою, ніж у загальній популяції [51, 111, 139]. Applewhite та співавт. (2016) порівняли результати Північноамериканського дослідження виживання при РЩЗ (NATCSS) та дослідження ЯЖ хворих, що пережили рак (QOL-CS) при раку товстої кишки, гліоми, молочної залози та гінекологічного раку. Середня загальна якість життя в NATCSS склала 5,56 (за шкалою від 0 до 10, де 10 є найкращим). Загальна ЯЖ пацієнтів з РЩЗ була подібна до пацієнтів з раком товстої кишки (середнє значення 5,20), гліомою (5,96) та гінекологічним раком (5,59), але була гіршою, ніж у пацієнтів з раком молочної залози (6,51). За висновками авторів, отримані результати мають підвищити обізнаність лікарів та підкреслюють необхідність подальших досліджень щодо покращення лікування пацієнтів з РЩЗ [21].

HRQoL включає фізичні, психологічні, соціальні та духовні наслідки захворювання, як це було описано Ferrell та співавт.. у своїх класичних дослідженнях HRQoL серед хворих на рак. Виходячи з оцінки від 0 (найгірший результат) до 10 (найкращий результат), середні показники QOL-

CS становили 5,88 для психологічного благополуччя, 6,59 – для духовного благополуччя, 6,62 – для соціального благополуччя і 7,78 – для фізичного самопочуття. Кілька факторів (наприклад, ознаки активного захворювання; жіноча стать; наявність чоловіка/партнера чи дітей; час з моменту встановлення діагнозу; дохід) мали значний вплив на ЯЖ [58, 59].

Roth та співавт (2020) впевнені, що на додаток до звичайних показників якості медичної допомоги, оцінка HRQoL пацієнтів є обов'язковою, оскільки люди, які пережили РЩЗ, стикаються з унікальними проблемами, пов'язаними зі здоров'ям, включаючи специфічні для патології ЩЗ симптоми та вплив стресових факторів, пов'язаних із захворюванням та його лікуванням. Крім того, пацієнти з РЩЗ відносно молодші, здоровіші, і більшість з них житиме з діагнозом раку протягом багатьох років. З цих причин інструментів, які в даний час використовуються для оцінки HRQoL у постраждалих від РЩЗ може бути недостатньо для точного визначення тягаря захворювання в цій популяції. Автори підкреслюють важливість використання добре розроблених інструментів для оцінки результатів, про які повідомляють пацієнти [142].

HRQoL є багатовимірним показником, що охоплює симптоми, функціонування та загальні уявлення про самопочуття, які важко виміряти об'єктивно. Крім того, HRQoL може змінюватися з часом (наприклад, до і після лікування, у разі прогресування захворювання) [36]. В оцінці HRQoL використовують два основні методи: психометричні показники стану здоров'я та оцінка на основі показників корисності/переваги [69]. Психометричні показники (наприклад, скорочена форма опитувальника ЯЖ SF-36) отримують з даних, які повідомляють пацієнти щодо наявності, частоти та інтенсивності симптомів, об'єднаних для створення функціональних шкал для таких областей, як фізичне та психічне здоров'я [121].

SF-36 відноситься до неспецифічних опитувальників для оцінки ЯЖ: 36 пунктів SF-36 згруповані у вісім шкал - фізичне функціонування (RP); ролева діяльність, зумовлене фізичним станом (PF); тілесний біль (AT), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), емоційний стан (RE) і психічне здоров'я (MH). Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100 балами, де 100 - це повне здоров'я. Усі шкали формують два показники: душевне і фізичне благополуччя. Опитувальник широко застосовується в США і країнах Європи [52, 170]. У дослідженні Li та співав. (2020) відповіли на анкету HRQoL SF-36 174 пацієнтів з диференційованою карциномою ЩЗ після тиреоїдектомії (1 група). Крім того, 174 учасники, які відповідали за віком, статтю та соціально-економічним статусом, були опитані як контроль (2 група). Оцінки за 7 шкалами HRQoL SF-36, включаючи RP, AT, GH, VT, SF, RE та MH були значно нижчими для пацієнтів 1 групи. При цьому, пацієнти 1 групи без супутніх захворювань мали набагато вищі бали за 8 доменами SF-36, ніж пацієнти з двома і більше супутніми захворюваннями. Артеріальна гіпертензія, діабет і депресія негативно впливали на HRQoL у пацієнтів 1 групи. Автори підкреслюють, що пацієнтам з карциномою ЩЗ після операції слід приділяти більше уваги та цілеспрямованого втручання для покращення ЯЖ [105].

Встановлено, що найчастішими симптомами, пов'язаними зі зниженим показником HRQoL у пацієнтів, які пережили РЩЗ, є тривога [113], а також втома [79]. Про безсоння та порушення сну [73], проблеми з пам'яттю, труднощі з концентрацією уваги та нервово-м'язові скарги [113] також повідомляється в кількох дослідженнях. Важливо, що страх рецидиву був суттєвим внеском у зниження ЯЖ [40, 115]. При цьому Hedman та співавт. (2018) повідомляють про порівняльний вплив очікуваного та фактичного рецидиву захворювання на ЯЖ у пацієнтів, які пережили РЩЗ протягом десяти років після встановлення діагнозу. Ці пацієнти мали значно нижчий HRQoL за SF-36 [75].

Результати досліджень з використанням різних опитувальників ЯЖ свідчать про більші показники втоми у пацієнтів, які лікуються від РЩЗ (28-62%), порівняно з пацієнтами загальної онкологічної когорти (19-38%) [144, 162]. Етіологія посилення втоми після тиреоїдектомії, вважається багатофакторною. Старший вік, супутні захворювання, наявність психологічних проблем та період часу, ближчий до встановлення діагнозу, корелювали з більшою втомою в деяких дослідженнях [80].

Luddy та співавт. (2021) розвиток астенії (синдром хронічної втоми) порівнювали серед пацієнтів, які перенесли лобектомію ЩЗ або ТТ з доброякісною (-В) або злоякісною (-Са) остаточною діагностованою патологією. У дослідження включено 182 пацієнтів: 67 (37%) з лобектомію-В, 32 (17%) з лобектомію-Са, 40 (22%) – з ТТ-В і 43 (24%) з ТТ-Са. Частота астенії становила 42% для ТТ і 4% для лобектомії. У групі лобектомію-В у 2 пацієнтів (3%) розвинулася астения, vs. 2 пацієнтів (6,25%) у групі лобектомії-Са, у 14 пацієнтів (35%) у групі ТТ-В та у 21 (48,8%) у групі ТТ-Са. Авторами встановлено, що пацієнти, які перенесли ТТ, мають вищий ризик розвитку астенії, ніж ті, які перенесли лобектомію, особливо якщо остаточно виявлена патологія демонструє злоякісність [112]. Scerrino та співавт. (2017) проаналізували дані 177 пацієнтів після ТТ та 54 – після ГТ. Протягом 6 місяців у групі ТТ 64 пацієнти (36,16%) повідомили про наявність хронічної астенії і лише 1 – у групі ГТ. Середній показник втоми змінився з $1,663 \pm 1,191$ до $2,16 \pm 11,148$ у групі ТТ і з $1,584 \pm 1,371$ до $1,171 \pm 1,093$ у групі ГТ. Через 1 рік після операції не повідомлялося про подальші значні зміни. За висновками авторів, хронічна втома частіше спостерігається після ТТ, ніж після ГТ. Крім самої операції, не було виявлено жодного іншого фактору ризику, який би був суттєво пов'язаний з посттиреоїдектомічною астениею [145].

Nickel та співавт. (2019) за результатами опитування 1005 пацієнтів з ПРЩЗ встановили, що 775 учасників (77,1%) вважають, що їх діагноз та/або

лікування пов'язані зі змінами HRQoL, включаючи деякі побічні ефекти лікування. Найпоширенішою проблемою було порушене фізичне функціонування (66,0%), перш за все – втома. Емоційний дистрес був найпоширенішою психологічною проблемою (18,6%), включаючи шок, страхи та душевні страждання, пов'язані з діагнозом та ризиком рецидиву, що підкреслює необхідність комунікації щодо низького ризику прогресування або рецидиву цих видів РЦЗ. Асоціація зі способом життя також була важливою темою: пацієнти (8,2%) висловлювали занепокоєння, пов'язані з неможливістю відновити роботу. Пацієнти, яким була проведена ТТ (n=791, 78,7%), в 1,5 рази частіше повідомляли про зміну HRQoL або побічні ефекти лікування порівняно з пацієнтами, які перенесли ГТ, а пацієнти після ТТ і CLND в 2,3 рази частіше повідомляли про проблеми з HRQoL порівняно з пацієнтами, які перенесли ГТ. Про відсутність HRQoL проблем або побічних ефектів лікування повідомили 24,5% пацієнтів. Згідно з результатами дослідження, пацієнти з ПРЦЗ мають широкий спектр HRQoL проблем; більш поширених серед пацієнтів після ТТ, на відміну від ГТ, що має кращі результати HRQoL [131]. Крім того, симптоми, пов'язані з ЦЗ, можуть негативно впливати на HRQoL навіть через 14 років після лікування, при цьому проблеми з втомою і сном є найбільш поширеними скаргами. Пацієнти навіть з одним симптомом (наприклад, втома, порушення сну, дратівливість, нижча стресова стійкість, м'язова слабкість, неспокій, пітливість, серцебиття або припливи крові) мали значно нижчий показник HRQoL, виміряний за допомогою опитувальника SF-36, порівняно з пацієнтами без конкретного симптому [74].

Водночас, Chen та співавт. (2021) стверджують, що порівняно з групою пацієнтів після лобектомії (n=563), включаючи підгрупу з пухлинами від 1 до 4 см, група пацієнтів після ТЕ (n=497) мала більше післяопераційних проблем HRQoL через 1 та 3 місяці після операції. Проте, майже всі відмінності зникали через 6 і 12 місяців. Результати цього дослідження

свідчать, що HRQoL пацієнтів з ПРЩЗ з низьким або середнім ризиком рецидиву не пов'язана з об'ємом операції, і HRQoL, особливо в довгостроковій перспективі, не є важливим фактором при прийнятті хірургічних рішень [41].

При лікуванні високодиференційованого РЩЗ дотримання чіткого алгоритму ведення пацієнтів направлено на мінімізацію кількості помилок і, як наслідок, на більш ефективне лікування пацієнтів, та дозволяє уникнути ятрогенних ускладнень терапії, що збільшує тривалість і якість життя пацієнтів [124].

Отже, значно нижчі показники фізичного, рольового, емоційного, когнітивного та соціального функціонування після лікування є найчастішими скаргами хворих на РЩЗ; однак кількість досліджень, де аналізують вплив обсягу тиреоїдектомії (ТТ vs. ГТ), їх ускладнень (гіпопаратиреоз та дисфункція гортанного нерва) або допоміжного лікування (супресія гормонів ЩЗ) на погіршення ЯЖ, про яку повідомляють пацієнти, обмежена.

Висновки до розділу

Останнім часом у всьому світі зростає кількість онкологічних захворювань, а лідером в онкоендокринології є РЩЗ, переважно через збільшення поширеності ПРЩЗ. У США близько 50% нових випадків РЩЗ - це пухлини розміром до 1 см, а в Європі, у тому числі й в Україні, відсоток ПК ЩЗ досягає 40%. Зазвичай ПРЩЗ виявляється у третьому-п'ятому десятиліттях життя. При цьому, захворюваність на ПРЩЗ зростає з віком, а жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, у співвідношенні від 2:1 до 4:1.

ПРЩЗ відрізняється різноманітністю клінічних особливостей і численними морфологічними варіантами пухлин. Класичний варіант ПРЩЗ представлений переважно пухлинами з сосочковим типом росту. Найбільш агресивні варіанти ПРЩЗ (дифузний склерозуючий, висококлітинний, стовпчастоклітинний варіанти) мають більш високі показники рецидивів і

метастазування та потребують підвищеної уваги, щоб уникнути недостатньої діагностики та неадекватного вибору об'єму хірургічного втручання.

У 60-80% випадків ПРЦЗ представлений мікрокарциномами до 1 см в діаметрі, які виявляються випадково під час УЗД і тривалий час залишаються клінічно незначимими, не збільшуючись в розмірах і не метастазуючи. Розмір первинної пухлини >2 см істотно погіршує причинно-специфічну і безпідійну виживаність пацієнтів, а також частоту рецидивів.

Прогноз для пацієнтів з ПРЦЗ переважно сприятливий. Рівень 5-річної виживаності досягає $>98\%$ і залежить від гістологічних особливостей новоутворення, а також прогностичних чинників і адекватності хірургічного втручання. Водночас, летальність при ПРЦЗ досягає 10% випадків, а у 5-20% пацієнтів виникають рецидиви, що погіршує прогноз захворювання.

Сучасні дослідження направлені на встановлення впливу різних факторів ризику для оцінки ймовірності розвитку, стратифікації рецидивів та виживання хворих на ПРЦЗ. Для вдосконалення системи стратифікації ризиків було запропоновано використовувати молекулярні маркери агресивності, і першим маркером у цьому списку, стала мутація гена BRAF. В даний час вважається, що мутацію BRAF, через її значну поширеність, слід аналізувати у співвідношенні з іншими прогностичними факторами. При підозрі на ПРЦЗ можуть бути також досліджені генетичні мутації TRK, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR- γ , CREB-PPAR γ та експресія різних mRNA.

Пошук нових прогностичних критеріїв і біомаркерів агресивності ПРЦЗ триває, забезпечуючи новий рівень діагностичної інформації, що дозволяє виявити ПРЦЗ на ранніх стадіях, і залишається пріоритетним завданням в онкотіреології, оскільки дозволяє планувати ведення пацієнтів.

Для вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів необхідно оцінювати ризик рецидиву ПРЦЗ. Загальноприйнятою вважається система стратифікації ризику (Risk Stratification System with Proposed Modifications), згідно якої виділяють 3 групи пацієнтів - з високим, проміжним і низьким

ризиком рецидиву ПРЩЗ. Запропоновано регулярне спостереження (без операції) для пацієнтів з низьким ризиком. Після виконання органощадних операцій у випадках, коли за результатами стратифікації ризику рецидиву пацієнт відноситься до групи проміжного або високого ризику, показане виконання остаточної тиреоїдектомії і застосування радіоактивного йоду.

Дискусії, що стосуються проведення активного спостереження або хірургічного втручання на ЩЗ при ПК ЩЗ, масштаби операції та лімфаденектомії, а також використання молекулярного тестування для прийняття рішення про необхідність і обсяг операції, тривають. Автори висловлюють різні, іноді діаметрально протилежні точки зору. Враховуючи відсутність єдиної тактики вибору об'єму резекції доцільним є продовження досліджень, направлених на виявлення клінічних, морфологічних і молекулярно-генетичних ознак несприятливого прогнозу і ризику післяопераційних ускладнень.

У наш час операції на ЩЗ у всьому світі вважаються одними з найбільш безпечних операцій. Однак, ТТ не позбавлена ризиків ускладнень через особливості анатомічної будови та функцій ЩЗ. Поширені ускладнення включають гіпаратиреоз, рецидивну травму гортанного нерва, пошкодження зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва, післяопераційну кровотечу, травму грудної протоки, набряк гортані, трахеоспазм, травму трахеї, ушкодження стравоходу. Післяопераційні ускладнення впливають на якість життя пацієнтів після операції.

Пацієнти віком до 45 років з єдиною пухлиною <2 см, без лімфатичного поширення і за відсутності інших факторів ризику можуть бути прооперовані як за допомогою ГТ, так і ТТ. Існуючі дані вказують, що ГТ може бути достатньою і безпечною операцією для пацієнтів з ПРЩЗ низького ризику. ТТ має гірші функціональні результати, але при розмірах пухлин >1 см та при наявності ознак агресивності пухлини вона дає кращі онкологічні результати. Крім того, ТТ дозволяє подальше лікування

радіоактивним йодом та післяопераційному моніторингу, що може знизити ризик рецидиву раку та вторинних хірургічних процедур, тоді як лобектомія може зберегти контралатеральну нормальну функцію ЩЗ та зменшити ризик ушкодження поворотного гортанного нерва і прищитоподібних залоз.

У великій кількості досліджень показано, що метастази в лімфатичні вузли є незалежним фактором ризику рецидиву та прогнозу у пацієнтів з ПРЩЗ після первинного хірургічного втручання, тобто метастази є важливим чинником для вибору типу хірургічної процедури. При цьому, більший діаметр пухлини, стать (чоловіки), вік (≤ 45) та мультифокальний характер є факторами ризику метастазування пухлини в лімфатичні вузли.

Загальновизнаною тактикою навіть при невеликих розмірах ПК ЩЗ є виконання ТТ і CLND, яка доповнюється у разі ураження лімфатичних колекторів з обох сторін бічною лимфодисекцією. Водночас, ці операції характеризуються ризиком розвитку ускладнень (пошкодження поворотного гортанного нерва та післяопераційна гіпокальціємія). Також виконання тиреоїдектомії пов'язане з ризиком паралічу голосових зв'язок і гіпопаратиреозу. Мультидисциплінарний підхід є необхідною складовою у стратегії виявлення ускладнень після ТТ.

Останніми роками спостерігається тенденція до виконання органощадних втручань, таких як ГТ або субтотальна резекція ЩЗ, що забезпечує зниження ризику післяопераційних ускладнень без збільшення ризику рецидивів і меншої OS. Водночас, при пухлинах розміром 1-4 см чіткий консенсус відносно виконання органощадних втручань відсутній.

За даними літератури, всі пацієнти, яким проводиться ТТ, і деякі пацієнти після ГТ потребують ЗГТ. Водночас, поширеність та фактори ризику гіпотиреозу у пацієнтів після ГТ залишаються остаточно нез'ясованими. Підкреслюється, що пацієнти після ГТ мають значний тягар подальшого спостереження, а оптимальний підхід до лікування ПК ЩЗ низького ризику продовжує обговорюватися. Визначальним є забезпечення

онкологічної адекватності хірургічного втручання, безпеки для пацієнта з аналізом безпосередніх і віддалених результатів лікування.

Очікувані зміни якості життя пацієнтів після оперативного втручання на ЩЗ не враховуються під час вибору об'єму операції. Зважаючи на це, ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL), вважається одним з важливих факторів, які необхідно враховувати при прийнятті рішень щодо лікування пацієнтів, оскільки, незважаючи на сприятливий прогноз, ЯЖ пацієнтів з ПК ЩЗ після операції ще залишається гіршою, ніж у загальній популяції онкологічних хворих. При цьому, пацієнти стикаються з численними проблемами, включаючи специфічні для патології ЩЗ симптоми та вплив стресових факторів, пов'язаних із захворюванням та його лікуванням.

Підкреслюється необхідність використання добре розроблених інструментів для оцінки ЯЖ пацієнтів після операції. В оцінці HRQoL використовують два основні методи: психометричні показники стану здоров'я (наприклад, скорочена форма опитувальника SF-36) та оцінка на основі показників корисності/переваги. Встановлено, що найчастішими симптомами, пов'язаними зі зниженим показником HRQoL пацієнтів після операції на ЩЗ є тривога та страх рецидиву, розвиток астенії (втоми), порушення сну, проблеми з пам'яттю, концентрацією уваги та нервово-м'язові скарги, а також емоційний дистрес. Встановлено, що пацієнти, які перенесли ТТ, мають вищий ризик розвитку астенії, ніж ті, які перенесли лобектомію. Кількість досліджень, де аналізують вплив обсягу тиреоїдектомії, ускладнень або допоміжного лікування (супресія гормонів ЩЗ) на погіршення ЯЖ пацієнтів після операції, обмежена. Дотримання чіткого алгоритму ведення пацієнтів з ПРЩЗ сприятиме мінімізації кількості помилок і, відповідно, до більш ефективного лікування, дозволяючи уникнути ятрогенних ускладнень і збільшуючи тривалість і ЯЖ пацієнтів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика досліджуваних груп хворих

Дослідження проводились на базі хірургічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Робота в цілому побудована на порівнянні двох варіантів оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози, а саме, тотальній тиреоїдектомії та гемітиреоїдектомії (органозберігаюча операція). Критерієм ефективного заміщення тотальної тиреоїдектомії органозберігаючим варіантом вважалась співставна частота виникнення рецидивів ПРЦЗ з статистично значущим зниженням частоти специфічних ускладнень протягом періоду спостереження. Дизайн роботи складався з ретроспективного когортного та проспективного когортного частин досліджень.

Ретроспективна частина дослідження

Аналіз специфічних післяопераційних ускладнень та рецидивів папілярного раку щитоподібної залози

Аналіз специфічних ускладнень та віддалених результатів лікування папілярного раку щитоподібної залози було проведено за період 2015 по 2020 рр. Було оброблено клінічні дані 562 прооперованих з приводу ПРЦЗ хворих. Критерії формування вибірки наведені нижче.

Критерії включення:

- чоловіки та жінки віком від 30 до 65 років (середній вік складав $48,3 \pm 16,8$ років)
- мали до операції клінічний та лабораторний еутиреоїдний статус. Рівень тиреотропного гормону був у референтних межах 0,27-4,20 мкОд/мл (інструкція до аналізатора «Access 2»).
- мали вперше виявлений папілярний рак щитоподібної залози доопераційної категорії $T_{1-2}N_xM_x$, за результатами ТАПБ

- або солітарний вузол щитоподібної залози розмірами до 30 мм, що відносився до IV- V класів по класифікації Bethesda (прийнятої в 2009 році Національним інститутом раку США системи TBSRTC The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology)
- за даними УЗД не було виявлено змінених лімфатичних вузлів в ділянці шиї
- прооперовані в УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України та виписані з хірургічного відділення з діагнозом папілярний рак щитоподібної залози $pT_1-2N_0M_0$.
- в об'єм оперативного втручання обов'язково входила центральна лімфодисекція шиї (видалення лімфатичних вузлів бї групи, див. Рис.1.3)
- під час проведення оперативного втручання проводилось інтраопераційне експресгістологічне дослідження видаленого матеріалу (лімфатичних вузлів та параметрів первинної пухлини)
- не проходили комбінованого лікування у вигляді радіоїодтерапії
- мали можливість на постійні (2 рази на рік) контрольні огляди хірургом протягом 5 років з моменту операції

Критерії невключення:

- на момент госпіталізації мали субкомпенсовану хронічну супутню патологію, що потребувала постійної корекції мінерального обміну
- мали активне вторинне злоякісне захворювання або з моменту радикального його лікування пройшло менш ніж 5 років
- мали порушення фонації, що не пов'язано з раком щитоподібної залози (папіломи голосових зв'язок, травми гортані тощо)

Подальший розділ по групам був за об'ємом оперативного втручання. Такими ми вважали екстрафасціальну тотальну тиреоїдектомію з центральною лімфодисекцією та екстрафасціальну гемітиреоїдектомію з центральною лімфодисекцією.

Отже в основну групу було відібрано 178 випадків де була виконана гемитиреоїдектомія, доповнена центральною лімфодисекцією і де не було виявлено метастазування в центральний лімфатичний колектор, як при інтраопераційному, так і при остаточному гістологічному дослідженні.

Для формування достатнього об'єму групи, враховуючи невелику кількість виконаних органозберігаючих операцій при папілярному раку за обраний період було використано алгоритм потрапляння до групи. (Рис.1.1, Рис.1.2)

- ☑ - потрапили до основної групи
- ☒ - виключені з дослідження

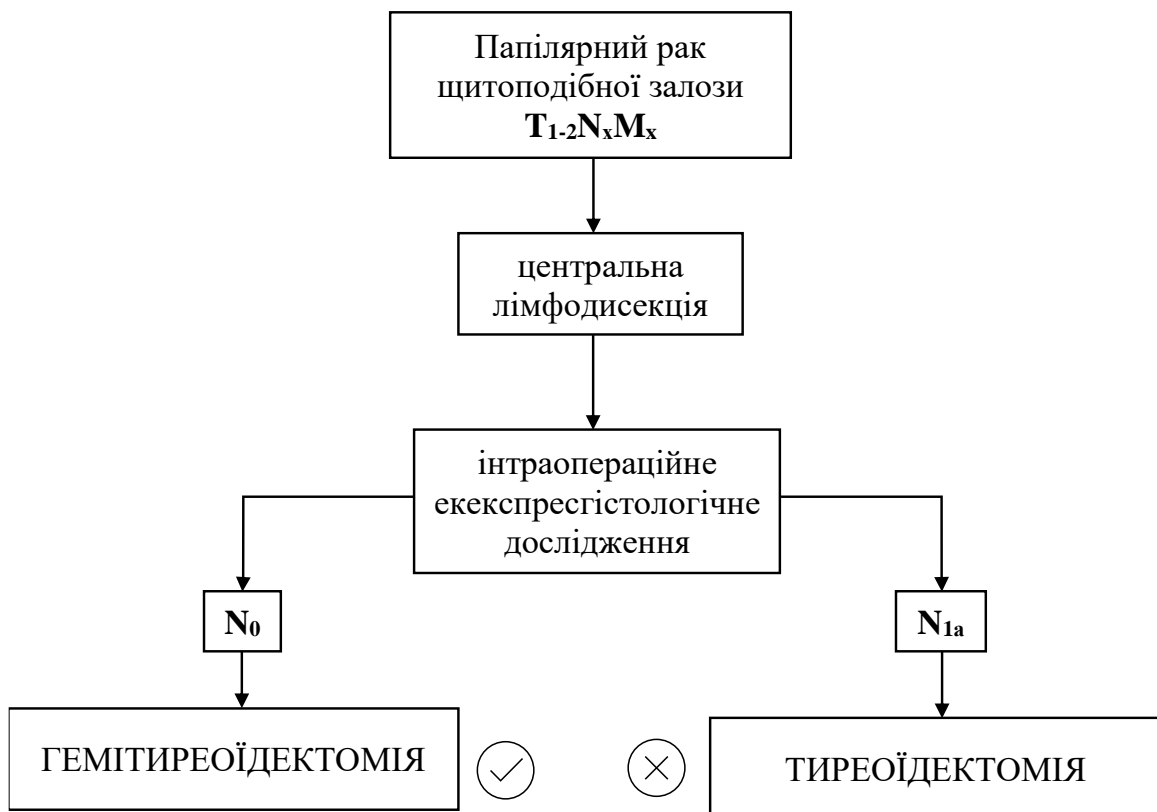


Рис. 1.1 Послідовний алгоритм включення до основної групи при встановленому діагнозі папілярного раку щитоподібної залози за даними ТАПБ

Всі виконані тотальні тиреоїдектомії з підтвердженими метастазами папілярного раку у центральному лімфатичному колекторі до вибірки не входили.

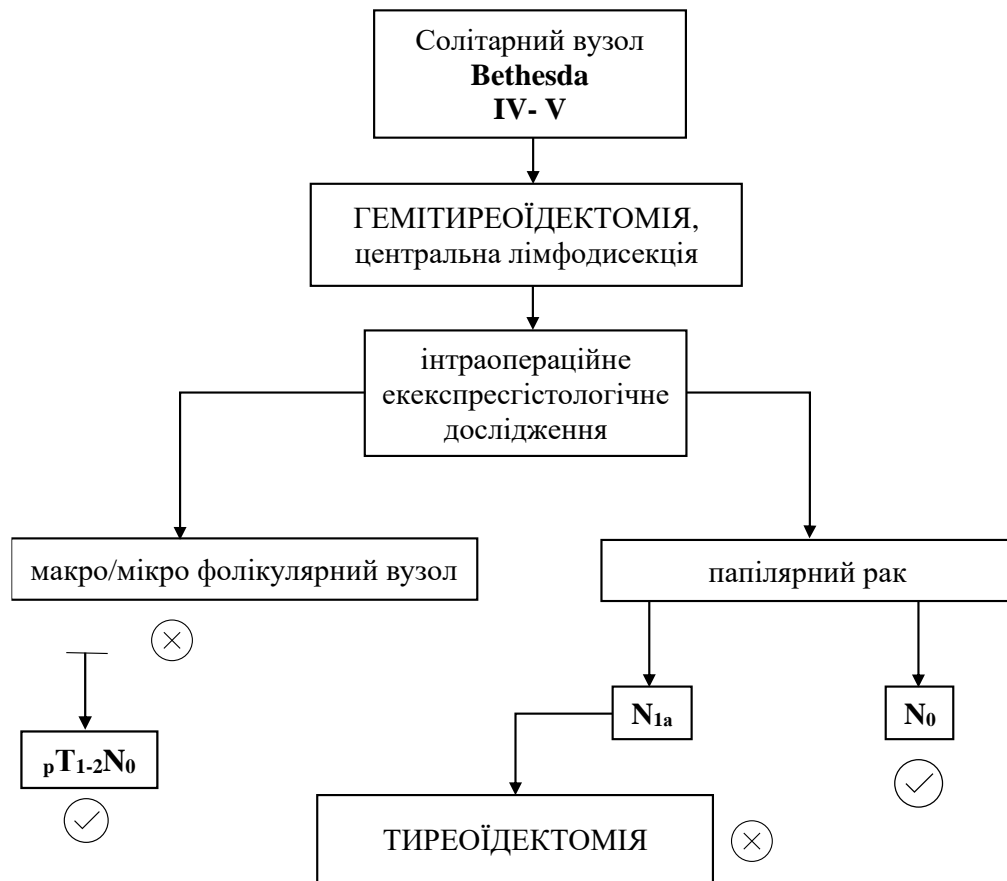


Рис. 1.2 Послідовний алгоритм включення до основної групи при виявленому солітарному вузлі щитоподібної залози розмірами до 30 мм, IV-V класу по класифікації Bethesda за даними ТАПБ

Також випадки, що виникли при розходженні результатів інтраопераційного та заключного гістологічного діагнозів по первинній пухлині та не виявленню метастазів раку в центральному лімфатичному колекторі, і де не виконувалось повторне оперативне втручання (у вигляді остаточної тиреоїдектомії), потрапляли в основну групу. Такий підхід забезпечив нам додаткову кількість даних про хворих з виконаною гемітиреоїдектомією.

Розподіл за TNM всередині групи був таким:

- $pT_{1a}N_0M_0$ – 119
- $pT_{1b}N_0M_0$ – 37
- $pT_2N_0M_0$ – 22

Випадки заключного, гістологічно підтвердженого, доброякісного або умовно доброякісного процесу щитоподібної залози також не входили у групу.

У групу порівняння було окремо відібрано дані по 384 хворих на папілярний рак щитоподібної залози $pT_{1-2}N_0M_0$, яким було виконано тотальну тиреоїдектомію з центральною лімфодисекцією згідно критеріїв включення/невключення.

В кожній з груп, за наявності, фіксувались ранні та стійкі специфічні ускладнення проведеного оперативного втручання. До таких ми віднесли гіпопаратиреоз, що спричинений травмою прищитоподібних залоз, та порушення функції гортані, внаслідок травмування поворотного гортанного нерву(вів). Ранніми, вважались ускладнення які виникли у ранньому післяопераційному періоді. Якщо такі ускладнення минали протягом перебування хворого в стаціонарі (7 днів \pm 4 доби), вони були розцінені як транзиторні. Якщо специфічні ускладнення спостерігались та фіксувались протягом всього відібраного періоду вони вважались перманентними/стійкими.

Гіпопаратиреоз

Враховуючи вихідну нормокальціємію (референтні значення Ca^{++} 1,1-1,30 ммоль/л (інструкція до аналізатора «EasyLyte Calcium»)) та нормальні показники паратгормону (референтні значення 9,5-75 пг/мл (інструкція до аналізатора «Access 2»)) крові на доопераційному етапі, при виявленні різкого зниження таких показників після проведеної операції на щитоподібній залозі (незалежно від об'єму), з описаними клінічними проявами, ми відносили до випадку гіпопаратиреозу. (Згідно «Настанови

00501» МОЗ України за авторством Anna-Mari Koski зниження рівня Ca^{++} нижче 1,0 ммоль/л слід вважати гіпокальціемією). Зафіксовані клінічні прояви гіпокальціемії, такі як; симптом Хвостека - при постукуванні по кістці на вилиці, м'язи рефлекторно скорочуються; симптом Вейса - при постукуванні у зовнішнього краю очниці кругові м'язи століття скорочуються; симптом Труссо - після того, як плече здавлене джгутом близько двох хвилин, з'являються судоми в кисті, також були віднесені до проявів гіпопаратиреозу.

Порушення функції гортані внаслідок травми поворотного гортанного нерву або його гілок

Огляд отоларинголога проводився в незалежності від наявності або відсутності клінічних проявів, таких як дисфонія або дисфагія. Первинний огляд проводився на доопераційному етапі, де фіксувалась відсутність порушень функції гортані та нормальний стан голосових складок. Для візуалізації використовувався метод прямої ларингоскопії. У післяопераційному періоді (на 3-4 добу) проводився повторний огляд отоларинголога за допомогою того ж методу оцінював стан гортані та голосових зв'язок. Порушення функції записувались та призначалась стандартна протинабрякова, протизапальна терапія. Такі випадки ми відносили до категорії транзиторних порушень функції гортані, що були спричинені операційною травмою. Подальші огляди хворих з виявленими транзиторними порушеннями гортані проводились в поліклінічному відділенні УНПЦЕХ, ТЕОіТ з частотою 1 раз на 6 місяців. Стійке порушенні функції гортані навіть зі збереженням голосової складової протягом 12 місяців ми відносили до перманентних специфічних ускладнень.

Рецидиви

Для відстеження частоти виникнення рецидивів ПРЦЗ прооперованих хворих були проаналізовані дані повторних оглядів/консультацій, обстежень

у поліклінічному відділенні УНПЦЕХ, ТЕОіТ. Виходячи з отриманих рекомендацій про контрольні огляди, такі хворі проходили УЗД обстеження органів шиї через 2 місяці після проведення операції, та з частотою 2 рази на рік, протягом 5 років. Якщо при виконанні скринінгового УЗД шиї було виявлено структурно змінені лімфатичні вузли, або зафіксовано появу додаткового(вих) утворення в залишеній частці, хворим виконувалась ТАПБ для отримання цитологічної відповіді. Рецидивом вважалось виявлення додаткового цитологічно підтвердженого нового фокусу папілярного раку в залишеній частці, та/або цитологічно підтвердженого метастазу ПРЦЗ в будь-якому з лімфатичних колекторів шиї. Наявність віддаленого метастазування не вивчалась з причини виключення з вибірки хворих, які пройшли радіоїодтерапію або діагностичне сканування ізотопом NaI^{131} .

Аналіз ефективності інтраопераційного експресгістологічного дослідження

Для аналізу діагностичної ефективності та інформативності інтраопераційного експресгістологічного дослідження нами були відібрані дані інтраопераційних та остаточних патогістологічних досліджень за період 2018-2021 роки, що були проведені у відділенні патоморфології УНПЦЕХ, ТЕОіТ. Оцінювались випадки розходження результатів інтраопераційного ЕГ та кінцевого патогістологічного досліджень. Для кожної відібраної групи було побудовано чотирипільну таблицю спряженості, де визначалась чутливість, специфічність, прогностичність позитивного результату, прогностичність негативного результату. За результатами тесту визначалась ефективність методу.

Так, для визначення ефективності ЕГ у виявленні метастазів ПРЦЗ, було відібрано 220 ЕГ досліджень, та проаналізовані випадки співпадіння та розходження з даними остаточного патогістологічного дослідження. В дану групу увійшли результати гістологічної оцінки лімфатичних вузлів шиї,

видалених під час операцій на щитоподібній залозі з приводу папілярного раку T₁₋₂N_x або підозри на папілярну карциному. На доопераційному етапі такі лімфатичні вули не були пунктовані та не мали ознак структурних змін за даними УЗД.

Для оцінки ефективності методу ЕГ дослідження у виявленні раку щитоподібної залози на інтраопераційному етапі нами було відібрано 845 ЕГ досліджень солітарних вузлів щитоподібної залози, розміром ≤ 30 мм, Bethesda IV, V. З яких Bethesda IV – 465 випадки, категорії Bethesda V – 380 випадків.

Проспективна частина дослідження

Аналіз варіантів призначення замісної гормональної терапії левотироксином після органозберігаючих операцій, та факторів що могли вплинути на прогноз розвитку післяопераційного гіпотиреозу

Дослідження проводилось на базі УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України в період 2023 року. Приймали участь хворі з виконаною гемітиреоїдектомією, доповненою центральною лімфодисекцією шиї згідно критеріїв включення/невключення.

Критерії включення:

- чоловіки та жінки віком від 12 до 70 років (середній вік складав 40,9±13,2 років)

- мали до операції клінічний та лабораторний еутиреоїдний статус.

Рівень тиреотропного гормону був у межах 0,27-4,20 мкОд/мл

- в минулому, та на момент операції не приймали тироксин

- виконана гемітиреоїдектомія з центральною лімфодисекцією

- поінформована згода, бажання та можливість дотримуватись процедур дослідження й подальшого спостереження

Критерії невиключення:

- вагітні жінки

- наявність хронічних аутоімунних захворювань
- надмірна вага (ІМТ ≥ 30)

Факторами, що могли вплинути на розвиток післяопераційного гіпотиреозу з подальшою потребою в замісній терапії тироксином було обрано:

- тиреоїдний залишок (ТЗ) – об'єм частки щитоподібної залози, що залишився у см^3 (визначався за даними доопераційного УЗД щитоподібної залози за методом Brunn)
- коефіцієнт об'єму тиреоїдного залишку до маси тіла, що розраховувався за формулою $(\text{ТЗ } \text{см}^3)/(\text{маса тіла, кг}) \times 10$.

Було залучено 147 пацієнтів, що підходили за критеріями включення. Вони були розподілені на дві групи.

1-ша група – 82 хворих у віці від 15 до 70 років, середній вік – $42,9 \pm 13,2$ років, чоловіків 23 (28,0 %), жінок – 59 (72,0 %).

2-га група – 61 хворий у віці від 12 до 69 років, середній вік – $38,9 \pm 14,7$ років, чоловіків 10 (16,4 %), жінок – 51 (83,6 %).

Таким чином, за віком групи значущо не відрізнялись, у обох групах переважали жінки ($p < 0,01$). Частка чоловіків у 1-й групі була дещо вища, ніж у другій ($p < 0,05$).

Рівні ТТГ до операції у групах становили, відповідно, в 1-шій групі $1,72 \pm 0,79$ мкМО/мл і в 2-гій групі $1,48 \pm 0,82$ мкМО/мл і значущо не відрізнялись ($p \geq 0,05$).

Значення тиреоїдного залишку у хворих двох груп становили, відповідно, $5,68 \pm 2,34$ см^3 (для 1 групи) і $5,44 \pm 2,72$ см^3 (для 2 групи) і значущо не відрізнялись ($p \geq 0,05$).

Коефіцієнт об'єму ТЗ до маси тіла у хворих становили, відповідно, $0,7580 \pm 0,2883$ $\text{см}^3/\text{кг} \times 10$ (для 1 групи) і $0,8000 \pm 0,4289$ $\text{см}^3/\text{кг} \times 10$ (для 2 групи), і також значущо не відрізнялись ($p \geq 0,05$).

Таким чином, за статтю, віком і перерахованими показниками групи були цілком співставні.

Початок дослідження

Пацієнтам **1-ї групи** була призначена гормональна терапія тироксином одразу після виписки із стаціонара в розрахунку $\frac{1}{2}$ від повної замісної. Розрахункова доза початкового призначення левотироксином складає 1,6 мкг X вагу пацієнта у кг.

Пацієнтам **2-ї групи** після виписки із стаціонара препарати тироксину призначені не були.

Контрольні огляди

Пацієнти в обов'язковому порядку проходили контрольний огляд через 1 місяць після виконання операції. Критеріями продовження прийому або початком призначення препарату тироксину були рівні Тиреотропного гормону та вільного T_4 крові на момент огляду. В 1-й групі вимірювався лише рівень Тиреотропного гормону. При зниженні рівня ТТГ нижче 0,1 мкОд/мл в 1-й групі прийом препарату відміняли. При підвищенні рівня ТТГ вище 5,0 мкОд/мл, збільшували дозу в 1-й групі, або призначали прийом тироксину у 2-гій групі. Рівень вільного T_4 крові вимірювався у пацієнтів 2-ї групи додатково з ТТГ. При перевищенні порогового рівня ТТГ у 5,0 мкОд/мл оцінювався рівень вільного T_4 . Якщо значення вільного T_4 були в межах референтних значень, тоді тироксин не призначався.

Аналіз якості життя після проведення оперативного лікування щитоподібної залози в об'ємах, тотальної тиреоїдектомії або гемітиреоїдектомії доповнених центральною лімфодисекцією шиї за допомогою опитувальника SF-36

Дослідження проводилось на базі УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України в період з 2018-2023 рр. У дослідження було включено 163 хворих прооперованих з приводу ПРЦЗ категорією процесу $pT_{1-2}N_0M_0$.

Критерії включення:

- чоловіки та жінки віком від 30 до 65 років (середній вік складав $48,3 \pm 16,8$ років)
- виконана тотальна тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія, доповнена центральною лімфодисекцією в обох випадках з приводу ПРЦЗ категорією процесу $pT_{1-2}N_0M_0$
- на момент оперативного втручання були працевлаштовані

Критерії невключення:

- мали об'ємні оперативні втручання в анамнезі
- мали активне вторинне злоякісне захворювання або з моменту радикального його лікування пройшло менш ніж 5 років
- мали виражену хронічну супутню патологію, що потребувала постійної корекції

Критерії виключення:

- отримали специфічні післяопераційні ускладнень після проведеної операції на щитоподібній залозі

Хворі були розподілені по групам. В I групі зі 120 хворих була виконана тотальна тиреоїдектомія з центральною лімфодисекцією. В II групі з 43 хворих - виконана гемітиреоїдектомія також з центральною лімфодисекцією. В I групі розподіл за статтю жінок: 107 (89,2 %), чоловіків: 13 (10,8 %). В II групі розподіл за статтю - жінок: 32 (74,4 %), чоловіків: 11 (25,6 %). Якість життя оцінювалась за допомогою опитувальника SF-36. Групи дослідження статистично значимо не відрізнялись за віком, статтю та стадією ПРЦЗ, $p > 0,05$.

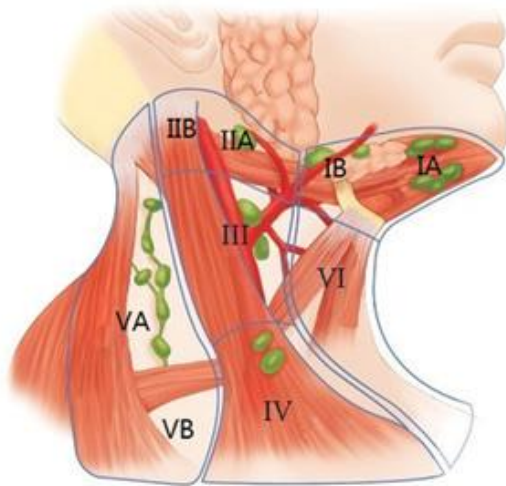
Хворі обох груп заповнювали опитувальники SF-36 на етапі госпіталізації, та через 6 місяців після виписки із стаціонару. Порівнювались дані опитувальників та аналізувались зміни в якості життя після перенесеної операції.

2.2. Методи, що були використані під час проведення досліджень

2.2.1. Метод ультразвукової ехолокації

УЗД органів шиї виконувалось апаратом Philips HD 11 XE та лінійним датчиком з частотою 3-12 МГц. Було використано стандартну методологію дослідження щитоподібної залози. Під час проведення дослідження пацієнт знаходився лежачі на кушетці з злегка відкинутою назад головою. В процесі дослідження ЩЗ визнаються такі основні параметри:

1. Розташування, форма.
2. Розміри і об'єми часток, сумарний обсяг залози.
3. Структура (вказується однорідність, зернистість).
4. Фокальні утворення (розміри, структура). Вузли ЩЗ поодинокі (солітарні) або множинні
5. Кровотік (доплерографія). Також досліджуються лімфатичні вузли основних груп, шляхів лімфовідтоку.



- IA — підборідні;
- IB — підщелепні;
- II — верхньоюгулярні — медіально від додаткового нерва;
- III — верхньоюгулярні — латерально від додаткового нерва;
- IV — медіоюгулярні;
- V — каудальноюгулярні;
- VI — задньошийні;
- VII — надключичні;
- VIII — передгортанні та передтрахеальні

Рис. 1.3 Групи лімфатичних вузлів шії

Для діагностики метастазів використовувались дві групи критеріїв - обов'язкові та додаткові. До обов'язкових критеріїв належить наявність додаткового об'ємного утворення в жировій клітковині шії, індекс Сольбіаті (Solbiati index англ.) < 2 (Solbiati індекс - це параметр, який використовується в ультразвуковій діагностиці для оцінки лімфатичних вузлів. Він розраховується як відношення максимального подовжнього розміру вузла до його найбільшого поперечного розміру. Індекс Solbiati більше ніж 2 зазвичай вказує на те, що вузол має овальну форму, що є одним із критеріїв нормальності. Зниження цього індексу може свідчити про перетворення вузла з овальної форми у більш круглу, що може бути ознакою патології, зокрема малігнізації), диференціювання кіркового та мозкового шарів, ехогенність тканинного компонента, межі, форма, контур утвору, васкуляризація, розміри, природа метастазу. До додаткових критеріїв, які можуть бути відсутніми, відносяться наявність мікрокальцинатів без дорзального стирання ехосигналу, наявність 2 метастазів на одному рівні, наявність великих кальцинатів з дорзальним стиранням ехосигналу, наявність конгломератів, інвазія метастазу в м'яз.

2.2.2. Метод інтраопераційного експресгістологічного дослідження

Експресгістологічні дослідження проводились за стандартною методикою. Приготування препарату для дослідження проводилось в декілька етапів:

1. Заморожування препарату в кріостаті Leica CM 1850 протягом 2-6 хв. при температурі -20°C з використанням кріогелю.
2. Проводились зрізи товщиною 5-7 мкм спеціальним тонким одноразовим лезом. Отриманий зріз переноситься на скло та фарбується.
3. Фарбування: на зріз 1-2 краплі 5% тулоїдинового синього (спеціально приготований розчин з фенолом) розчину метиленового синього – t 1-2 сек. Змив фарби H_2O - t 3-4 сек. Подальше морфологічне дослідження: вивчення під мікроскопом.

2.2.3. Метод оцінювання якості життя

Україномовна форма опитувальника у Додатку.

Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника SF-36 (Short Form-36 Health Status Survey). Нами використовувалась адаптована україномовна версія опитувальника [Ю.І. Феценко, Ю.М. Мостовой, Ю.В. Бабійчук. Форма SF-36 - це опитувальник, що містить 36 пунктів, які описують 8 аспектів здоров'я:

- фізичне функціонування (PF),
- соціальне функціонування (SF),
- рольові обмеження через фізичні проблеми (RP),
- тілесний біль (BP),
- загальне психічне здоров'я (MH),
- рольові обмеження через емоційні проблеми (RE),
- життєздатність (VT),
- загальне сприйняття здоров'я (GH).

Для оцінки клінічної статистичної значущості результатів опитування, у яких значення шкал варіюють від 0 до 100 балів, використовувалась наступна градація відмінностей:

- зміни 5-10 балів – слабкі;
- зміни 10-20 балів – помірні;
- зміни понад 20 балів – значно виразні.

Дані вносили у електронні таблиці MS Excel, розрахунки виконувались за алгоритмом, викладеним у «Інструкції з оброблення даних, отриманих за допомогою опитувальника SF-36», яка базується на документі «SF-36 Health Status Survey» за допомогою спеціально розробленого у MS Excel шаблону, що був розроблений авторами для спрощення та автоматизації обробки результатів анкетування. Вигляд робочого аркуша наведено на Рис.1.4. Робочий простір на ньому організовано у вигляді двомірної таблиці (одному пацієнту відповідає один рядок): у лівій частині міститься інформація, яка заповнюється дослідником – це дані про пацієнта та результати відповідей на запитання опитувальника у форматі цілих чисел. Праву частину можна умовно розділити на 3 блоки: перший містить комірки з формулами для проміжних розрахунків за пунктами 1-8 «Інструкції з оброблення даних, отриманих за допомогою опитувальника SF-36» (Рис. 1.5), у другому розраховується і виводиться результат обчислень по 8-ми шкалах (Рис. 1.6), у третьому розраховуються загальні показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я з урахуванням відповідних Z-оцінок (пункт 9 «Інструкції...», Рис.1.7).

| 1 | № п/п | П.І.Б. | Стать | Вік | Діагноз основний | TNM | 1 - Запитання 1 | 2 - Запитання 2 | 3 - Запитання 3а | 4 - Запитання 3б | 5 - Запитання 3в | 6 - Запитання 3г | 7 - Запитання 3д | 8 - Запитання 3е | 9 - Запитання 3ж | 10 - Запитання 3з | 11 - Запитання 3и | 12 - Запитання 3к | 13 - Запитання 4а |
|---|-------|---------|-------|-----|------------------|---------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 2 | 1 | А... | Жін. | 47 | ПРЩЗ | T1aНОМх | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 |
| 3 | 2 | Аң... | Жін. | 49 | ПРЩЗ | T2НОМх | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 |
| 4 | 3 | Анді... | Жін. | 55 | ПРЩЗ | T1bНОМх | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 |

Рис. 1.4 Вигляд робочого аркушу для внесення даних SF-36

| | AU | AV | AW | AX | AY | AZ | BA | BB | BC | BD | BE | BF | BG | BH | BI | BJ |
|---|------------------|---------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Умова 7A (7 і 8) | Умова 7B (тільки 7) | Умова 7C (тільки 8) | Перекод. 7A1 | Перекод. 7A2 | Перекод. 7A3 | Перекод. 7A4 | Перекод. 7A5 | Перекод. 7A6 | Перекод. 8A1-1 | Перекод. 8A1-2 | Перекод. 8A2 | Перекод. 8A3 | Перекод. 8A4 | Перекод. 8A5 | Перекод. 7B1 |
| 1 | 0 | 0 | 6 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 0 | 0 | 6 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 0 | 0 | 6 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Рис. 1.5 Комірки с формулами

| | A | CT | CU | CV | CW | CX | CY | CZ | DA |
|----|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | № п/п | 1 - Результат PF | 2 - Результат RP | 3 - Результат BP | 4 - Результат GH | 5 - Результат VT | 6 - Результат SF | 7 - Результат RE | 8 - Результат MH |
| 1 | 1 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 77,0 | 35,0 | 87,5 | 33,3 | 56,0 |
| 2 | 2 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 77,0 | 35,0 | 87,5 | 33,3 | 56,0 |
| 3 | 3 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 77,0 | 35,0 | 87,5 | 33,3 | 56,0 |
| 4 | 4 | 80,0 | 100,0 | 74,0 | 60,0 | 80,0 | 100,0 | 100,0 | 88,0 |
| 5 | 5 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 67,0 | 40,0 | 25,0 | 66,7 | 32,0 |
| 6 | 6 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 77,0 | 35,0 | 87,5 | 33,3 | 56,0 |
| 7 | 7 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 77,0 | 35,0 | 87,5 | 33,3 | 56,0 |
| 8 | 8 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 77,0 | 35,0 | 87,5 | 33,3 | 56,0 |
| 9 | 9 | 95,0 | 75,0 | 100,0 | 82,0 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 10 | 9 | 95,0 | 100,0 | 100,0 | 77,0 | 35,0 | 87,5 | 33,3 | 56,0 |

Рис. 1.6 Обчислення за шкалами

| | DC | DD | DE | DF | DG | DH |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | | | | | | |
| | PF-Z | RP-Z | BP-Z | GH-Z | VT-Z | SF-Z |
| | 0,457567405841476 | 0,556285134103947 | 1,040292816396770 | 0,237328975628716 | -1,248454916332130 | 0,174400998908672 |
| | 0,457567405841476 | 0,556285134103947 | 1,040292816396770 | 0,237328975628716 | -1,248454916332130 | 0,174400998908672 |
| | 0,457567405841476 | 0,556285134103947 | 1,040292816396770 | 0,237328975628716 | -1,248454916332130 | 0,174400998908672 |

Рис. 1.7 Вигляд обчислених загальних показників

При виконанні подальшої статистичної обробки отриманих результатів використовували спеціалізовану статистичну програму StatPlus v.7.6 (AnalystSoft Inc., США, ліцензія № 21735752). Значущість змін параметрів у

процесі спостереження оцінювали за допомогою непараметричного парного тесту Вілкоксона. Значущими вважались результати при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

2.2.4. Медико-статистичний метод

Методи параметричної та непараметричної статистики (критерії Стьюдента, Фішера, Уїлкоксона, Манна-Уїтні, хі-квадрат, кутове перетворення Фішера), кореляційний аналіз, логістична регресія. Статистичні обробки проведено за програмою StatPlus, AtteStat, EZR та MS Excel.

Розрахунки операційних характеристик тесту при проведенні ROC-аналізу з 95% довірчим інтервалом виконувались за допомогою Diagnostic test evaluation calculator (MedCalc, https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php). Використовували такі методи статистичного аналізу: кутове перетворення Фішера, критерій χ^2 з поправкою Єйтса, метод Уїлсона (при розрахунку довірчих інтервалів операційних характеристик тестів). Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Ретроспективний аналіз безпосередніх результатів застосування тотальної тиреоїдектомії та гемітиреоїдектомії, доповнених центральною лімфодисекцією, у хірургічному лікуванні хворих на папілярний рак щитоподібної залози категорії процесу $pT_{1-2b}N_0M_0$, $pT_2N_0M_0$

До аналізу безпосередніх результатів лікування було включено такі показники як локальний рецидив захворювання після операції та специфічні ускладнення. При вивченні рецидивів та специфічних ускладнень після проведення операцій на щитоподібній залозі при папілярному раку $pT_{1-2b}N_0M_0$, $pT_2N_0M_0$ були отримані наступні дані наведені у таблиці 3.1 та Рис.3.1. У групі пацієнтів $pT_{1-2b}N_0M_0$ ($n=156$) після органозберігаючої операції рецидиви захворювання було діагностовано у 5 (3,2%) випадках. Локальний рецидив виник в 1 випадку у вигляді метастазування у латеральний колектор, 2 випадки - одиничний метастаз у центральній групі і ще в 2х випадках - додатковий фокус у залишковій частці. Всі випадки були виявлені у перший рік дослідження. У випадку метастазування у латеральний колектор, було виявлено змінений лімфатичний вузол у в/3 латерального колектора через 2 місяці після операції. Характерно, що первинна пухлина була розташована ближче до верхнього полюсу, латеральна дисекція не виконувалась. Таким чином можна припустити, що наявність метастазування у даному випадку є причиною персистенції хвороби. У випадках з метастазуванням у центральну групу, змінені л/в були зафіксовані у паратрахеальних ділянках. 2 випадки появи додаткового фокусу виявлено у перші 3-6 міс., та можливо можуть бути розглянуті як похибка при первинному обстеженні. В групі з категорією pT_2 рецидивів не зафіксовано. У подальшому рецидивів у даній групі не було зафіксовано.

У групі порівняння, де були виконані тотальні тиреоїдектомії з центральною лімфодисекцією, з 384 досліджуваних було зафіксовано 4 (1,04%) рецидиви папілярного раку протягом 5 років спостереження. Усі виявлені рецидиви були у вигляді метастазування у регіонарні лімфатичні вузли бї групи. Статистично значимої різниці за частотою виникнення рецидивів у групах дослідження не виявлено: $(2,8 \pm 1,2) \%$ та $(1,0 \pm 0,5) \%$, відповідно, ($p=0,15$).

Кількість післяопераційних транзиторних порушень рухливості гортані, що фіксувались при огляді отоларінголога, після виконання ТТЕ з центральною лімфодисекцією була статистично значимо вищою порівняно з ГТЕ: $6,2 \pm 1,8 \%$ проти $12,5 \pm 1,7 \%$ в іншій групі ($p<0,05$). Це можна пояснити меншим об'ємом операційної травми при ГТЕ. При подальшому спостереженні порушень через 1 місяць було виявлено відновлення рухливості ГС в основній групі у 100% випадків. У групі порівняння перехід транзиторного парезу у параліч гортані було зафіксовано у 4 (1,04%) випадках.

Стосовно транзиторного порушення кальцієвого обміну у ранньому поопераційному періоді, отримано статистично значиму різницю за частотою післяопераційної транзиторної гіпокальціємії, $p<0,001$. Зокрема, не було зафіксовано лабораторного зниження рівня кальцію при виконанні ГТЕ, доповненою ЦД. Однак при виконанні ТЕ з ЦД у 79 (20,5%) хворих фіксувалось зниження рівня $\text{Ca}^{++} \leq 1,0$ ммоль/л. В подальшому у 4 пацієнтів з 79 транзиторна гіпокальціємія перейшла в перманентну що вимагало, постійного прийому препаратів кальцію.

Таблиця 3.1.1

Частота специфічних післяопераційних ускладнень та рецидивів ПРЩЗ в групах

| Оперативні втручання | | Рецидив | | Гіпокальціємія | | Фонація | |
|----------------------|---|--------------|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------|
| | | мтс | фокус | транзиторна | перманентна | парез | параліч |
| ГТЕ (n=178) | pT _{1a} N ₀ (n=119) | 3 (1,9%) | 2 (1,3%) | 0 | 0 | 11 (6,2%) | 0 |
| | pT _{1b} N ₀ (n=37) | | | | | | |
| | pT ₂ N ₀ (n=22) | 0 | 0 | | | | |
| | | 5% (2,8±1,2) | | | | | |
| ТТЕ (n=384) | pT ₁₋₂ N ₀ (n=384) | 4 (1,0%) | | 79 (20,5%) | 4 (1,0%) | 48 (12,5%) | 4 (1,0%) |

Примітки - ГТЕ-гемітиреоїдектомія, ТТЕ-тотальна тиреоїдектомія, мтс-метастази, фокус-додатковий фокус папілярного раку в залишковій частці

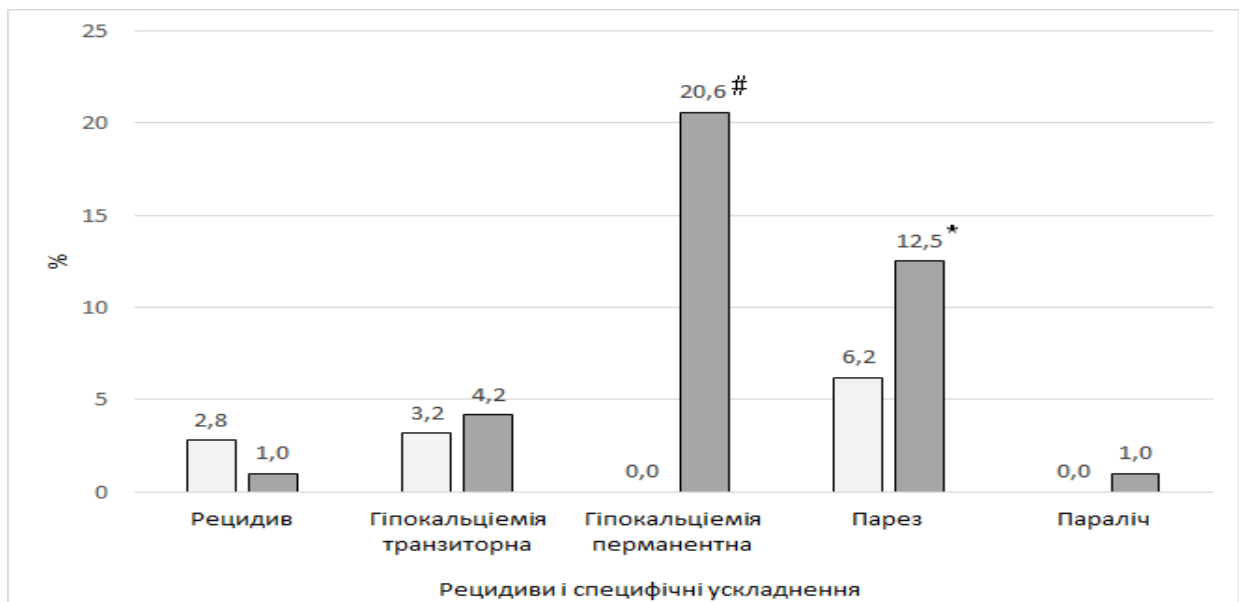


Рис. 3.1.1 Діаграма частоти післяопераційних специфічних ускладнень та рецидивів ПРЩЗ

*Примітки. * - різниця статистично значуща ($p < 0,05$); # - різниця статистично значуща ($p < 0,001$); у всіх інших випадках різниця не є значущою ($p > 0,05$).*

При порівнянні частоти наявності ознаки в двох вибірках використовували точний критерій Фішера (Fisher's Exact Test, статистичний калькулятор MedCalc Software Ltd. Fisher exact probability calculator. <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php> (Version 22.016).

Побічним продуктом дослідження був збір даних про призначення та прийом замісної гормональної терапії. Так в групі з виконаною ГТЕ всім хворим було призначено замісну терапію препаратами тироксину з розрахунку 1,6 мкг/кг/доб. Розрахункова доза змінювалась ендокринологом за місцем проживання. Деякі хворі залишались на замісній дозі, а деяким була призначена супресивна доза препарату. Тому отримані дані по тиреотропному гормону, у групі порівняння, не можливо адекватно оцінити та включити у порівняння. В групі хворих, яким було проведено ГТЕ з ЦД (n=178) також було призначено тироксин, але у дозі 50% від замісної строком не менше ніж 3 міс. Рівень тиреотропного гормону контролювався через 3, 6, 12 міс. Перший рік після операції, та один раз на рік у подальшому спостереженні. Зі 178 хворих, у перший рік, повністю припинили прийом тироксину 24 (13,48%) з подальшою самостійною компенсацією. За трирічний період кількість хворих на самокомпенсації становила 102 (57,3%) з вибірки 2015-2018 рр. В інших випадках розрахункова доза потреби у тироксині натрія складала 1,17 мкг/кг/добу.

Отримані дані не було оброблено статистично, адже подальша корекція прийому тироксину проводилась спеціалістами за місцем проживання, та мала суттєві відмінності у досягненні цільового рівня ТТГ. Також було помічено відмінності між лабораторною та клінічною компенсацією, що також призводило до зміни у призначенні дози препарату. Для аналізу

варіантів призначення замісної терапії було проведено окреме дослідження описане в підрозділі 3.3.

3.2. Аналіз діагностичної ефективності інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження

Як видно з таблиці 3.2.1, чутливість методу експресгістологічного дослідження у разі виявлення метастазів раку щитоподібної залози складає 72,2% при специфічності методу 99,9%. Діагностична ефективність для виявлення метастазів раку щитоподібної залози складає 89,1%. Незважаючи на те, що методика експресгістологічного дослідження є операторзалежною, виконується у мінімальному часовому проміжку та, здебільш, без можливості отримання альтернативної консультації, діагностична точність методу, за нашими даними, достатньо висока для отримання інформації щодо локорегіонарного метастазування. Наразі з 220 досліджень було зафіксовано лише 1 випадок, коли метастаз ПРЦЗ був виявлений при ЕГ дослідженні та не виявлений після остаточного патогістологічного дослідження.

Таблиця 3.2.1

Показники діагностичної ефективності ЕГ для виявлення метастазів ПРЦЗ під час операції

| (n=220) | Результат | Ді |
|---|--------------|--------------|
| Чутливість | 72,2% | 64,8%-78,8% |
| Специфічність | 99,9% | 97,0%-99,8% |
| Позитивне прогностичне значення (прогностичне значення позитивного результату) | 97,6% | 92,9% -99,2% |
| Негативне прогностичне значення (прогностичне значення негативного результату) | 85,8% | 82,6% -88,6% |
| Діагностична точність | 89,1% | 85,8%- 91,8% |

Результати діагностичної ефективності виявлення раку ЩЗ при ЕГ під час операції на солітарних утвореннях ЩЗ Bethesda IV, V значно нижчі.

Так, при проведенні ЕГ на вузлових утвореннях категорії Bethesda IV, ми бачимо чутливість методу лише 8% при специфічності майже 100%, таблиця 3.2.2

Таблиця 3.2.2

Показники діагностичної ефективності ЕГ для виявлення раку ЩЗ (Bethesda IV) під час операції

| (n=465) | Результат | Ді |
|---|--------------|-------------|
| Чутливість | 8,2% | 4,7%-13,2% |
| Специфічність | 99,6% | 98,0%-100% |
| Позитивне прогностичне значення (прогностичне значення позитивного результату) | 93,8% | 69,8%-99,8% |
| Негативне прогностичне значення (прогностичне значення негативного результату) | 62,8% | 58,2%-67,3% |
| Діагностична точність | 63,9% | 59,3%-68,2% |

Вища діагностична ефективність ЕГ з категорією Bethesda V: чутливість 47% при майже 100% специфічності, таблиця 3.2.3

Таблиця 3.2.3

**Показники діагностичної ефективності ЕГ для виявлення раку ЩЗ
(Bethesda V) під час операції**

| (n=380) | Результат | ДІ |
|---|--------------|-------------|
| Чутливість | 47,3% | 41,2%-53,6% |
| Специфічність | 99,2% | 95,4%-100% |
| Позитивне прогностичне значення (прогностичне значення позитивного результату) | 99,2% | 95,6%-100% |
| Негативне прогностичне значення (прогностичне значення негативного результату) | 45,9% | 39,6%-52,2% |
| Діагностична точність | 63,4% | 58,4%-68,3% |

Можливо, для підвищення діагностичної ефективності методу ЕГ слід розглядати цитохімічне дослідження активності дипептидил-амінопептидази (DAP IV) при ТАПБ, як додаткового фактору. Але в нашому дослідженні DAP IV до уваги не брався.

3.3. Оцінка необхідності постійної гормональної замісної терапії при ранньому та відстроченому її призначенні

Через місяць спостережень нами було відмічено, що тироксин продовжували приймати 72 ($87,8 \pm 3,6\%$) з 82 хворих групи хворих, яким препарат був призначений одразу. В групі хворих, яким було відстрочено прийом препарату на 1 місяць і яким тироксин було призначено вже за результатами ТТГ та вільного T_4 складало 8 ($13,1 \pm 3,5\%$) хворих з 61, $p < 0,0001$.

При подальшому дослідженні факторів, що могли б бути предиктором виникнення гіпотиреозу нами проаналізовані дані про рівні ТТГ до операції,

тиреоїдний залишок (об'єм залишкової частки) та коефіцієнт об'єму ТЗ до маси тіла у різних категоріях хворих наведені у табл. 3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Зведена таблиця досліджуваних факторів розвитку гіпотиреозу по групах

| Групи хворих/показники | Група 1 (призначено тироксин одразу) | | | Група 2 (не призначався тироксин) | | |
|---|---|---|-----------------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------|
| | У групі загалом (n=82) | Продовжують приймати препарат через 1 місяць (n=72) | Припинили прийом препарату (n=10) | У групі загалом (n=61) | Приймають препарат через 1 місяць (n=8) | Не приймають препарат (n=53) |
| Рівень ТТГ до операції, мкМО/мл | 1,72 ± 0,79 | 1,74 ± 0,79 | 1,52 ± 0,81 | 1,48 ± 0,82 | 1,45 ± 0,96 | 1,49 ± 0,81 |
| Тиреоїдний залишок, см ³ | 5,68 ± 2,34 | 5,82 ± 2,36 | 4,69 ± 2,01 | 5,44 ± 2,72 | 3,96 ± 2,21 | 5,66 ± 2,74 |
| Коефіцієнт об'єму ТЗ до маси тіла, см ³ /кг×10 | 0,7580 ± 0,2883 | 0,7731 ± 0,2853 | 0,6498 ± 0,3020 | 0,8000 ± 0,4289 | 0,6517 ± 0,3862 | 0,8224 ± 0,4339 |

Рівні ТТГ до операції у групах становили, відповідно, $1,72 \pm 0,79$ мкМО/мл і $1,48 \pm 0,82$ мкМО/мл і значущо не відрізнялись. Значення тиреоїдного залишку до операції у хворих 1-ї групи становили, відповідно, $5,68 \pm 2,34$ (мкМО/мл) і $5,44 \pm 2,72$, і значущо не відрізнялись. Питома вага тиреоїдного залишку до операції у хворих 1-ї групи становили, відповідно, $0,7580 \pm 0,2883$ см³/кг×10) і $0,8000 \pm 0,4289$, і також значущо не відрізнялись. Таким чином за перерахованими показниками групи були цілком співставні.

Значущої різниці всередині груп, тобто між хворими які приймали і не приймали левотироксин через 1 місяць, для перерахованих показників не виявлено ($p > 0,05$).

Тим не менше діаграма типу «ящики з вусами» на Рис. 3.3.1 демонструє наявність відчутної різниці у величині ТЗ між підгрупами в групі

де левотироксин не був призначений одразу, що спонукало нас до проведення ROC-аналізу. Відповідна крива наведена на рис.3.3.2, площа під кривою $AUC=0,691$ (95% ДІ: 0,452-0,930), що відповідає середній якості моделі, Індекс Юдена $J=0,4175$

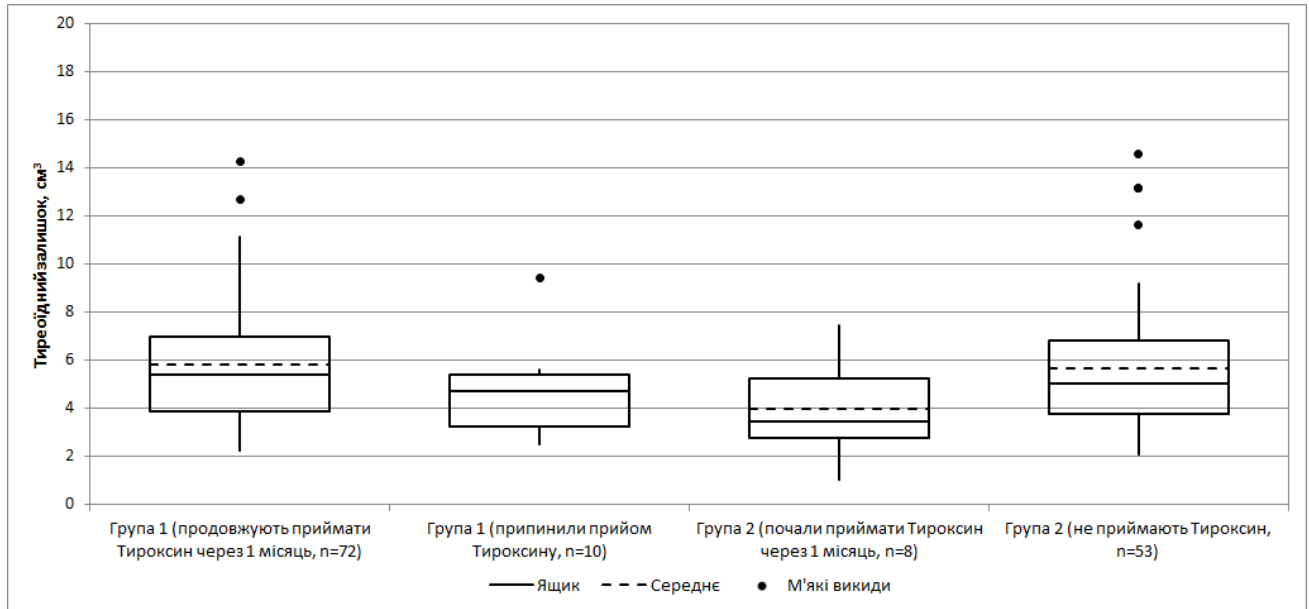


Рис. 3.3.1 Об'єми тиреоїдного залишку між підгрупами з відстроченим призначенням левотироксину

Точка відсікання – $3,67 \text{ см}^3$ (вирішальне правило $T \leq X$), тобто при значеннях $T3 \leq 3,67 \text{ см}^3$ слід очікувати необхідність прийому Тироксину, у протилежному випадку – навпаки.

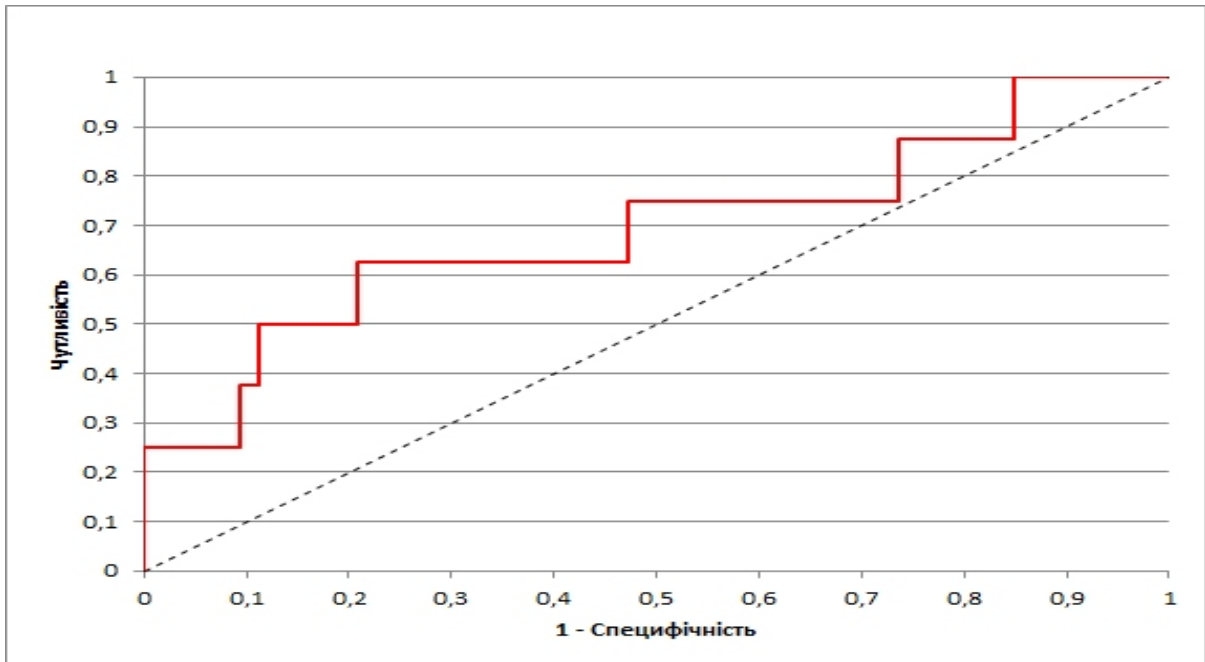


Рис. 3.3.2 ROC-крива для показника тиреоїдного залишку у групі з відсроченим призначенням левотироксину.

Аналіз основних операційних характеристик тесту (Таблиця 3.3.2), заснованому на такому припущенні, показав наступне: специфічність тесту переважає його чутливість, а прогностична значущість негативного результату суттєво вища, ніж позитивного результату. Таким чином, такий тест є більш інформативним для випадків, коли вирішується питання про відсутність показів для призначення замісної терапії тироксином спираючись на достатню функціональну активність ТЗ. Загальна ефективність тесту є досить високою і становить 77,1 %.

Таблиця 3.3.2

Основні операційні характеристики тесту з 95 % довірчим інтервалом

| Показник | Значення | 95% ДІ |
|--|---------------|------------------|
| Чутливість | 62,5 % | 24,5 % – 91,5 % |
| Специфічність | 79,3 % | 65,9 % – 89,2% |
| Прогностична значущість позитивного результату | 31,3 % | 17,7 % – 49,1 % |
| Прогностична значущість негативного результату | 93,3 % | 84,5 % – 97,2 % |
| Загальна ефективність | 77,1 % | 64,5 % – 86,92 % |

Для дослідження зв'язку частоти призначення Тироксину через 1 місяць після операції для 1-ї групи та продовженням прийому тироксину для 2-ї групи, була побудована чотирипільна таблиця (Таблицяабл. 3.3.3).

Таблиця 3.3.3

| Групи хворих | Приймають препарат через 1 місяць | | Загалом |
|---|-----------------------------------|----|---------|
| | Так | Ні | |
| Гр. 1 (препарат призначено одразу після операції) | 72 | 10 | 82 |
| Гр. 2 (після операції препарат не призначався) | 8 | 53 | 61 |
| Загалом | 80 | 63 | 143 |

Аналіз цієї таблиці виявив наступне. Існує статистично значущий зв'язок між частотою призначення тироксину і строком його призначення (критерій χ^2 -квадрат з поправкою Йетса дорівнює 76,17, що відповідає дуже високому ступеню достовірності, $p < 0,0001$). Про високу силу зв'язку свідчить і високе значення критерію V Крамера = 0,7441.

Відношення шансів (odds ratio, відношення шансу настання події у першій групі до шансу події у другій групі) становить 47,0 (z statistic = 7,582, $p < 0,0001$). В нашому аналізі це означає, що шанси продовження прийому

тироксину через 1 місяць в 1-й групі, були в 47 разів вищі ніж шанси призначення тироксину через 1 місяць у 2-й групі. Частка хворих, які продовжували приймати тироксин через 1 місяць, у 1-й групі була значущо вищою, ніж частка хворих у 2-й групі, які почали приймати тироксин через 1 місяць ($87,8 \pm 3,6\%$ проти $13,1 \pm 3,5\%$, $p < 0,0001$, точний критерій Фішера).

Спроба знайти кореляційні зв'язки між коефіцієнтом об'єму ТЗ до маси тіла та частотою призначення/продовження прийому тироксину не дала очікуваних результатів. Побудована математична модель відповідала низькій якості (Рис. 3.3.3).

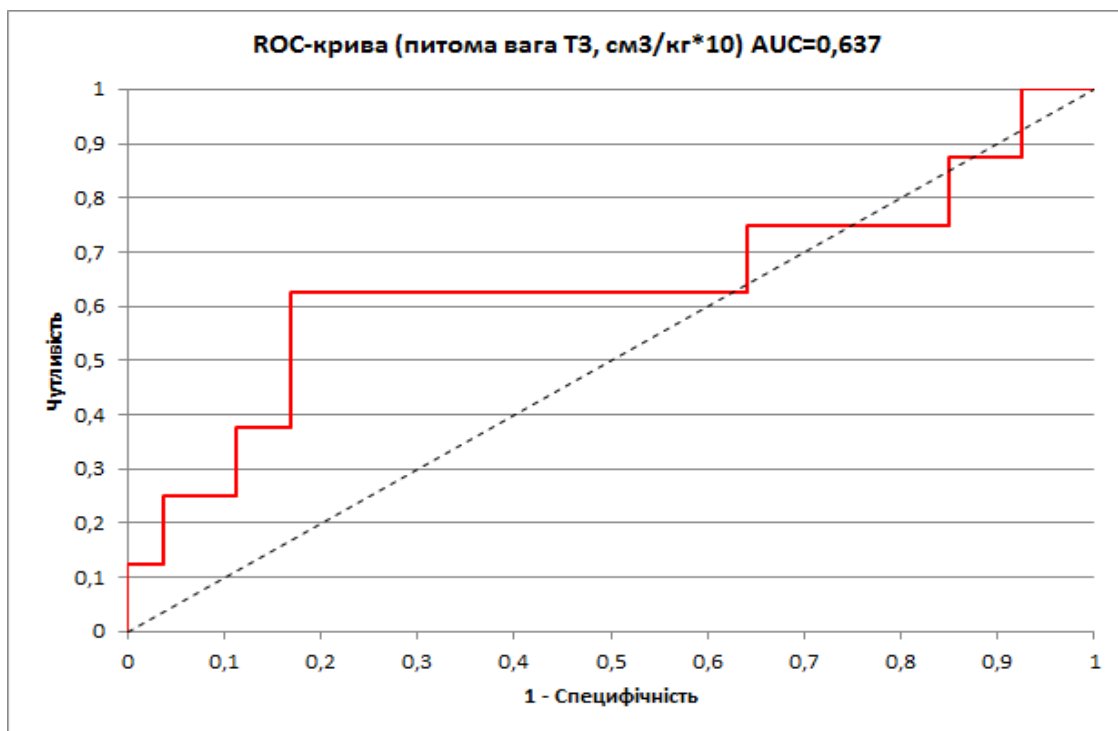


Рис. 3.3.3 ROC-крива для коефіцієнту об'єму ТЗ до маси тіла та частотою призначення/продовження прийому левотироксину

Таким чином єдиним фактором в нашому дослідженні, що міг би впливати на розвиток гіпотиреозу після проведеної органозберігаючої операції залишився об'єм тиреоїдного залишку.

3.4. Аналіз зміни якості життя хворих після проведення операцій на щитоподібній залозі

При аналізі отриманих результатів нами встановлено, що через 6 місяців після виконання тотальної тиреоїдектомії відбувалось статистично значуще зниження практично усіх показників фізичного та психологічного компоненту якості життя пацієнтів ($p < 0,05$), окрім показника життєздатності (VT) та тілесного болю (BP) Таблиця 3.4.1.

Таблиця 3.4.1

Результати дослідження якості життя до та через 6 міс після проведеної тиреоїдектомії

| Показники | | До операції (бали) | | | Через 6 міс. після операції (бали) | | | p |
|----------------------------|----|--------------------|---------|----------|------------------------------------|---------|----------|--------|
| | | M ± SD | Мінімум | Максимум | M ± SD | Мінімум | Максимум | |
| Фізичний компонент | PF | 88,2 ± 16,6 | 15 | 100 | 82,9 ± 8,9 | 60 | 100 | <0,001 |
| | RP | 88,1 ± 29,3 | 0 | 100 | 80,6 ± 16,4 | 0 | 100 | <0,001 |
| | BP | 83,9 ± 24,1 | 22 | 100 | 84,5 ± 11,3 | 54 | 100 | <0,05 |
| | GH | 63,2 ± 16,5 | 20 | 97 | 59,3 ± 10,2 | 25 | 82 | <0,01 |
| Психологічний компонент | VT | 53,4 ± 24,4 | 0 | 100 | 50,7 ± 12,9 | 25 | 75 | 0,133 |
| | SF | 75,4 ± 21,6 | 0 | 100 | 63,6 ± 14,2 | 37,5 | 100 | <0,001 |
| | RE | 54,2 ± 37,4 | 0 | 100 | 21,4 ± 25,9 | 0 | 100 | <0,001 |
| | MH | 56,9 ± 18,0 | 20 | 100 | 47,6 ± 11,0 | 24 | 88 | <0,001 |

По шкалі BP відбулось мінімальне підвищення ($p < 0,05$), для шкали VT зміни не були значущими ($p = 0,133$).

Подальший аналіз динаміки змін шкал показників фізичного та психологічного компонентів якості життя пацієнтів після тиреоїдектомії дозволив виділити 7 можливих варіантів змін шкал:

- без змін;
- зміни слабкі позитивні;

- зміни помірні позитивні;
- зміни виразні позитивні;
- зміни слабкі негативні;
- зміни помірні негативні;
- зміни виразні негативні.

Слабкі позитивні зміни шкал в I групі спостерігали переважно за показниками загальне сприйняття здоров'я (GH) у 21,7% та життєздатності (VT) 17,5%, помірно позитивні - за VT (12,5%) та соціального функціонування (SF) у 13,3%, виразно позитивні - за фізичним функціонуванням (PF) у 12,5% та тілесним білем (BP) у 16,7%. Виразні негативні зміни відмічали в основному за показниками рольових обмежень через фізичні проблеми (RP), соціальне функціонування (SF) та рольові обмеження через емоційні проблеми (RE) у - 51,7%, 39,2% та 60,8% хворих відповідно. Помірно негативні зміни найбільш часто виявляли за фізичним функціонуванням (PF) у 26,7%, тілесним білем (BP) у 27,5%, загальним психічним здоров'ям (MH) у 37,0% і соціальним функціонуванням (SF) у 21,7%, а слабкі негативні - за фізичним функціонуванням (PF) у 45,8%, загальним сприйняттям здоров'я (GH) у 32,5%, загальним психічним здоров'ям (MH) у 28,6% і життєздатністю (VT) у 22,5% (рис. 3.4.1).

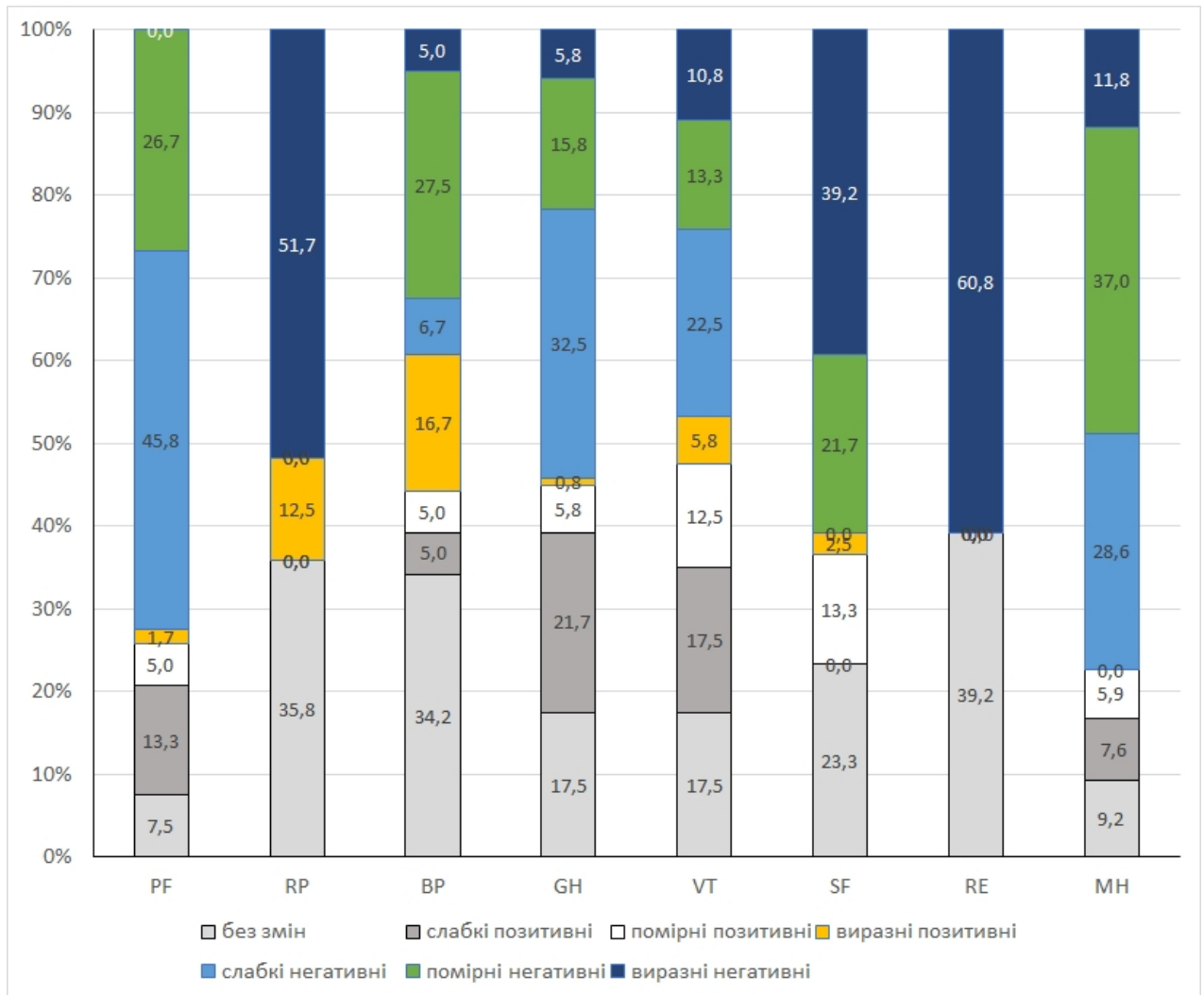


Рис. 3.4.1. Структура динаміки змін за шкалами клінічної значущості результатів опитування пацієнтів з виконаною тотальною тиреоїдектомією

У II групі, після гемітиреоїдектомії за більшістю шкал відбулося статистично значуще покращення фізичних та психологічних показників якості життя пацієнтів, окрім шкали RE, MH де зміни не були статистично значущими (Табл. 3.4.2).

Таблиця 3.4.2

**Результати дослідження якості життя до та через 6 міс після проведеної
гемітиреоїдектомії**

| Показники | | До операції (бали) | | | Через 6 міс. після операції (бали) | | | p |
|----------------------------|----|--------------------|---------|----------|------------------------------------|---------|----------|--------|
| | | M ±SD | Мінімум | Максимум | M ±SD | Мінімум | Максимум | |
| Фізичний компонент | PF | 74,9 ± 11,5 | 55 | 90 | 91,5 ± 13,7 | 60 | 100 | <0,001 |
| | RP | 50,0 ± 21,8 | 0 | 75 | 100 | 100 | 100 | <0,001 |
| | BP | 65,7 ± 24,0 | 22 | 100 | 98,5 ± 4,7 | 40 | 97 | <0,001 |
| | GH | 61,2 ± 11,4 | 35 | 77 | 67,9 ± 11,2 | 40 | 97 | <0,05 |
| Психологічний компонент | VT | 51,6 ± 25,4 | 15 | 80 | 91,6 ± 6,7 | 75 | 100 | <0,001 |
| | SF | 60,5 ± 16,1 | 37,5 | 87,5 | 77,3 ± 20,6 | 37,5 | 100 | <0,001 |
| | RE | 51,2 ± 36,6 | 0 | 100 | 51,2 ± 36,6 | 0 | 100 | 0,899 |
| | MH | 51,3 ± 15,9 | 20 | 88 | 59,0 ± 15,4 | 20 | 88 | 0,038 |

Відповідно до встановлених нами варіантів змін шкал, у пацієнтів після проведення гемітиреоїдектомії найбільш часто відмічали “виразні позитивні” зміни за всіма показниками якості життя, при чому за показником “рольові обмеження через фізичні проблеми” (RP) дані зміни відмічались у 100% пацієнтів. “Помірні позитивні” зміни спостерігали переважно за показником PF (32,6%) і “слабкі позитивні” - за PF (20,9%) та GH (23,3%). “Виразно негативну” динаміку змін виявили у 32,6% пацієнтів групи порівняння за показником “рольові обмеження через емоційні проблеми” (RE) Рисунок. 3.4.2).

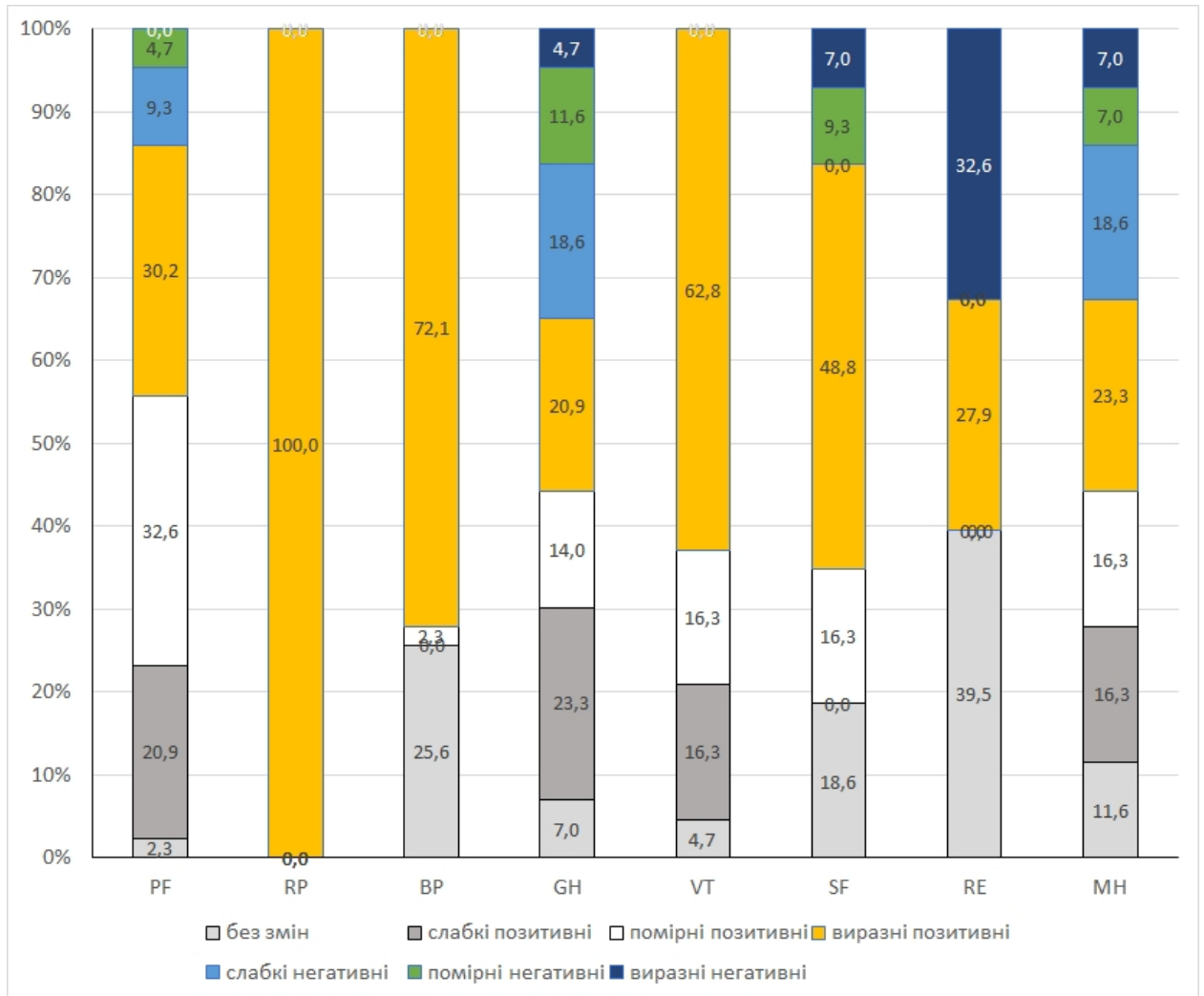


Рис. 3.4.2. Структура динаміки змін за шкалами клінічної значущості результатів опитування пацієнтів з виконаною гемітиреоїдектомією

У групі з виконаною гемітиреоїдектомією позитивні зміни показнику фізичного функціонування (PF) були більш вираженими, ніж у групі з тотальною тиреоїдектомією: помірні позитивні зміни в ній спостерігались у $32,6 \pm 7,1\%$ хворих проти $5,0 \pm 2,0\%$ у I-й, а виразні позитивні – у $30,2 \pm 7,0\%$ проти $1,7 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$ для обох порівнянь). Натомість негативні зміни частіше зустрічались у групі з тотальною тиреоїдектомією: слабкі негативні – у $45,8 \pm 4,5\%$ проти $9,3 \pm 4,4\%$ у групі з ГТЕ, ($p < 0,05$), а помірні негативні – $26,7 \pm 4,0\%$ проти $4,7 \pm 3,2\%$, ($p < 0,05$).

У групі з ГТЕ виразні позитивні зміни показника рольового обмеження через фізичні проблеми (RP) спостерігались у всіх 100 % хворих, а у групі ТТ – лише у $12,5 \pm 3,0\%$, ($p < 0,001$). У той же час у групі ТТ у $51,7 \pm 4,6\%$ хворих відмічались виразні негативні зміни, а у групі ГТЕ їх не було взагалі ($p < 0,001$).

Відмічені виразні позитивні зміни показнику VT у $62,8 \pm 7,4\%$ в групі ГТЕ на відміну від групи ТТ де цей показник був у $5,8 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$). Також у групі з ГТЕ спостерігались позитивні зміни показнику ВР у $72,1 \pm 7,4\%$ проти $16,7 \pm 3,4\%$ у групі з ТТ ($p < 0,001$).

Для наглядного порівняння дані про зміни якості життя по окремим шкалам краще викладати у вигляді радіальних діаграм. На діаграмах наглядно представлені дані по змінам у шкалах; I групи до тиреоїдектомії та через 6 місяців після операції (Рисунок 3.4.3) та II групи до, та через 6 місяців після гемитиреоїдектомії (Рисунок 3.4.4).

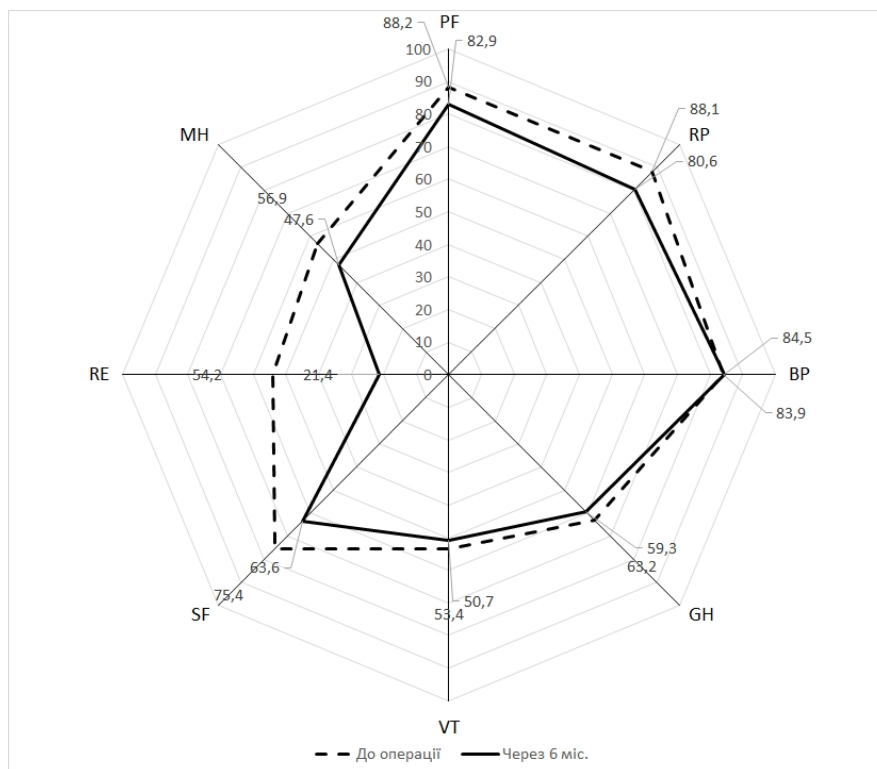


Рис.3.4.3 Порівняння показників ЯЖ у I групі до операції та після

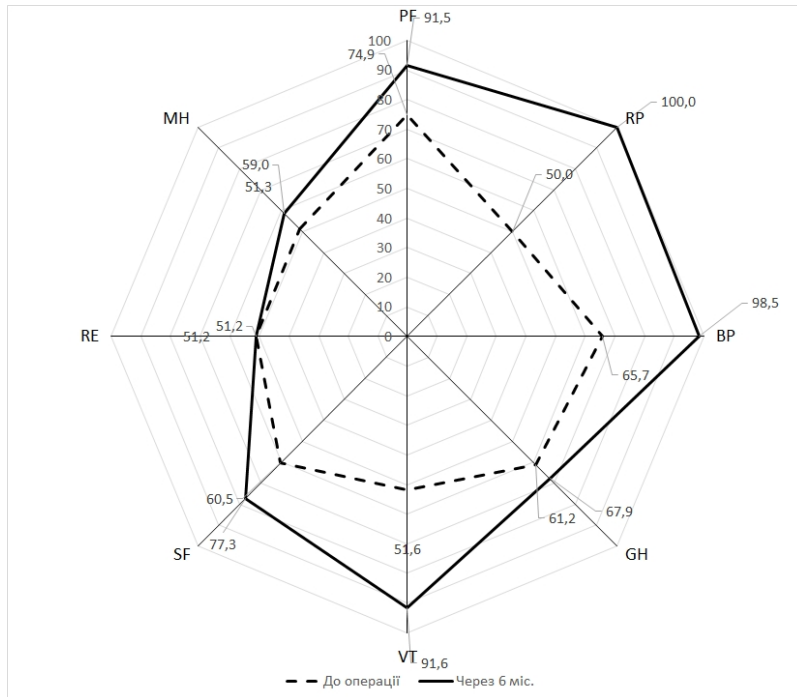


Рис.3.4.4 Порівняння показників ЯЖ у II групі до операції та після

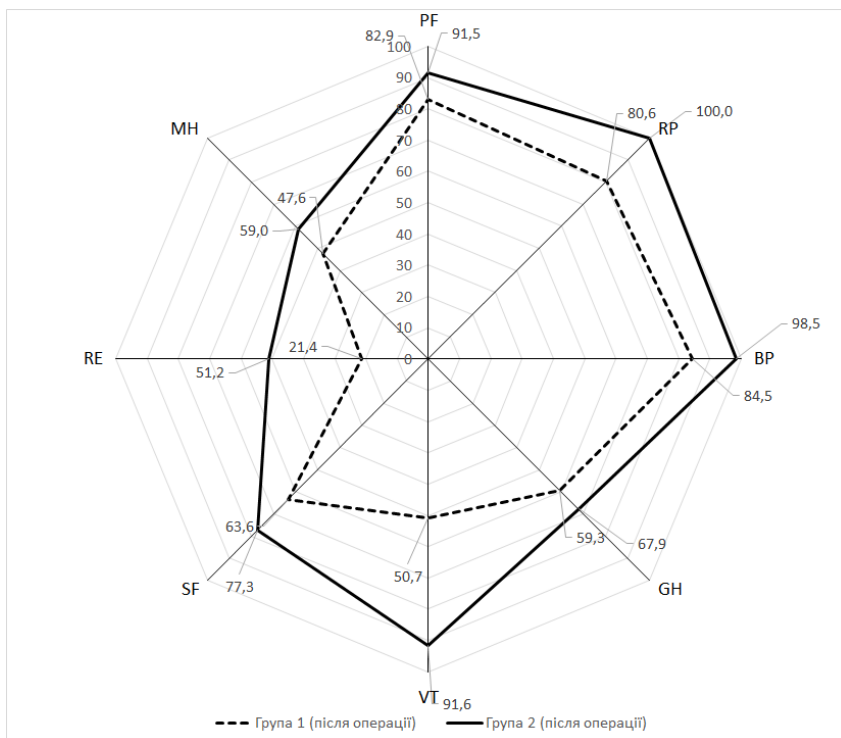


Рис.3.4.5 Порівняння показників ЯЖ у I та II групах після операції

Отримані результати наявно представляють значне покращення якості життя через 6 міс після виконаної гемітиреоїдектомії, натомість погіршення,

або незначне погіршення, показників якості життя після тиреоїдектомії.
(Рис.3.4.5)

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, стосовно виявленим рецидивам, схожі дані були отримані китайськими дослідниками. При проведенні ретроспективного аналізу більше 4 тис. прооперованих, було виявлено, що 10 річне виживання без рецидиву в групі ТЕ складає 97,2-98,4%, у групі ГТЕ 77,4-80,2%. [118]. Виявлення ранніх рецидивів після гемітиреоїдектомій ускладнено тим, що відсутня можливість контролю рівня ТГ (тиреоглобуліну) крові, як маркеру. В цьому випадку використовується лише скрінінгова УЗ діагностика. Але, при високому рівні апаратури та спеціалізації лікаря-діагноста, можливе виявлення навіть невеликих за розмірами ознак рецидиву у вигляді метастазування або додаткових фокусів у залишковій тканині. Подальше проведення ТАПБ виявлених утворень дає повну інформацію про дані утворення.

При аналізі виявлених гіпокальціємій (транзиторних чи перманентних) було наявно помічено, що при зменшені операційної травми, пропорційно зменшується кількість такого роду ускладнення. Такі спостереження збігаються з даними світової літератури. А саме, в дослідженні L.P. Bron та співавторів на прикладі 834 пацієнтів, яким була виконана ТЕ показник транзиторних гіпокальціємій склав 14,4%. [33]. В іншому дослідженні перманентних (стійких) гіпокальціємій, L.Rosato за участі 14 934 хворих після ТЕ, частота виникнення гіпопаратиреозу склала 14%. [156]. Показники транзиторних та перманентних гіпопаратиреозів у хворих з виконаною ГТЕ з ЦД, за даними літератури варіюють, але не перевищують 0,1% стійкої гіпокальціємії. Ці поодинокі випадки здебільшого пов'язані з операційною травмою при широкій центральній дисекції або при нетиповому розташуванні при щитоподібних залоз на боці операції. Така тенденція до зниження рівня специфічних поопераційних ускладнень простежується у

схожому дослідженні, що проведено в УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України у 2019 році на вибірці хворих прооперованих з приводу РЩЗ у періоди 2001-2016 рр. [11].

Також, за даними літератури, більшість авторів схиляється до необхідності у подальшій супресивній терапії левотироксином натрія після тиреоїдектомії з приводу ПРЩЗ, що викладено в загальних рекомендаціях NCCN Guidelines Ver.2. 2020. Але чіткої позиції у призначенні супресивної дози при ГТЕ немає. Це питання є також дискусійним і для хворих похилого віку.

Дискусійним залишається питання щодо можливості виконання органозберігаючих операцій при категорії процесу pT2. Так, згідно останніх рекомендацій NCCN Guidelines Ver.2. 2020, первинна органозберігаюча операція можлива при розмірі солітарної пухлини ≤ 1 см, відсутності екстраорганної інвазії, відсутності локальних метастазів (як на етапі операції, так і при подальшому ПГД). В інших випадках пропонується виконання остаточної тиреоїдектомії. В нашому дослідженні підгрупа з категорією pT2 не є достовірно значущою (n=22), але простежується загальна тенденція щодо рецидивів та ускладнень.

У літературі та в доповідях на конференціях за останні 10 років спостерігаються суперечливі думки щодо необхідності експресгістологічного дослідження взагалі. Пріоритетними методами для виявлення метастазування на доопераційному етапі виступає УЗД, а для діагностування типу пухлини ТАПБ. [67, 159, 170]. Однак деякі проспективні дослідження, що включали понад 22000 оперативних втручань з використанням ЕГ показали чутливість методу 75% для отримання інформації по первинній пухлині під час операції [60].

Коливання показників чутливості методу за різними даними була від 20% до 95%. Така різниця можливо пов'язана з різним трактуванням результатів ТАПБ. В деяких дослідженнях розглядались тільки пухлини з

категорією Bethesda V, тому чутливість методу ЕГ була значно вища. На пухлинах, що в подальшому при ПГД виявились як фолікулярний рак ЩЗ, чутливість ЕГ була найнижчою [58].

Були представлені альтернативні методи, наприклад інтраопераційна флуоресцентна візуалізація та спектроскопія, спрямована на метаботропний рецептор, для виявлення лімфатичних вузлів при папілярному раку щитовидної залози [171].

Отримані нами результати аналізу корелюють зі світовими даними, та свідчать про подальшу необхідність вдосконалення інтраопераційної діагностики.

У пошуку відповіді на питання щодо необхідності призначення замісної терапії одразу після гемітиреоїдектомії нами були відмічені певні розбіжності між власними дослідженнями та аналогічними роботами у світовій практиці. При ретроспективному аналізі у групах хворих, яким призначалась замісна терапія одразу після операції нами не було зафіксовано кореляційного зв'язку між рівнем ТТГ до операції та підвищенням вірогідності продовження ЗГТ у подальшому. Можливо це пов'язано з характером вибірки хворих. Наприклад, у дослідженні С. Меуер [134] чітко простежувалось майже 4,5-кратне підвищення ризику призначення ЗГТ при рівні ТТГ $>2,5$ мМО/л та віці хворих >50 років. Стосовно залежності призначення ЗГТ від об'єму залишкової частки ми мали практично однакові тенденції у аналізі даних. За даними В.Н. Lang [110] дослідження, при об'ємі залишкової частки менше за 3,2 мл, втричі підвищувались ризики розвитку гіпотиреозу з необхідністю у призначенні ЗГТ.

В дослідженні S.Y. Su [172] вивчались додаткові фактори, що могли призвести до гіпотиреозу у післяопераційному періоді. Такий фактор, як підвищений рівень тиреоїдних антитіл значно підвищував шанси призначення ЗГТ у післяопераційному періоді. Вік, стать, сімейний анамнез, патологія щитоподібної залози та маса резектованої тканини не були

значущими факторами ризику гіпотиреозу. В нашому дослідженні ми також не виявили кореляцій між віком, статтю та подальшим розвитком стійкого гіпотиреозу у післяопераційному періоді.

I. Sumaily та співавт [174] навпаки виявили, що ризик розвитку стійкого гіпотиреозу після гемітиреоїдектомії був значно вищим у жінок у порівнянні з чоловіками – 62,2% і 36,4%. Їх дослідження виявило 56,3% випадків гіпотиреозу протягом першого місяця після гемітиреоїдектомії.

В дослідженні S. Park [147], що проводилось на вибірці у 335 пацієнтах, післяопераційний гіпотиреоз виник у 215 хворих (64,2%), у тому числі у 5 (1,5%) з явним гіпотиреозом і у 210 (62,7%) із субклінічним гіпотиреозом. Дослідження проводили протягом року, та встановили, що легкі випадки післяопераційного гіпотиреозу не потребують негайного призначення ЗГТ Тироксином.

На відміну від нашого досвіду, де ми не знайшли достатньої кореляції між коефіцієнтом об'єму ТЗ до маси тіла, Wilson та ін. в своєму дослідженні [192] повідомили, що залишковий об'єм частки щитовидної залози, скоригований на площі поверхні тіла, має значний внесок у післяопераційну потребу в замісній терапії тиреоїдними гормонами. Співвідношення залишкового об'єму до площі поверхні тіла було вищим у тих, хто не потребував гормону щитовидної залози, і становив 3,72 мл/м², порівняно з 2,99 мл/м² у пацієнтів, які потребували ЗГТ.

Слід зазначити, що всі вище перераховані дослідження мали за умову, що призначення або не призначення ЗГТ проводилось тільки після отримання даних післяопераційного ТТГ та периферійних гормонів через, мінімум, 1 місяць контролю.

Аналіз змін якості життя пацієнтів, що перенесли тотальну тиреоїдектомію чи органозберігаючу операцію був проведений на 163 респондентах. Аналогічні дослідження проводились як на значно більшій кількості респондентів, так і на значно меншій. Зокрема, у дослідженні

впливу тиреоїдектомії при хворобі Хашимото на якість життя, що проводилась у Стенфорді (США) було опитано 19 респондентів [179]. Отримані результати свідчили про позитивні зміни у HR-QoL після операції через 3 місяці. Більш глобальний систематичний огляд проблеми був проведений у Монреальському Медичному університеті (Канада) у березні 2022 року [109]. Було проаналізовано 25 досліджень з 13 різних країн. Метою було визначити зміни якості життя після тиреоїдектомії та гемітиреоїдектомії з приводу диференційованого раку щитоподібної залози. За результатами проведеного аналізу однозначної відповіді щодо змін у якості життя отримано не було. Виявлено цілу низку факторів, які прямо або опосередковано можуть впливати на кінцеві показники. В нашому дослідженні ми свідомо звузили вибірку до певної когорти людей працездатного віку. Також були виключені пацієнти, що мали післяопераційні ускладнення. Таким чином, на отримані результати впливала лише відсутність або часткова відсутність щитоподібної залози як ендокринного органу. Референтні значення опитувальника SF-36 визначають, що низькою якістю життя слід вважати динаміку змін значення між 0 та 20%, 21-40% - зниженою, 41-60% - середньою, 61-80% - покращеною, та 81-100% як висока. Розподіл опитування на фізичний та психологічний компоненти здоров'я, для оцінки кінцевого результату якості життя, використовувався у багатьох дослідженнях [19, 138, 179, 201]. В нашому випадку переважна кількість респондентів до операції мала або середні або покращені загальні показники HR-QoL загалом. Було відмічено більш низький показник RP у II групі на доопераційному етапі ніж такий у I групі. Враховуючи, що даний показник відноситься до оцінки фізичного компоненту, можна припустити, що рольові обмеження через фізичні проблеми у хворих II групи достатньо суттєві. У подальшому аналізі було виявлено певні негативні зміни після тиреоїдектомії у фізичному компоненті HR-QoL, при значному погіршенні психологічного компоненту по всіх шкалах. Найбільше негативне коливання між до- та

післяопераційним періодом у I групі було зафіксовано по шкалі RE. Виникнення певних рольових обмежень через емоційні проблеми скоріш за все буде пов'язано з отриманням інвалідізації після тотальної тиреоїдектомії з можливою втратою працездатності. На відміну від цього, у II групі, навпаки, були зафіксовані підвищення всіх показників після операції. Найбільш суттєвими були позитивні зміни у загальному сприйнятті здоров'я (VT) та покращення по шкалі RP. Такий психологічний компонент як RE майже не змінився. Схожі показники за змінами психологічного компоненту були отримані у дослідженні Сеульського національного університету, Корея [201]. Однак вибірка була значно ширше, ніж наша. У корейському дослідженні розподіл між чоловічою та жіночою статтю був приблизно однаковий, тоді як в нашому дослідженні 10/1 з перевагою жіночої статі. Такі фактори як наявні шкідливі звички, непрацездатний вік та наявність/відсутність освіти не враховувались, або були свідомо виключені нами з вибірки. Отримані незначні зміни у показниках фізичного компоненту можуть свідчити про адекватну терапію післяопераційного гіпотиреозу. Специфічні ускладнення, як то післяопераційний гіпопаратиреоз або післяопераційні порушення фонації, зазвичай значно знижують якість життя. Це було продемонстровано у дослідженні, що проводилось в Університетських клініках Нової Зеландії та Данії [96]. Використовувалась загальна форма SF-36. Були зафіксовані зниження показників RP, GH, VT. В нашому дослідженні було зафіксовано зниження по цим шкалам лише у групі після виконаної тиреоїдектомії. У групі ж після гемітиреоїдектомії, навпаки, спостерігалось підвищення показників за цими шкалами, окрім GH, де спостерігалось незначне підвищення. Це пояснюється вузькістю обраної вибірки куди не потрапляли хворі зі специфічними ускладненнями. Таким чином можна б було казати про те, що сама тиреоїдектомія, при адекватної корекції післяопераційного гіпотиреозу суттєво не впливає на фізичний компонент HR-QoL. Але при аналізі впливу інших факторів, наприклад

шлюб, сімейний стан, місце проживання та середньорічний дохід виявляються значимі зміни в обох компонентах HR-QoL [114]. Це свідчить про те, що для специфічних задач чи пошуку певних факторів впливу необхідно використовувати більш вузько-спеціалізовані опитувальники та вибірки респондентів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено обґрунтування використання органозберігаючої тактики хірургічного лікування папілярного раку щитоподібної залози з урахуванням таких критеріїв як; частота рецидивування, частота специфічних ускладнень (парез гортані, ятрогенний гіпопаратиреоз), необхідність замісної гормональної терапії після проведення органозберігаючих операцій, вплив об'єму операції на якість життя. Також проведено аналіз, та доведена ефективність інтраопераційного експресгістологічного дослідження для вибору оперативної тактики під час операції, встановлено фактор прогнозування післяопераційного гіпотиреозу після органозберігаючих операцій.

1. Не виявлено статистично значущої різниці в частоті рецидивів між групами з виконаною тотальною тиреоїдектомією ($2,8 \pm 1,2\%$) та гемитиреоїдектомією ($1,0 \pm 0,5\%$), що доповнені центральною лімфодисекцією шиї при хірургічному лікуванні ПРЩЗ категорії $pT_{1a-b}N_0M_0$, $pT_2N_0M_0$ протягом 5 років спостереження ($p=0,15$)

2. Виконання органозберігаючих операцій, у вигляді гемитиреоїдектомії з обов'язковими лімфодисекціями центральної групи, у хворих з ПРЩЗ $pT_{1-2}N_0M_0$ є безпечнішим методом хірургічного лікування ПРЩЗ у порівнянні з тотальною тиреоїдектомією. Доведено суттєве зменшення частоти специфічних ускладнень при використанні гемитиреоїдектомії з обов'язковими центральними лімфодисекціями, у хворих з ПРЩЗ $pT_{1-2}N_0M_0$ порівняно з тотальною тиреоїдектомією. Зокрема, частота парезів гортані у групі хворих, яким було виконана органозберігаюча операція становила $6,2 \pm 1,8\%$ проти $12,5 \pm 1,7\%$ в групі де виконувалась тотальна тиреоїдектомія ($p < 0,05$). Транзиторна гіпокальціємія у групі з виконаною гемитиреоїдектомією не спостерігалась зовсім, тоді як у хворих, яким

виконувалась тотальна тиреоїдектомія, вона зустрічалась у $20,6 \pm 2,1\%$ випадків ($p < 0,001$).

3. Метод інтраопераційного експресгістологічного дослідження може бути використаний як додатковий фактор у прийнятті рішення щодо проведення розширеної лімфодисекції та тотальної тиреоїдектомії в разі виявленн метастазів у лімфатичні вузли. Діагностична ефективність інтраопераційної ЕГ для виявлення метастазів папілярного раку щитоподібної залози складає $89,1\%$ при $72,2\%$ чутливості та $99,9\%$ специфічності. Що стосується виявлення раку ЩЗ серед солітарних вузлів до 30 мм Bethesda IV, V під час оперативного втручання, метод експресгістологічного дослідження є малоефективним і показує діагностичну точність $63,9\%$, $63,4\%$.

4. Призначення замісної гормональної терапії групі хворих з виконаною органозберігаючою операцією може бути відтерміновано на 1 місяць, та визначатись за результатами тиреотропного гормону та вільного тироксину крові. Адже серед хворих, яким було відтерміновано призначення замісної гормональної терапії на 1 місяць після гемітиреоїдектомії, не потребували призначення тироксину в подальшому $86,9\%$ пацієнтів. Частка хворих у групі де замісна терапія була призначена одразу, продовжували приймали тироксин через 1 місяць, була значуще вищою ($87,8 \pm 3,6\%$), ніж частка хворих групи з відтермінованим на 1 місяць призначенням тироксину ($13,1 \pm 3,5\%$), $p < 0,0001$.

Значення тиреоїдного залишку $\leq 3,67$ см³ (визначений за допомогою ROC-аналізу: AUC=0,691, Se=0,625, Sp=0,793) вірогідно асоціюється з виникнення післяопераційного гіпотиреозу з високим ризиком призначення замісної гормональної терапії.

5. При порівнянні показників якості життя, за допомогою опитувальника SF-36, після проведення радикальних та органозберігаючих операцій на ЩЗ при ПРЩЗ було виявлено: поліпшення загального

сприйняття здоров'я після проведення гемітиреоїдектомії, погіршення практично всіх показників якості життя після тотальної тиреоїдектомії. Так через 6 місяців після виконання тотальної тиреоїдектомії відбувалось статистично значуще зниження практично усіх показників фізичного та психологічного компоненту якості життя пацієнтів ($p < 0,05$), окрім показника VT (життєздатності) та (тілесного болю) BP. По шкалі BP відбулось мінімальне підвищення ($p < 0,05$), для шкали VT зміни не були значущими ($p = 0,133$). Натомість у групі з виконаною органоберігаючою операцією через 6 місяців відбулося статистично значуще покращення фізичних та психологічних показників якості життя пацієнтів ($p < 0,001$), окрім шкали RE (рольові обмеження через емоційні проблеми) та MH (загальне психічне здоров'я), де зміни не були статистично значущими. ($p = 0,89$, $p = 0,038$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Спираючись на отримані дані відкривається можливість для більш широкого використання органозберігаючої тактики хірургічного лікування папілярного раку щитоподібної залози категорії низького ризику. Адже при достатній окологічній радикальності зменшуються специфічні ризики ятрогенних ускладнень.

2. Персоніфікований підхід до вибору тактики хірургічного лікування, що заснований на доопераційному та інтраопераційному дослідженні. Визначений тиреоїдний залишок $\geq 3,6$ см³, вихідний еутиреоїдний статус, відсутність метастазування при експресгістологічному дослідженні дає можливість до виконання органозберігаючої операції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Зелінська ГВ, Гулеватий СВ, Совенко ТК, Божок ЮМ, Марков ВВ. Радіюодрезистентні регіональні метастази папілярного раку щитоподібної залози: клініко-біологічні аспекти: (огляд л-ри і власні дані). Ендокринологія. 2009;14(1):134-45.
2. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Січінава РМ. Введення поняття якості життя в практичну медицину. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2021;1:70-75. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-70>
3. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Смоляр ВА. Роль магнію в корекції післяопераційної гіпокальціємії. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2021;3:40-44. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-40>
4. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Товкай ОА, Ліщинський ПО, Січінава РМ. Віддалені результати оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози групи низького ризику. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2020;4:63-9. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4>.
5. Квітка ДМ, Стоцька ЛВ, Паламарчук ВО, Товкай ОА, Смоляр ВА. Доопераційне маркування лімфатичних вузлів, уражених метастазами раку щитоподібної залози, для полегшення їх ідентифікації під час операції. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2019;1:27-32. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2019-1-27>
6. Квітка ДМ, Стоцька ЛВ. Вдосконалення інтраопераційної візуалізації метастатичних лімфатичних вузлів. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2019;3:74-5. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_2019_3_15.
7. Коркелиа АГ. Опыт применения органосохраняющих операций при папиллярном раке щитовидной железы. Проблемы непрерыв. мед. освіти та науки. 2018;4:92-6.
8. Нечай ОП, Квітка ДМ, Ліщинський ПО, Романенко ЮІ, Белемець НІ, Куц ВВ, та ін. Вплив ожиріння на розвиток тиреоїдного раку: результати

власних досліджень. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;4:39-49. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-39>

9. Нечай ОП, Квітка ДМ, Ліщинський ПО, Січінава РМ. Вплив ожиріння на розвиток раку щитоподібної залози: огляд літератури. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020;16(3):272-277. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205278>.

10. Нечай ОП, Товкай ОА, Паламарчук ВО, Белемець НІ, Ніколаєнко СІ, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Ліщинський ПО. Впровадження молекулярно-генетичного обстеження в діагностику тиреоїдного раку: власне дослідження. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2021;2:9-16. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-2-9>

11. Паламарчук ВО, Квітка ДМ, Мазур ОВ. Ризик-орієнтоване лікування папілярного раку щитоподібної залози. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2019;3:7-13. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2019-3-7>.

12. Паламарчук ВО, Товкай ОА, Куц ВВ, Боднар МР, Войтенко ВВ, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Ліщинський ПО, Доброродній ВБ. Систематична профілактична дисекція шиї в лікуванні папілярного раку щитоподібної залози. Більше "за", ніж "проти". *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;3:25-37. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-3-25>.

13. Паламарчук ВО, Товкай ОА, Куц ВВ, Боднар МР, Ліщинський ПО, Мазур ОВ, Квітка ДМ, Нечай ОП. Роль стимульованого тиреоглобуліну в прогнозуванні персистенції папілярного раку щитоподібної залози. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;2:17-33. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-17>.

14. Паламарчук ВО, Товкай ОА, Куц ВВ, Боднар МР, Мазур ОВ, Квітка ДМ. Обґрунтування можливості застосування стимульованого тиреоглобуліну як додаткового критерію для визначення доцільності радіоїодтерапії диференційованого раку щитоподібної залози. *Clinical*

endocrinology and endocrine surgery. 2019;4:14-21. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2019-4-14>

15. Товкай ОА, ДМ, Паламарчук ВО, Белемець НІ, Земсков СВ. Діагностична ефективність інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження як інструменту для прийняття рішення про об'єм операції при папілярному раку щитоподібної залози. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(4):254-258. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1281>

16. Товкай ОА, Паламарчук ВО, Квітка ДМ, Земсков СВ, Куц ВВ. Аналіз варіантів призначення замісної гормональної терапії після органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(3):156-60. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1265>

17. Фещенко ЮІ, Мостовой ЮМ, Бабійчук ЮВ. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. *Укр. пульмонолог. журн.* 2002;3:9-11. Доступно з: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/02/pdf02-3/9.pdf>

18. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014 Oct;260(4):601-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000000925.

19. Aderombi A, Mahfouz Y, Wu F, Beatson K, Ahmed I. A quality improvement project: Engaging and educating our thyroidectomy patients. *Br J Surg*. 2021;108(Suppl 7):vii60

20. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid*. 2016 Nov;26(11):1535-40. doi: 10.1089/thy.2016.0075.

21. Alevizaki M, Papageorgiou G, Rentziou G, Saltiki K, Marafelia P, Loukari E, et al. Increasing prevalence of papillary thyroid carcinoma in recent years in Greece: the majority are incidental. *Thyroid*. 2009 Jul;19(7):749-54. doi: 10.1089/thy.2008.0421.
22. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
23. Applewhite MK, James BC, Kaplan SP, Angelos P, Kaplan EL, Grogan RH, et al. Quality of life in thyroid cancer is similar to that of other cancers with worse survival. *World J Surg*. 2016 Mar;40(3):551-61. doi: 10.1007/s00268-015-3300-5.
24. Artykbaeva NT, Mambetova GK. Morphology of papillary thyroid cancer. *Oncology and radiology of Kazakhstan*. 2010;3-4:129.
25. Bao WQ, Zi H, Yuan QQ, Li LY, Deng T. Global burden of thyroid cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Thorac Cancer*. 2021 Sep;12(18):2494-2503. doi: 10.1111/1759-7714.14099.
26. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011 May;33(5):645-9. doi: 10.1002/hed.21504.
27. Bhattacharyya N. Surgical treatment of cervical nodal metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129(10):1101-4. doi: 10.1001/archotol.129.10.1101.
28. Bombil I, Bentley A, Kruger D, Luvhengo TE. Incidental cancer in multinodular goitre post thyroidectomy. *S Afr J Surg*. 2014 Feb;52(1):5-9.
29. Borrello I, Imus PH. BCMA CAR T cells: the winding path to success. *J Clin Invest*. 2019 Apr 29;129(6):2175-2177. doi: 10.1172/JCI128372.

30. Bosset M, Bonjour M, Castellnou S, Hafdi-Nejjari Z, Bournaud-Salinas C, Decaussin-Petrucci M, et al. Outcome of lobectomy for thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2021 Nov;10(6):486-94. doi: 10.1159/000510620.
31. Boucai L, Bernet V, Shaha A, Shindo ML, Stack BC, Tuttle RM. Surgical considerations for papillary thyroid microcarcinomas. *J Surg Oncol*. 2017 Sep;116(3):269-74. doi: 10.1002/jso.24673.
32. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):144-9. doi: 10.1089/thy.2015.0178.
33. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg*. 2004;91(5):569-74. doi: 10.1002/bjs.4507.
34. Bumber B, Potroško V, Vugrinec O, Ferenčaković M, Gršić K. Hypocalcemia after completion thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Acta Clin Croat*. 2020 Jun;59(Suppl 1):136-45. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.18.
35. Caglià P, Zappulla E, Costa S, Tracia M, Veroux M, Russo V, et al. Differentiated thyroid cancer: role of the lymph node dissection. *G Chir*. 2010 Jun-Jul;31(6-7):293-5.
36. Caragacianu D, Kamani D, Randolph GW. Intraoperative monitoring: normative range associated with normal postoperative glottic function. *Laryngoscope*. 2013 Dec;123(12):3026-31. doi: 10.1002/lary.24195.
37. Carling T, Ocal IT, Udelsman R. Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg*. 2007 May;31(5):916-23. doi: 10.1007/s00268-006-0837-3.
38. Carvalho AY, Kohler HF, Gomes CC, Vartanian JG, Kowalski LP. Predictive factors of recurrence of papillary thyroid microcarcinomas: Analysis of 2,538 Patients. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Feb 19;25(4):e585-93. doi: 10.1055/s-0040-1722253.

39. Cella D, Stone AA. Health-related quality of life measurement in oncology: advances and opportunities. *Am Psychol.* 2015 Feb-Mar;70(2):175-85. doi: 10.1037/a0037821.
40. Chahardahmasumi E, Salehidoost R, Amini M, Aminorroaya A, Rezvanian H, Kachooei A, et al. Assessment of the early and late complication after thyroidectomy. *Adv Biomed Res.* 2019 Feb 27;8:14. doi: 10.4103/abr.abr_3_19.
41. Chan JK. Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants. *Histol Histopathol.* 1990 Apr;5(2):241-57.
42. Chan S, Karamali K, Kolodziejczyk A, Oikonomou G, Watkinson J, Paleri V, et al. Systematic review of recurrence rate after hemithyroidectomy for low-risk well-differentiated thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2020 Feb;9(2):73-84. doi: 10.1159/000504961.
43. Chen DW, Reyes-Gastelum D, Wallner LP, Papaleontiou M, Hamilton AS, Ward KC, et al. Disparities in risk perception of thyroid cancer recurrence and death. *Cancer.* 2020 Apr 1;126(7):1512-21. doi: 10.1002/cncr.32670.
44. Chen W, Li J, Peng S, Hong S, Xu H, Lin B, et al. Association of total thyroidectomy or thyroid lobectomy with the quality of life in patients with differentiated thyroid cancer with low to intermediate risk of recurrence. *JAMA Surg.* 2021 Dec 22:e216442. doi: 10.1001/jamasurg.2021.6442.
45. Chen YT, Kitabayashi N, Zhou XK, Fahey TJ, Scognamiglio T. MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2008 Sep;21(9):1139-46. doi: 10.1038/modpathol.2008.105.
46. Chien MN, Yang PS, Lee JJ, Wang TY, Hsu YC, Cheng SP. Recurrence-associated genes in papillary thyroid cancer: An analysis of data from The Cancer Genome Atlas. *Surgery.* 2017 Jun;161(6):1642-50. doi: 10.1016/j.surg.2016.12.039.

47. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg*. 2013 Sep;150(4):249-56. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.04.003.
48. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: A narrative review. *Adv Ther*. 2020 Jul;37(7):3112-28. doi: 10.1007/s12325-020-01391-1.
49. Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczyński M. BRAF V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence. *Gland Surg*. 2016 Oct;5(5):495-505. doi: 10.21037/gs.2016.09.09.
50. Czarniecka A, Zeman M, Wozniak G, Maciejewski A, Stobiecka E, Chmielik E, et al. Therapeutic strategy in low-risk papillary thyroid carcinoma - long-term results of the first single-center prospective non-randomized trial between 2011 and 2015. *Front Endocrinol*. 2021 Sep 6;12:718833. doi: 10.3389/fendo.2021.718833.
51. Dahlberg J, Adok C, Bümbling P, Demir A, Hedbäck G, Nilsson B, et al. Incidence, detection and outcome of differentiated thyroid cancer in Western Sweden. *BJS Open*. 2021 Sep 6;5(5):zrab099. doi: 10.1093/bjsopen/zrab099.
52. Deniwar A, Kandil E, Randolph G. Electrophysiological neural monitoring of the laryngeal nerves in thyroid surgery: review of the current literature. *Gland Surg*. 2015 Oct;4(5):368-75. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.04.04.
53. Diesen DL, Skinner MA. Pediatric thyroid cancer. *Semin Pediatr Surg*. 2012 Feb;21(1):44-50. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2011.10.004.
54. Díez JJ, Galofré JC. Thyroid cancer patients satisfaction at the management outcome: an analysis of the results of a nationwide survey in 485 subjects. *BMC Health Serv Res*. 2021 Feb 18;21(1):158. doi: 10.1186/s12913-021-06158-0.

55. Dijkers M. Measuring quality of life: methodological issues. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999 May-Jun;78(3):286-300. doi: 10.1097/00002060-199905000-00022.
56. Ding M, Tang X, Cui D, Chi J, Shi Y, Wang T, et al. Clinical outcomes of ultrasound-guided radiofrequency ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Radiol.* 2019 Sep;74(9):712-7. doi: 10.1016/j.crad.2019.05.012.
57. Dobrinja C, Pastoricchio M, Troian M, Da Canal F, Bernardi S, Fabris B, et al. Partial thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Is completion total thyroidectomy indicated? *Int J Surg.* 2017 May;41 Suppl 1:S34-9. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.02.012.
58. Duek SD, Goldenberg D, Linn S, Krausz MM, Hershko DD. The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg Today.* 2002;32(10):857-861. doi:10.1007/s005950200167.
59. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Heffess CS, LiVolsi VA, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2008 Nov;130(5):736-44. doi: 10.1309/AJCPKP2QUVN4RCCP.
60. Estebe S, Montecat C, Tremoureux A, Rousseau C, Bouilloud F, Jegoux F. Limitation of intraoperative frozen section during thyroid surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Mar;274(3):1671-1676. doi:10.1007/s00405-016-4398-2.
61. Eszlinger M, Hegedüs L, Paschke R. Ruling in or ruling out thyroid malignancy by molecular diagnostics of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;28(4):545-57. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.011.

62. Feng J, Gan X, Shen F, Cai W, Xu B. The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:166-70. doi: 10.1016/j.ijso.2018.02.029.
63. Ferrell B. From research to practice: quality of life assessment in medical oncology. *J Support Oncol*. 2008 May-Jun;6(5):230-1.
64. Ferrell BR, Dow KH, Leigh S, Ly J, Gulasekaram P. Quality of life in long-term cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 1995 Jul;22(6):915-22.
65. Fridman E, Gil Z. What is the minimal surgery for papillary thyroid carcinoma? *Rambam Maimonides Med J*. 2016 Jan 28;7(1):e0005. doi: 10.5041/RMMJ.10232.
66. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature*. 1987 Jul 9-15;328(6126):170-2. doi: 10.1038/328170a0.
67. Gal AA, Cagle PT. The 100-year anniversary of the description of the frozen section procedure. *JAMA*. 2005 Dec 28;294(24):3135-3137. doi:10.1001/jama.294.24.3135.
68. Gartland RM, Lubitz CC. Impact of extent of surgery on tumor recurrence and survival for papillary thyroid cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2018 Sep;25(9):2520-5. doi: 10.1245/s10434-018-6550-2.
69. Geropoulos G, Psarras K, Papaioannou M, Giannis D, Meitanidou M, Kapriniotis K, et al. Circulating microRNAs and clinicopathological findings of papillary thyroid cancer: A systematic review. *In Vivo*. 2022 Jul-Aug;36(4):1551-69. doi: 10.21873/invivo.12866.
70. Greco A MC, Borrello MG, Pierotti MA. Thyroid cancer. In: Dellaire G BJ, Arceci RJ, editor. *Cancer genomics*. Boston: Academic Press; 2014. p. 265-80.

71. Grogan RH, Mitmaker EJ, Clark OH. The evolution of biomarkers in thyroid cancer-from mass screening to a personalized biosignature. *Cancers (Basel)*. 2010 May 20;2(2):885-912. doi: 10.3390/cancers2020885.
72. Guerra A, Zeppa P, Bifulco M, Vitale M. Concomitant BRAF(V600E) mutation and RET/PTC rearrangement is a frequent occurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):254-9. doi: 10.1089/thy.2013.0235.
73. Guilmette J, Nosé V. Hereditary and familial thyroid tumours. *Histopathology*. 2018 Jan;72(1):70-81. doi: 10.1111/his.13373.
74. Gunalp B, Okuyucu K, Ince S, Ayan A, Alagoz E. Impact of tall cell variant histology on predicting relapse and changing the management of papillary thyroid carcinoma patients. *Hell J Nucl Med*. 2017 May-Aug;20(2):122-7. doi: 10.1967/s002449910552.
75. Halyard MY, Ferrans CE. Quality-of-Life assessment for routine oncology clinical practice. *J Support Oncol*. 2008 May-Jun;6(5):221-9, 233. PMID: 18551858.
76. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov;21(12):3844-52. doi: 10.1245/s10434-014-3846-8.
77. 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.
78. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Dec 27;102(52):19075-80. doi: 10.1073/pnas.0509603102.

79. He Y, Meng Z, Jia Q, Hu F, He X, Tan J, et al.. Sleep quality of patients with differentiated thyroid cancer. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0130634. doi: 10.1371/journal.pone.0130634.
80. Hedman C, Djärv T, Strang P, Lundgren CI. Effect of thyroid-related symptoms on long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma: A population-based study in Sweden. *Thyroid*. 2017 Aug;27(8):1034-42. doi: 10.1089/thy.2016.0604.
81. Hedman C, Djärv T, Strang P, Lundgren CI. Fear of recurrence and view of life affect health-related quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma: A Prospective Swedish Population-Based Study. *Thyroid*. 2018 Oct 26. doi: 10.1089/thy.2018.0388.
82. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res*. 2009 Sep;156(1):167-72. doi: 10.1016/j.jss.2009.03.098.
83. Hu J, Yuan IJ, Mirshahidi S, Simental A, Lee SC, Yuan X. Thyroid carcinoma: phenotypic features, underlying biology and potential relevance for targeting therapy. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 16;22(4):1950. doi: 10.3390/ijms22041950.
84. Huang CF, Jeng Y, Chen KD, Yu JK, Shih CM, Huang SM, et al. The preoperative evaluation prevent the postoperative complications of thyroidectomy. *Ann Med Surg*. 2014 Dec 18;4(1):5-10. doi: 10.1016/j.amsu.2014.11.005.
85. Hughes DT, Reyes-Gastelum D, Kovatch KJ, Hamilton AS, Ward KC, Haymart MR. Energy level and fatigue after surgery for thyroid cancer: A population-based study of patient-reported outcomes. *Surgery*. 2020 Jan;167(1):102-9. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.068.
86. Husson O, Haak HR, Buffart LM, Nieuwlaat WA, Oranje WA, Mols F, et al. Health-related quality of life and disease specific symptoms in long-term thyroid cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry. *Acta Oncol*. 2013 Feb;52(2):249-58. doi: 10.3109/0284186X.2012.741326.

87. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Mar-Apr;61(2):180-7. doi: 10.1590/2359-3997000000257.
88. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, et al. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J.* 2012;59(2):119-25. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0288.
89. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010 Jan;34(1):28-35. doi: 10.1007/s00268-009-0303-0.
90. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014 Jan;24(1):27-34. doi: 10.1089/thy.2013.0367.
91. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Mar;44(3):307-15. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.004.
92. Jarząb B, Sporny S, Lange D, Włoch J, Lewiński A, Bałdys-Waligórska A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer - Polish guidelines. *Endokrynol Pol.* 2010 Sep-Oct;61(5):518-68.
93. Jeon MJ, Kim WG, Kwon H, Kim M, Park S, Oh HS, et al. Clinical outcomes after delayed thyroid surgery in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul;177(1):25-31. doi: 10.1530/EJE-17-0160.
94. Ji YB, Yoo HS, Song CM, Park CW, Lee CB, Tae K. Predictive factors and pattern of central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Feb;43(1):79-83. doi: 10.1016/j.anl.2015.09.005.

95. Jin S, Sugitani I. Narrative review of management of thyroid surgery complications. *Gland Surg*. 2021 Mar;10(3):1135-46. doi: 10.21037/gS-20-859.
96. Jørgensen CU, Homøe P, Dahl M, Hitz MF. Postoperative chronic hypoparathyroidism and quality of life after total thyroidectomy. *JBMR Plus*. 2021 Mar 16;5(4):e10479. doi: 10.1002/jbm4.10479. PMID: 33869995
97. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Kiełb P, Maksymowicz J, Krawczyk A, Krawiec O. Comparison of the prevalence of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008-2016: a single-center experience. *World J Surg Oncol*. 2018 Oct 10;16(1):202. doi: 10.1186/s12957-018-1501-8.
98. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2013;75(1):6-17. doi: 10.1159/000345498.
99. Kanokwongnuwat W, Larbcharoensub N, Sriphrapadang C, Suppasilp C, Thamnirat K, Sakulpisuti C, et al. Risk-stratified papillary thyroid microcarcinoma: post-operative management and treatment outcome in a single center. *Endocrine*. 2022 Apr 27. doi: 10.1007/s12020-022-03060-5. Epub ahead of print.
100. Kim HJ, Lee JI, Kim NK, Min YK, Kim SW, Chung JH. Prognostic implications of radioiodine avidity and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma with distant metastasis. *World J Surg*. 2013 Dec;37(12):2845-52. doi: 10.1007/s00268-013-2213-4.
101. Kim HJ, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, Min YK, et al. Number of tumor foci as predictor of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2015 May;37(5):650-4. doi: 10.1002/hed.23650.
102. Kim SJ, Park SY, Lee YJ, Lee EK, Kim SK, Kim TH, et al. Risk factors for recurrence after therapeutic lateral neck dissection for primary papillary

thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jun;21(6):1884-90. doi: 10.1245/s10434-014-3507-y.

103. Kondrotienė A, Daukša A, Pamedytytė D, Kazokaitė M, Žvirblienė A, Daukšienė D, et al. Papillary thyroid carcinoma tissue miR-146b, -21, -221, -222, -181b expression in relation with clinicopathological features. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 2;11(3):418. doi: 10.3390/diagnostics11030418.

104. Kopczyńska E, Junik R, Tyrakowski T. BRAF gene mutation in thyroid cancer. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 Feb;20(116):210-3.

105. Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, Maeda S, Adachi T, Sakimura C, et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. *Int J Surg*. 2017 Feb;38:143-8. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.09.083.

106. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, Park S, Kim M, Song DE, et al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2017 Apr;176(4):371-8. doi: 10.1530/EJE-16-0845.

107. Kyrodimos E, Chrysovergis A, Mastronikolis N, Papanastasiou G, Tsiambas E, Spyropoulou D, et al. The landscape of single nucleotide polymorphisms in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Diagn Progn*. 2023 Jan 3;3(1):26-30. doi: 10.21873/cdp.10175.

108. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer*. 2015 May 1;136(9):2187-95. doi: 10.1002/ijc.29251.

109. Landry V, Siciliani E, Henry M, Payne RJ. Health-Related Quality of Life following total thyroidectomy and lobectomy for differentiated thyroid carcinoma: a systematic review. *Curr Oncol*. 2022 Jun 21;29(7):4386-422. doi: 10.3390/currenol29070350. PMID: 35877210; PMCID: PMC9323259

110. Lang BH, WongSu SY, Grodski S, Serpell JW. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: a retrospective review. *Ann Surg*. CKH, Wong KP,

Chu KK, Shek TWH. Effect of Thyroid Remnant Volume on the Risk of Hypothyroidism After Hemithyroidectomy: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1525-1532. doi: 10.1245/s10434-016-5743-9

111. Lassalle S, Hofman V, Ilie M, Bonnetaud C, Puisségur MP, Brest P, et al. Can the microRNA signature distinguish between thyroid tumors of uncertain malignant potential and other well-differentiated tumors of the thyroid gland? *Endocr Relat Cancer*. 2011 Sep 13;18(5):579-94. doi: 10.1530/ERC-10-0283.

112. Lee CW, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):117-24. doi: 10.1245/s10434-014-3900-6.

113. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Farr CJ, Hughes D, Padua RA, et al. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res*. 1988 Aug 15;48(16):4459-63.

114. Li J, Xue LB, Gong XY, et al. Risk factors of deterioration in quality of life scores in thyroid cancer patients after thyroidectomy. *Cancer Manag Res*. 2019 Dec 19;11:10593-8. doi: 10.2147/CMAR.S235323. PMID: 31908531.

115. Li J, Zhang B, Bai Y, Liu Y, Zhang B, Jin J. Health-related quality of life analysis in differentiated thyroid carcinoma patients after thyroidectomy. *Sci Rep*. 2020 Apr 1;10(1):5765. doi: 10.1038/s41598-020-62731-3.

116. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 Apr 4;317(13):1338-48. doi: 10.1001/jama.2017.2719.

117. Limaiem F, Rehman A, Anastasopoulou C, Mazzoni T. Papillary Thyroid Carcinoma. 2023 Jan 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 30725628

118. Liu J, Zhang Z, Huang H, Xu S, Liu Y, Liu S, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy for intermediate-risk papillary thyroid carcinoma:

A single-institution matched-pair analysis. *Oral Oncol.* 2019 Mar;90:17-22. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.010.

119. Liu RT, Chen YJ, Chou FF, Li CL, Wu WL, Tsai PC, et al. No correlation between BRAFV600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Oct;63(4):461-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02367.x.

120. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol.* 2011 Apr;24 Suppl 2:S1-9. doi: 10.1038/modpathol.2010.129.

121. Lubitz CC, De Gregorio L, Fingeret AL, Economopoulos KP, Termezawi D, Hassan M, et al. Measurement and variation in estimation of quality of life effects of patients undergoing treatment for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2017 Feb;27(2):197-206. doi: 10.1089/thy.2016.0260.

122. Luddy MK, Vetter R, Shank J, Goldner W, Patel A, Kotwal A, et al. Patient reported outcome measures of health-related quality of life and asthenia after thyroidectomy. *J Surg Res.* 2021 Aug;264:394-401. doi: 10.1016/j.jss.2021.02.039.

123. Lv J, Zhu L, Wu X, Yue H, Cui X. Study on the correlation between postoperative mental flexibility, negative emotions, and quality of life in patients with thyroid cancer. *Gland Surg.* 2021 Aug;10(8):2471-6. doi: 10.21037/gs-21-424.

124. Macedo FI, Mittal VK. Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Surg Oncol.* 2015 Jun;24(2):117-22. doi: 10.1016/j.suronc.2015.04.005.

125. Maki Y, Horiuchi K, Okamoto T. Fatigue and quality of life among thyroid cancer survivors without persistent or recurrent disease. *Endocr Connect.* 2022 Feb 28;11(2):e210506. doi: 10.1530/EC-21-0506.

126. Mansour J, Sagiv D, Alon E, Talmi Y. Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2018 Jan;132(1):8-13. doi: 10.1017/S0022215117002250.

127. Mathonnet M. Lymph node dissection in non-medullary differentiated thyroid carcinoma. *Ann Chir.* 2006 Jul-Aug;131(6-7):361-8. doi: 10.1016/j.anchir.2005.10.009.
128. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014 Jan;38(1):68-79. doi: 10.1007/s00268-013-2224-1.
129. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer.* 2002 Dec;9(4):227-47. doi: 10.1677/erc.0.0090227.
130. Mazzaferri EL. What is the optimal initial treatment of low-risk papillary thyroid cancer (and why is it controversial)? *Oncology (Williston Park).* 2009 Jun;23(7):579-88.
131. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993 Mar;31(3):247-63. doi: 10.1097/00005650-199303000-00006.
132. McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet.* 2013 Mar 23;381(9871):1046-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62205-3.
133. MedCalc Software Ltd. Fisher exact probability calculator. <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php> (Version 22.016).
134. Meyer C, Anderson D, Dong Z, Riddick JB, Elrod M, Ayala M. Prediction of Thyroid Hormone Replacement Following Thyroid Lobectomy: A Long-term Retrospective Study. *OTO Open.* 2021 Feb 16;5(1):2473974X21992001. doi: 10.1177/2473974X21992001

135. Miccoli P, Bakkar S. Surgical management of papillary thyroid carcinoma: an overview. *Updates Surg.* 2017 Jun;69(2):145-50. doi: 10.1007/s13304-017-0449-5.
136. Miftari R, Topçiu V, Nura A, Haxhibeqiri V. Management of the patient with aggressive and resistant papillary thyroid Carcinoma. *Med Arch.* 2016 Jul 27;70(4):314-7. doi: 10.5455/medarh.2016.70.314-317.
137. Ming J, Liu Z, Zeng W, Maimaiti Y, Guo Y, Nie X, et al. Association between BRAF and RAS mutations, and RET rearrangements and the clinical features of papillary thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Nov 1;8(11):15155-62.
138. Mirallié E, Borel F, Tresallet C, et al. Impact of total thyroidectomy on quality of life at 6 months: the prospective ThyQoL multicentre trial. *Eur J Endocrinol.* 2020 Feb;182(2):195-205. doi: 10.1530/EJE-19-0587. PMID: 31804967.
139. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2018 Jan;28(1):23-31. doi: 10.1089/thy.2017.0227.
140. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2016 Mar;40(3):516-22. doi: 10.1007/s00268-015-3392-y.
141. Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2015 Oct;22(5):R235-52. doi: 10.1530/ERC-15-0070.
142. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer.* 2017 Feb;24(2):R13-26. doi: 10.1530/ERC-16-0432.
143. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in

papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4393-7. doi: 10.1210/jc.2003-030305.

144. Nickel B, Tan T, Cvejic E, Baade P, McLeod DSA, Pandeya N, et al. Health-related quality of life after diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer and association with type of surgical treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Mar 1;145(3):231-8. doi: 10.1001/jamaoto.2018.3870.

145. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):150-5. doi: 10.1089/thy.2015.0313.

146. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of differentiated thyroid cancer in children: focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines. *Semin Nucl Med.* 2016 Mar;46(2):147-64. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2015.10.006.

147. Park S, Jeon MJ, Song E, et al. Clinical Features of Early and Late Postoperative Hypothyroidism After Lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1317-1324. doi: 10.1210/jc.2016-3597

148. 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.

149. Paulson VA, Shivdasani P, Angell TE, Cibas ES, Krane JF, Lindeman NI, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features accounts for more than half of "carcinomas" harboring RAS Mutations. *Thyroid.* 2017 Apr;27(4):506-11. doi: 10.1089/thy.2016.0583.

150. Pezzolla A, Lattarulo S, Milella M, Barile G, Pascazio B, Ciampolillo A, et al. Incidental carcinoma in thyroid pathology: our experience and review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2010 May-Jun;81(3):165-9.

151. Powell N, Jeremiah S, Morishita M, Dudley E, Bethel J, Bogdanova T, et al. Frequency of BRAF T1796A mutation in papillary thyroid carcinoma relates to age of patient at diagnosis and not to radiation exposure. *J Pathol*. 2005 Apr;205(5):558-64. doi: 10.1002/path.1736.
152. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, Tempera SE, Fadda G, Pontecorvi A, et al. Modulating the extension of thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma pre-operatively eligible for lobectomy: reliability of ipsilateral central neck dissection. *Endocrine*. 2021 May;72(2):437-44. doi: 10.1007/s12020-020-02456-5.
153. Rogers SN, Mepani V, Jackson S, Lowe D. Health-related quality of life, fear of recurrence, and emotional distress in patients treated for thyroid cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Sep;55(7):666-73. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.09.001.
154. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Oct;24(5):332-36. doi: 10.1097/MED.0000000000000359.
155. Romei C, Elisei R. RET/PTC Translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Apr 11;3:54. doi: 10.3389/fendo.2012.00054.
156. Rosato L, Avenia N, Bernante P. et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004;28(3):271-6. doi: 10.1007/s00268-003-6903-1.
157. Roth EM, Lubitz CC, Swan JS, James BC. Patient-reported quality-of-life outcome measures in the thyroid cancer population. *Thyroid*. 2020 Oct;30(10):1414-31. doi: 10.1089/thy.2020.0038.
158. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2018 Apr;40(4):855-66. doi: 10.1002/hed.25029.

159. Sanabria A, Zafereo M, Thompson LDR, et al. Frozen section in thyroid gland follicular neoplasms: It's high time to abandon it! *Surg Oncol*. 2021 Mar;36:76-81. doi:10.1016/j.suronc.2020.12.005.
160. Sawka AM, Naeem A, Jones J, Lowe J, Segal P, Goguen J, et al. Persistent posttreatment fatigue in thyroid cancer survivors: a scoping review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):475-94. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.007.
161. Scerrino G, Melfa G, Raspanti C, Attard A, Mazzola S, Gullo R, et al. The prevalence of post-thyroidectomy chronic asthenia: a prospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Nov;402(7):1095-102. doi: 10.1007/s00423-017-1568-7.
162. Seib CD, Sosa JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):23-35. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.002.
163. Shah JP. Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015 Apr;13(4 Suppl 4):3-6.
164. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 15;94(8):683-91. doi: 10.1002/jso.20697.
165. Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP. Papillary microcarcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol*. 2007 Jun 1;95(7):532-3. doi: 10.1002/jso.20743.
166. Shaha AR. Extent of surgery for papillary thyroid carcinoma: the debate continues: comment on "surgery for papillary thyroid carcinoma". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Nov;136(11):1061-3. doi: 10.1001/archotol.136.11.1061.
167. Sheu SY, Grabellus F, Schwertheim S, Worm K, Broecker-Preuss M, Schmid KW. Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours. *Br J Cancer*. 2010 Jan 19;102(2):376-82. doi: 10.1038/sj.bjc.6605493.

168. Shi CL, Guo Y, Lyu YC, Nanding ZABYS, Gao WC, Shi TF, et al. Clinical pathological characteristics of resectable papillary thyroid microcarcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2017 May 23;39(5):361-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.05.008.
169. Song HS, Kim CJ, Lee S, Bae JS, Jung CK, Jang J. Risk factors that predict levothyroxine medication after thyroid lobectomy. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020 Oct-Dec;16(4):454-61. doi: 10.4183/aeb.2020.454.
170. Stanciu-Pop C, Pop FC, Thiry A, et al. Controversies regarding the accuracy and limitations of frozen section in thyroid pathology: an evidence-based assessment. *Rev Med Liege*. 2015 Dec;70(12):638-643. (in French).
171. Staubitz JI, Elmrich I, Musholt PB, et al. Targeted use of intraoperative frozen-section analysis lowers the frequency of completion thyroidectomy. *BJS Open*. 2021 Mar 5;5(2):zraa058. doi:10.1093/bjsopen/zraa058.
172. Su SY, Grodski S, Serpell JW. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: a retrospective review. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):991-4. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ae5426.
173. Sugg SL, Zheng L, Rosen IB, Freeman JL, Ezzat S, Asa SL. *ret/PTC-1, -2, and -3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential?* *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Sep;81(9):3360-5. doi: 10.1210/jcem.81.9.8784097.
174. Sumaily I, Assiri M, Alshareef M, et al. Hypothyroidism in hemithyroidectomy cases. *J Otolaryngol ENT Res*. 2018;10(2):101-102. doi: 10.15406/joentr.2018.10.00321
175. Suman P, Wang CH, Abadin SS, Moo-Young TA, Prinz RA, Winchester DJ. Risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A National Cancer Data Base (NCDB) study. *Surgery*. 2016 Jan;159(1):31-9. doi: 10.1016/j.surg.2015.08.032.

176. Sywak M, Pasięka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol*. 2004 Apr 1;86(1):44-54. doi: 10.1002/jso.20044.
177. Tang KT, Lee CH. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications. *J Chin Med Assoc*. 2010 Mar;73(3):113-28. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70025-3.
178. Teng D, Sui G, Liu C, Wang Y, Xia Y, Wang H. Long-term efficacy of ultrasound-guided low power microwave ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a 3-year follow-up study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Apr;144(4):771-9. doi: 10.1007/s00432-018-2607-7.
179. Thatipamala P, Noel JE, Orloff L. Quality of life after thyroidectomy for Hashimoto disease in patients with persistent symptoms. *Ear Nose Throat J*. 2022 Aug;101(7):NP299-NP304. doi: 10.1177/0145561320967332. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33090901
180. Theoharis C, Roman S, Sosa JA. The molecular diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1097/CCO.0b013e32834dcfca.
181. Tiucă RA, Tiucă OM, Pașcanu IM. The role of genetic polymorphisms in differentiated thyroid cancer: A 2023 update. *Biomedicines*. 2023 Apr 2;11(4):1075. doi: 10.3390/biomedicines11041075.
182. To J, Goldberg AS, Jones J, Zhang J, Lowe J, Ezzat S, et al. A systematic review of randomized controlled trials for management of persistent post-treatment fatigue in thyroid cancer survivors. *Thyroid*. 2015 Feb;25(2):198-210. doi: 10.1089/thy.2014.0418.
183. Trovisco V, Soares P, Preto A, De Castro IV, Lima J, Castro P, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch*. 2005 Jun;446(6):589-95. doi: 10.1007/s00428-005-1236-0.

184. Tuttle RM, Zhang L, Shaha A. A clinical framework to facilitate selection of patients with differentiated thyroid cancer for active surveillance or less aggressive initial surgical management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018 Mar;13(2):77-85. doi: 10.1080/17446651.2018.1449641.
185. Vargas-Pinto S, Romero Arenas MA. Lobectomy compared to total thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancer: A systematic review. *J Surg Res.* 2019 Oct;242:244-51. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.036.
186. Vassilopoulou-Sellin R. Low-risk papillary thyroid cancer: treatment options and patient perceptions. *Oncology (Williston Park).* 2009 Jun;23(7):589, 592. PMID: 19626824.
187. Wang SF, Zhao WH, Wang WB, Teng XD, Teng LS, Ma ZM. Clinical features and prognosis of patients with benign thyroid disease accompanied by an incidental papillary carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):707-11. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.2.707.
188. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer - recent advances and future directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Nov;14(11):670-83. doi: 10.1038/s41574-018-0080-7.
189. Wang X, Zhang C, Srivastava A, Yu W, Liu C, Wei D, et al. Risk factors that influence surgical decision-making for patients with low-risk differentiated thyroid cancer with tumor diameters of 1-4 cm. *Cancer Manag Res.* 2020 Dec 2;12:12423-8. doi: 10.2147/CMAR.S268716.
190. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine.* 2000 Dec 15;25(24):3130-9. doi: 10.1097/00007632-200012150-00008.
191. Weber T, Peth S, Hummel R. Surgery of papillary thyroid microcarcinoma. *Chirurg.* 2018 Jun;89(6):415-21. doi: 10.1007/s00104-017-0571-4.
192. Wilson M, Patel A, Goldner W, Baker J, Sayed Z, Fingeret AL. Postoperative thyroid hormone supplementation rates following thyroid lobectomy. *Am J Surg.* 2021 Apr;221(4):804-808. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.001

193. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Nov;26(11):1541-52. doi: 10.1089/thy.2016.0100.
194. Wojciechowska K, Lewinski A. BRAF mutations in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Regul*. 2006 Dec;40(4):129-38.
195. Wu Z, Han L, Li W, Wang W, Chen L, Yao Y, et al. Which is preferred for initial treatment of papillary thyroid cancer, total thyroidectomy or lobotomy? *Cancer Med*. 2021 Mar;10(5):1614-22. doi: 10.1002/cam4.3743.
196. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6373-9. doi: 10.1210/jc.2005-0987.
197. Xu S, Huang H, Wang X, Liu S, Xu Z, Liu J. Long-term outcomes of lobectomy for papillary thyroid carcinoma with high-risk features. *Br J Surg*. 2021 Apr 30;108(4):395-402. doi: 10.1093/bjs/znaa129.
198. Xu Y, Huang K, Huang P, Ke N, Zeng J, Wang L, et al. Benefits and harms of hemithyroidectomy, total or near-total thyroidectomy in 1-4 cm differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Oct;95(4):668-76. doi: 10.1111/cen.14495.
199. Yi KH, Kim, SY, Kim DH, Kim SW, Na DG, Lee YJ, et al. The Korean guideline for thyroid cancer screening. *J Korean Med Assoc*. 2015 April; 58(4):302-12.
200. Yip L, Nikiforova MN, Carty SE, Yim JH, Stang MT, Tublin MJ, et al. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. *Surgery*. 2009 Dec;146(6):1215-23. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.011.
201. Yu HW, An AR, Kang HI, et al. Does thyroidectomy impact quality of life: retrospective case-control study of post-thyroidectomy patients and matched individuals from the general population. *medicina (Kaunas)*. 2020 Nov

10;56(11):603. doi:10.3390/medicina56110603. PMID: 33182641; PMCID: PMC7697461

202. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008 Dec;144(6):1070-7; doi: 10.1016/j.surg.2008.08.034.

203. Zhao Z, Zhao Z, Ma J, Jing S. Clinical significance of ultrasonography in the diagnosis of central clearing of papillary thyroid carcinoma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 Mar;29(6):538-41.

204. Zhu W, Zhong M, Ai Z. Systematic evaluation of prophylactic neck dissection for the treatment of papillary thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Sep;43(9):883-8. doi: 10.1093/jjco/hyt087.

205. Zou M, Baitei EY, Alzahrani AS, BinHumaid FS, Alkhafaji D, Al-Rijjal RA, et al. Concomitant RAS, RET/PTC, or BRAF mutations in advanced stage of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014 Aug;24(8):1256-66. doi: 10.1089/thy.2013.0610. 10.1089/thy.2013.0610.

ДОДАТКИ

Додаток А

SF-36.

Анкета оцінки якості життя

Ця анкета містить питання щодо ваших поглядів на ваше здоров'я. Інформація, яку ви надасте, допоможе вам контролювати, як ви себе почуваєте і наскільки добре ви справляєтеся зі своїми звичайними навантаженнями. Відповідайте на кожне запитання, позначаючи вибрану відповідь, як зазначено. Якщо ви не впевнені як відповісти на питання, будь ласка, оберіть відповідь, яка більш точно відображає вашу думку.

1. Загалом, ви б оцінили свій стан здоров'я як:

Відмінно.....

1

Дуже добре

.....2

Добре.....3

Посередній4

Поганий.....5

2. Як би ви оцінили своє здоров'я в порівнянні з тим, що було рік тому?

Значно краще, ніж рік тому1

Деяко краще, ніж рік тому2

Приблизно так само, як рік тому3

Деяко гірше, ніж рік тому4

Набагато гірше, ніж рік тому5

3. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви стикаєтесь протягом свого звичайного дня. Чи обмежує ваш поточний стан здоров'я вас фізичними вправами, перерахованими нижче? Якщо так, то до якої міри?

| | Тип фізичної активності | Так, значно обмежує | Так, трохи обмежує | Ні, зовсім не обмежує |
|----|--|---------------------|--------------------|-----------------------|
| 1 | Важкі фізичні навантаження, такі як біг, важка атлетика, силові види спорту | 1 | 2 | 3 |
| 2 | Помірна фізична активність, наприклад, переміщення столу, робота з пирососом, збір грибів або ягід | 1 | 2 | 3 |
| 3 | Підіймати або носити сумку з продуктами | 1 | 2 | 3 |
| 4 | Підійматися по сходах пішки на кілька поверхів | 1 | 2 | 3 |
| 5 | Підійматися по сходах пішки на один поверх | 1 | 2 | 3 |
| 6 | Нахилитись, встати на коліна, присісти | 1 | 2 | 3 |
| 7 | Пройти відстань більше одного кілометра | 1 | 2 | 3 |
| 8 | Пройти відстань в кілька кварталів | 1 | 2 | 3 |
| 9 | Пройти на відстань в один квартал | 1 | 2 | 3 |
| 10 | Самостійно помитись, вдягнутись | 1 | 2 | 3 |

4. Чи був коли-небудь час за останні 4 тижні, що ваш фізичний стан викликав труднощі у вашій роботі або іншій нормальній повсякденній діяльності, в результаті чого:

| | | Так | Ні |
|---|---|-----|----|
| 1 | Мені довелося скоротити кількість часу, витраченого на роботу або інші справи | 1 | 2 |
| 2 | Виконав менше, ніж хотів | 1 | 2 |
| 3 | Був обмежений у виконанні будь-якого конкретного виду роботи або іншої діяльності | 1 | 2 |
| 4 | Були труднощі у виконанні моєї роботи або інших справ (наприклад, вони потребували додаткових зусиль) | 1 | 2 |

- 5.** Чи був коли-небудь за останні 4 тижні час, коли ваш емоційний стан викликав труднощі у вашій роботі або іншій нормальній повсякденній діяльності, в результаті чого:

| | | Так | Ні |
|---|---|-----|----|
| 1 | Мені довелося скоротити кількість часу, витраченого на роботу або інші справи | 1 | 2 |
| 2 | Виконав менше, ніж хотів | 1 | 2 |
| 3 | Виконав свою роботу або інші справи не так акуратно, як зазвичай | 1 | 2 |

- 6.** Наскільки ваш фізичний або емоційний стан за останні 4 тижні заважав вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами або в колективі?

Зовсім не заважав1
 Трохи.....2
 Помірно.....3
 Сильно.....4
 Дуже сильно5

- 7.** На скільки сильний фізичний біль ви відчували за останні 4 тижні?

Зовсім не відчував 1
 Дуже слабкий2
 Слабкий.....3
 Помірний.....4
 Дуже сильний5

- 8.** До якої міри біль протягом останніх 4 тижнів заважав вам виконувати свою звичайну роботу, в тому числі працювати вдома чи поза домом?

Зовсім не заважав1
 Трохи.....2
 Помірно.....3
 Сильно.....4
 Дуже сильно.....5

- 9.** Наступні питання стосуються того, як ви себе почували і яким був ваш настрій протягом останніх 4 тижнів. Будь ласка, дайте одну відповідь на кожне питання, яке найкраще відповідає вашим почуттям. Як часто протягом останніх 4:

| | | Увесь час | Більшу частину часу | Часто | Інколи | Зрідка | Жодного разу |
|---|---|-----------|---------------------|-------|--------|--------|--------------|
| 1 | Ви відчували себе бадьорим(ой)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2 | Ви дуже нервували? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3 | Ви відчували себе настільки пригніченими, що ніщо не могло підняти вам настрої? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4 | Ви відчували себе спокійно і мирно? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | Ви відчували себе повним(ою) сил і енергії? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6 | Чи відчували ви знеохочення і смуток? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7 | Ви відчували себе виснаженими(ою)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 8 | Ви відчували себе щасливим(ою)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 9 | Ви відчували втому? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

- 10.** Як часто протягом останніх 4 тижнів ваш фізичний або емоційний стан заважав вам активно спілкуватися з людьми? Наприклад, відвідати родичів, друзів і т.п.

Увесь час.....1
 Більшу частину часу2

Інколи.....3
 Зрідка.....4
 Жодного разу.....5

11. Наскільки ВІРНИМ чи НЕ ВІРНИМ здається вам кожне з наведених нижче тверджень

| | | Безумовно вірно | В основному вірно | Я не знаю | В основному вірно | Безумовно, не вірно |
|---|---|----------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 1 | Я відчуваю, що я більш схильний до хвороб, ніж інші | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2 | Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх друзів | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3 | Я очікую, що моє здоров'я погіршиться | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | Я маю відмінне здоров'я | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Дата: _____ / _____ / _____

Додаток Б**Апробація результатів дослідження**

«Вдосконалення інтраопераційної візуалізації метастатичних лімфатичних вузлів»

Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії 4-5.10.2019р

2. «Віддалені результати оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози групи низького ризику» Актуальні питання ендокринної хірургії. Київ, 1-2 жовтня 2020 р.

3. «Зміни кальцій-магнієвого обміну у хворих після тиреоїдектомії. Варіанти корекції»

Актуальні питання ендокринної хірургії. Київ, 30 вересня - 1 жовтня 2021 р.

4. «Органозберігаючі операції при папілярному раку щитоподібної залози категорії pT1N0, pT2N0. Переваги та недоліки.»

Актуальні питання ендокринної хірургії. Київ, 1-2 жовтня 2022 р.

5. «Підґрунтя для виконання органозберігаючих операцій при папілярному раку щитоподібної залози категорії низького ризику. Власні дослідження»

Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід м. Татарів 25-26 травня 2023 р.

Додаток В**Наукові праці здобувача****Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:**

1. Товкай ОА, Паламарчук ВО, Квітка ДМ, Земсков СВ, Куц ВВ. Аналіз варіантів призначення замісної гормональної терапії після органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(3):155-160. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1265>
2. Товкай ОА, ДМ, Паламарчук ВО, Белемець НІ, Земсков СВ. Діагностична ефективність інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження як інструменту для прийняття рішення про об'єм операції при папілярному раку щитоподібної залози. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(4):254-258. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1281>

Фахові видання, затверджені МОН України:

3. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Товкай ОА, Ліщинський ПО, Січінава РМ. Віддалені результати оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози групи низького ризику. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2020;4:63-9. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4>.
4. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Січінава РМ. Введення поняття якості життя в практичну медицину. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2021;1:70-75. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-70>
5. Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Смоляр ВА. Роль магнію в корекції післяопераційної гіпокальціємії. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2021;3:40-44. doi: <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-40>
6. Товкай ОА, Квітка ДМ, Паламарчук ВО, Козачук ЄС, Куц ВВ. Оцінка зміни якості життя пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози категорії «low risk» після хірургічного лікування. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2022;4:7-13. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-7>