Високодиференційований рак щитоподібної залози: сучасні аспекти персоніфікованої тактики лікування в Україні у післячорнобильському періоді

Б. Б. Гуда

Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

Highly differentiated thyroidal cancer: modern aspects of personalized tactics in the period after the Chernobyl disaster

B. B. Guda

Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Kyiv

Різке збільшення кількості хворих з папілярними карциномами (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні наприкінці минулого століття є наслідком аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), яка поділила пацієнтів із цією патологією на тих, хто народився до 1986 року, і тих, у кого датою народження є пізніші роки. Особи, яким на момент аварії було до 18 років, склали окрему групу підвищеного ризику, а карциноми, діагностовані у них, вважають потенційно радіаційно-індукованими [1]. Відповідно до міжнародних рекомендацій, які враховуються в Україні, усі пацієнти з потенційно радіаційно-індукованими ПК потребують радикального хірургічного лікування – тотальної тиреоїдектомії та наступної ад'ювантної радіоїодотерапії. Рекомендації щодо агресивного лікування ПК залишаються дійсними й до цього часу, оскільки фактом залишається те, що й через декілька десятиліть зберігається підвищений ризик виникнення потенційно радіаційно-індукованих тиреоїдних карцином [2].

Водночас тенденція до зростання кількості хворих із раком ЩЗ та ризик виникнення його в останні десятиліття існують не тільки в Україні, а й в усьому світі [3]. Це обумовлює необхідність розуміння та врахування низки чинників, які лежать в основі прийняття лікарем рішення щодо обсягу й характеру лікування кожного окремого пацієнта. І хоча відповідно до міжнародних рекомендацій раніше тотальну тиреоїдектомію виконували у всіх пацієнтів із диференційованими тиреоїдними пухлинами розміром понад 1 см, новітні дані свідчать про можливість виконання у пацієнтів із дуже низьким ризиком лобектомії [4, 5]. Навіть більше – з кінця минулого століття почали з'являтися рекомендації щодо відмови від хірургічного лікування хворих з мікроПК (пухлини менше 1 см), особливо пацієнтів у віці понад 60 років, тому що ризик виникнення несприятливих наслідків може бути вищим у тих, хто переніс операцію, ніж у тих, хто перебуває лише під наглядом [6, 7]. У результаті змінився підхід до лікування диференційованого раку ЩЗ: замість виконання тотальної тиреоїдектомії у всіх пацієнтів почали застосовувати

більш вибірковий індивідуальний підхід [8]. Вибираючи найбільш адекватний обсяг як хірургічного, так і радіоїодного лікування, лікар ставить перед собою головну мету не тільки мінімізувати ймовірність смерті пацієнта чи розвитку рецидиву, а й покращити якість його життя.

В Україні є різні біоекологічні регіони, частина яких має несприятливі щодо ризику виникнення тиреоїдних пухлин умови проживання населення (природний дефіцит йоду, селену, вітаміну D, наявність шкідливих хімічних виробництв, території, які постраждали від аварії на ЧАЕС, тощо). Існує та вивчається також інформація про інші причини виникнення раку ЩЗ, яким відводиться також суттєва роль: метаболічні та гормональні порушення, біологічні чинники (вік, етнічна приналежність, генетична схильність, стать) та ряд причин, які, окрім прямого впливу, можуть мати відношення і до розвитку хронічного аутоімунного тиреоїдиту, а зв'язок останнього з виникненням чи прогресією тиреоїдних карцином уже не викликає сумнівів [9]. Це може впливати і на рівень захворюваності, і на характер тиреоїдної патології (і не тільки потенційно радіаційно-індукованої) та повинно бути враховано при вивченні захворювання. Суттєвими є також демографічні зміни в країні, зокрема той факт, що значна частина пацієнтів, які на момент аварії були дітьми чи підлітками і входили до групи підвищеного ризику виникнення ПК, на сьогодні вже перетнула віковий рубіж, який є «класичним» для розвитку спорадичних карцином ЩЗ – 35 – 40 років [10]. Отже, з часом у структурі масиву виявлених ПК ЩЗ поряд із радіаційно-індукованими пухлинами збільшується частка спорадичних пухлин, які неможливо відрізнити від перших, попри численні спроби виявити їх морфологічні, біохімічні, молекулярно-біологічні чи інші особливості. Все це обумовлює необхідність динамічного перегляду підходів до терапії диференційованих карцином ЩЗ у пацієнтів в Україні, основою яких є визначення індивідуальних рекомендацій лікування з метою оптимізації клінічного результату та прискорення реабілітації хворих.

Карциноми ЩЗ розглядають як мультидисциплінарний об'єкт, який потребує відповідного досвіду спеціалістів із хірургії, ендокринології та ядерної медицини. Перед фахівцями України нині постало питання: як при врахуванні реалій країни щодо ризику виникнення радіаційно-індукованих ПК ЩЗ, який все ще існує, й чинної тактики лікування пацієнтів сприйняти сучасні погляди щодо менш агресивних підходів до хірургічного, а також радіоїдного лікування хворих.

Вважали, що ПК ЩЗ, які виникли в період після аварії на ЧАЕС у хворих віком до 18 років, відрізнялися за своїми клінічними характеристиками від пухлин доаварійного періоду і мали високий біологічний потенціал злоякісності [1]. Сьогодні цей факт здебільшого пояснюють тим, що загалом у дітей та підлітків захворювання, як правило, має агресивнішу клінічну картину, навіть коли немає метастазів [11, 12]. Так, за нашими даними, у дітей і підлітків, народжених як до, так і після аварії, у порівнянні з дорослими, народженими як до, так і після аварії, реєстрували нижчу частоту мікроПК і вищу частоту пухлин розміром 21 – 40 мм. У дітей частіше виявляли ПК категорії N1ab і M1, з інтра- чи екстратиреоїдною інвазією та мультифокальним характером росту. Через те серед дітей із ПК ЩЗ було більше тих, що входили до групи високого ризику, ніж серед дорослих, їм частіше, ніж дорослим, виконували дисекцію лімфатичних вузлів, а для повного одужання цим дітям було необхідно проведення більшого числа курсів радіоїодтерапії [13].

Водночас онкологічна та клінічна картини хвороби у дітей, народжених до та після аварії, були однаковими [13]. Такий самий висновок зроблено також за результатами порівняльних досліджень характеристик «радіогенних» і «спорадичних» ПК [14]. Аналіз результатів найостанніших досліджень епідеміологічних, патологічних і клінічних характеристик радіаційно-індукованого папілярного раку ЩЗ підтверджує, що він у хворих відповідного віку справді нагадує спорадичний з точки зору як клініко-патологічних особливостей, так і прогнозу. Вважають, що для таких хворих не потрібне агресивніше лікування, бо прогноз у них подібний до прогнозу у осіб, які ніколи не зазнавали опромінення [15].

Попри ці висновки, для дітей на сьогодні залишаються актуальними та чинними рекомендації щодо виконання тотальної тиреоїдектомії, дисекції уражених регіонарних лімфатичних вузлів з подальшою абляцією залишку ЩЗ і метастазів за допомогою радіоїодтерапії та позитивним прийомом тиреоїдних гормонів [16]. Важливими є не тільки точна діагностика, але й вибір тактики лікування та спостереження. З одного боку, ризик рецидиву та ураження регіонарних лімфатичних вузлів у дітей вищий, а з іншого – через тривалий термін майбутнього життя цих пацієнтів та їх схильність до негативних побічних ефектів лікування ризик тривалих ускладнень, пов'язаних з терапією, також вищий, ніж у дорослих [16, 17].

За час, що минув після аварії, серед хворих в Україні суттєво зменшилася частка осіб дитячого та підліткового ві-

ку, динамічно змінилася структура поширеності ПК з різними характеристиками. Так, кількість мікроПК збільшилась у 3 – 4 рази; від 2000 року зменшилась також частка хворих з пухлинами категорії N1ab, ПК з екстратиреоїдною інвазією, дещо пізніше – з інтратиреоїдною інвазією чи мультифокальністю. Такий характер змін позитивно відбився на збільшенні частки хворих з I стадією хвороби, кількості хворих, які входили до групи дуже низького ризику розвитку рецидиву чи групи із сприятливим прогнозом (за системою MACIS). За цей час відбулася також оптимізація підходів до лікування: збільшилась частка пацієнтів, яким виконана тотальна тиреоїдектомія і радіоїодабляція при зменшенні потреби для одужання більшої кількості курсів радіоїдного лікування. Все це сприяло суттєвому «падінню» рівня смертності серед пацієнтів з ПК ЩЗ [18, 19].

Отже, позитивні зміни у структурі захворюваності, зокрема збільшення частки хворих із дуже низьким ризиком та зменшення частки пацієнтів із високим ризиком рецидивів як у світі [8], так і в Україні [19] обумовлюють необхідність перегляду тактики лікування хворих з акцентом на точність стратифікації ризику. Такий підхід дозволяє вибрати найбільш відповідну терапію з метою оптимізації для пацієнтів онкологічного ефекту лікування.

Результати багатоцентрових досліджень свідчать, що тотальна тиреоїдектомія для лікування ПК розміром 1 – 4 см не дає клінічно значущого поліпшення показника виживання пацієнтів, специфічного для захворювання, у порівнянні з лобектомією [20]. Зважаючи на дані, наведені вище, щодо збільшення в Україні хворих із ПК з дуже низьким рівнем ризику рецидиву, рекомендацій Американської, а також Британської тиреоїдних асоціацій [4, 5], є сенс розглянути, які чинники можна і треба враховувати при вирішенні складного для клініцистів питання – визначення обсягу оперативного втручання у таких хворих.

Існує низка чинників, які свідчать на користь виконання тотальної тиреоїдектомії. Насамперед проведення радіоїоддіагностики та радіоїдного лікування можливе лише після повного видалення залози. Тотальна тиреоїдектомія забезпечує видалення ПК з мультицентричним ростом, який не завжди можна діагностувати в передопераційному періоді. За нашими даними мультифокальний ріст спостерігався у 922 (18,6%) із 4956 хворих із ПК ЩЗ. Видалення контралатеральної частки також знижує ймовірність виконання в майбутньому повторної операції на ЩЗ.

Потенційні переваги лобектомії включають зниження частоти травми поворотного гортанного нерва, яка рецидивує, та виникнення як тимчасової, так і постійної гіпокальціємії. Хоча такі ускладнення рідкі у практиці досвідчених хірургів, проте вони все ж можливі навіть у фахівців із великим досвідом [21]. Крім того, у частини хворих немає потреби корегувати після операції тиреоїдний статус за допомогою тиреоїдних гормонів. Водночас після виконання лобектомії необхідний постійний нагляд за станом залишеної частки, а у разі виникнення в ній вуз-

лових утворень, «підозрілих» щодо злоякісності, потрібно виконувати повторну операцію. Частота виконання таких операцій за даними окремих авторів може сягати 50% [22]. За нашими даними серед 409 (8,3%) пацієнтів із ПК (когорта включала 4956 хворих), яким виконана лобектомія, потреба у повторних операціях виникла у 29 (7,1%); смертність серед них становила 6,7%, тоді як смертність серед хворих із ПК, яким виконана тотальна тиреоїдектомія, становила лише 1,1% [23]. Проте термін виживання хворих, яким виконана операція резекційного типу, лише дещо менший, ніж у тих, хто переніс тотальну тиреоїдектомію [24].

Здатність стратифікувати ризики для пацієнтів на основі даних передопераційного обстеження дозволяє оцінити значення низки чинників у розв'язанні питання про обсяг операції. Для пацієнтів з пухлинами понад 4 см, з екстратиреоїдною інвазією, метастазами у лімфатичні вузли чи віддаленими (група хворих з високим ризиком рецидивів) показана ад'ювантна радіоїодтерапія. З цих причин виконання тотальної тиреоїдектомії є обов'язковим. Обтяжливими чинниками є також чоловіча стать та вік хворих понад 60 років. Як ми з'ясували, усі зазначені чинники є несприятливими щодо термінів виживання хворих [24].

Для хворих із групи низького ризику (pT1b, pT2, N0, M0) за наявності доброякісних вузлів у контралатеральній частці залози більшість хірургів також вибере тотальну тиреоїдектомію, зважаючи на складність контролю та лікування вузлів, які залишаються після лобектомії. До того ж для частини пацієнтів із групи низького ризику не втрачено актуальності проведення радіоїодного лікування, тому рекомендації щодо виконання тотальної тиреоїдектомії ще чинні. Однак перспективні дослідження показали, що результати лікування низькими дозами радіоактивного йоду і результати застосування високої дози фармапрепарату подібні [25]. Допускають, що у деяких хворих узагалі можна відмовитися від проведення радіоїодтерапії. Такий вибір ставить під сумнів необхідність виконання тотальної тиреоїдектомії у пацієнтів із групи низького ризику за відсутності доброякісних вузлів у контралатеральній частці залози.

Водночас слід зазначити, що висновок про необхідність зменшення частоти застосування радіоактивного йоду для абляції залишкової тканини залози чи тканини метастазів у пацієнтів із групи низького ризику зазнає в останній час критики [26]. Вказують, що, перед тим як стратифікувати карциноми розміром 2 – 4 см як такі, що відносяться до пухлин з низьким ризиком, і визначити, що абляція радіоактивним йодом не є необхідною, треба брати до уваги багато інших чинників. Серед них відмічають вік хворих та наявність мутацій BRAF^{V600E} чи деяких інших генів. Ілюструють ці міркування дані, отримані нами, щодо наявності залишкової тиреоїдної тканини, яку візуалізують при діагностичному скануванні навіть у хворих із ПК категорії T1aN0M0, і це ще раз свідчить про необхідність індивідуального підходу до кожного пацієнта [19].

Найбільш суперечливою щодо визначення обсягу операції є група хворих із дуже низьким рівнем ризику. Майже ніхто з цієї групи не має рецидивів, ніхто не помирає від хвороби. За нашими даними серед 174 хворих із групи дуже низького ризику (n = 1095), що перенесли лобектомію, лише у 13 при виконанні повторної операції виявлені доброякісні вузли в контралатеральній частці залози й серед них жодного злоякісного. За даними літератури у разі, коли ПК випадково виявлена при патогістологічному дослідженні тканини залози після лобектомії з приводу доброякісної патології ЩЗ, така пухлина має невеликий розмір і низький інвазійний потенціал, тому виконання повторної операції не вважається обов'язковим [27, 28].

Висновки щодо переваг тотальної тиреоїдектомії для хворих з дуже низьким рівнем ризику суперечливі, бо залишається ймовірна загроза гіпокальціємії чи травми поворотного гортанного нерва, що має величезне клінічне значення для пацієнта [8]. До таких хворих необхідний особливий збалансований персоніфікований підхід, який урахує цілу низку чинників. Так, на користь лобектомії свідчать такі дані пацієнта, як молодий вік, професійне користування голосом, можливість постійного спостереження за контралатеральною часткою залози. Чинники хвороби включають невеликий розмір пухлини без інвазії та метастазування, а клінічні чинники – низьку ймовірність ускладнень.

Проблема проведення радіоїодного лікування у пацієнтів з групи дуже низького ризику також залишається у зоні дискусійної уваги. Зважаючи на необхідність мінімізації радіоїодного навантаження на хворих, що є сучасним трендом у лікуванні пацієнтів з диференційованим раком ЩЗ, в останні роки протокол підготовки та проведення радіоїоддіагностики, радіоїодабляції та радіоїодтерапії постійно корегується з огляду на характеристики хвороби. Результати багаторічних спостережень та ретроспективного аналізу дозволили зробити висновок, що більшості пацієнтів із нерозповсюдженими формами диференційованого раку ЩЗ (категорія pT1–pT2N0M0) показана лише післяопераційна радіоїоддіагностика. У разі незначного накопичення або ненакопичення радіофармпрепарату в ділянці проєкції залози після виконання діагностичної процедури, відсутності підвищеного рівня онкомаркерів і патологічних змін при післяопераційному ультразвуковому дослідженні подальші радіологічні дослідження проводити недоцільно [19].

Водночас у третини хворих із ПК незначних розмірів, у яких доопераційне обстеження не виявило наявності метастазів, при проведенні радіоїоддіагностики може виявитися чи залишкова тканина залози, чи метастази, що вказує на потребу подальшого лікування [19]. За нашими даними серед 1509 пацієнтів із мікроПК у 339 (22,5%) після діагностичного сканування встановили наявність метастазів у лімфатичні вузли ший (N1a – 11,4%, N1b – 5,8%, N1ab – 5,3%), а у 8 (0,5%) – віддалені. За даними літератури віддалені метастази за наявності мікроПК зустрічаються у 0,4% пацієнтів, вірогідність місцевого рецидиву відмі-

чають у 2,5%, а поширеність мікрометастазів у регіонарні лімфатичні вузли – у 12 – 57% пацієнтів [5, 29, 30]. Для пацієнтів із мікроПК радіойодтерапія показана також за наявності таких чинників ризику, як мультифокальність, інфільтративний ріст пухлини, агресивні гістологічні варіанти ПК, низький ступінь диференціювання, діаметр пухлини 6 – 10 мм, наявність мутацій гена BRAF^{V600E}, десмопластичний фіброз у позапухлинній тканині, попереднє зовнішнє опромінення ший [31, 32].

Отже, в Україні повністю відмовитися від застосування абляції з використанням радіоактивного йоду у пацієнтів, які входять до групи з дуже низьким ризиком, як це рекомендують дослідники, спираючись на результати власних сучасних досліджень [8, 26, 33], наразі ще не можна. Проте після виконання «чистої» тиреоїдектомії, що є важливою умовою [34], у понад двох третин хворих із групи дуже низького ризику достатньо проведення лише радіойоддіагностики [19], що цілком збігається з висновками інших авторів [35]. У разі підвищення активності пухлини, на що вказує збільшення рівня тиреоглобуліну в крові, але без накопичення радіофармпрепарату в ділянці ший радіойодтерапію можна проводити після ретельного зважування ризиків та переваг [36]. Це ще раз доводить, що у кожного конкретного хворого необхідно визначати індивідуальний обсяг хірургічного та радіологічного навантаження.

Важливою є також проблема доцільності виконання дисекції лімфатичних вузлів ший. Вважають, що для зменшення ризику виникнення місцевого рецидиву необхідно виконання дисекції лімфатичних вузлів у тих відсіках, у яких метастази виявлені до операції чи інтраопераційно: виконання серединної дисекції при наявності метастазів навіть в одному лімфатичному вузлі центрального відсіку чи радикальної бокової дисекції ший, доповненої серединною дисекцією, у разі виявлення метастазів у лімфатичних вузлах яремних колекторів [37]. Дисекція є обов'язковою у пацієнтів з пухлинами розміром понад 20 мм, мультифокальними, з некласичним варіантом ПК чи за наявності мутації гена BRAF [38]. Хоча важливість дисекції лімфатичних вузлів центрального відсіку з профілактичними намірами залишається нез'ясованою, вважають, що висока ймовірність існування метастазів є суттєвим аргументом для розширення хірургічної процедури [37]. За наявності мікроПК профілактичну дисекцію лімфатичних вузлів центрального відсіку рекомендують виконувати у чоловіків з пухлиною розміром понад 6 мм, віком молодше 45 років, екстратиреоїдною інвазією чи з двосторонньою ПК [39].

З іншого боку, основними аргументами проти профілактичної дисекції є відсутність доказів щодо кращого результату у пацієнтів, яким ця процедура була виконана, та більша частота ускладнень внаслідок більш широкого втручання [40]. Зважаючи на суперечливість висновків, вибір хірурга щодо необхідності виконання дисекції повинен базуватися на індивідуальних характеристиках хвороби пацієнта.

Щодо фолікулярних карцином (ФК) ЩЗ сучасні міжнародні рекомендації більш консервативні. В Україні суттєвих закономірностей у динаміці збільшення числа хворих із ФК у післяаварійному періоді не зазначено [18]. За час, що минув після аварії, не змінювався розподіл ФК різного розміру, тих, що метастазують, інвазійних, проте зросла частка хворих із III стадією хвороби й тих, які за кількістю балів системи MACIS мали найгірший прогноз, що можна пов'язати із збільшенням віку хворих упродовж післяаварійного терміну спостереження.

Поширеність ФК з агресивними гістологічними характеристиками (інвазійність, метастазування) нижча, ніж відповідних ПК, але такі показники, як поширеність ФК великого розміру, частка хворих із ФК старшого віку, а також частка хворих із групи низького ризику, вищі, ніж відповідні показники ПК. Це, а також гістологічний тип карциноми, яку вважають агресивнішою за ПК, є причинами тяжчого перебігу хвороби, гіршого прогнозу, меншого терміну виживання та вищої смертності у пацієнтів саме із ФК [18, 41].

У більшості пацієнтів із ФК рекомендують виконувати саме тиреоїдектомію та дисекцію лімфатичних вузлів, виявлених до чи під час операції. Мініінвазійна ФК не потребує іншого хірургічного втручання, окрім як тиреоїдектомії. Підвищення майже вдвічі у післяаварійний період відсотка хворих, яким виконана тотальна тиреоїдектомія, сприяло зниженню рівня смертності серед пацієнтів цієї групи [18]. Водночас якщо застосування радіойодтерапії збільшує термін виживання пацієнтів із ПК, то для хворих з ФК її позитивний ефект менш виражений [41].

За неможливості постановки точного діагнозу на етапі тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (фолікулярна неоплазія) часто виникає необхідність виконання повторного хірургічного втручання. Проблема «дооперування» хворих із ФК є предметом широкої дискусії, проте, приймаючи рішення про виконання такої операції, необхідно враховувати індивідуальні ризики можливих ускладнень [40, 42, 43].

Слід зазначити, що для пацієнтів дитячого віку з онкологічно необтяжливими ФК також рекомендують виконання лобектомії, але у разі збільшення рівня тиреоглобуліну у прооперованих пацієнтів виконують остаточну тиреоїдектомію. За наявності метастазів, екстратиреоїдною інвазією й розмірі ФК понад 4 см оперативна тактика подібна до оперативної тактики у дорослих – тотальна тиреоїдектомія та радіойодтерапія [44].

Вимоги до сучасної хірургії полягають не тільки в адекватності обсягу хірургічного втручання, а й у мінімізації наслідків радикального лікування й прискоренні процесу одужання й реабілітації пацієнтів. Розглядають можливість оперативного лікування із доступів довжиною 2,5 – 3,5 см на передній поверхні ший в залежності від її окружності у порівнянні із стандартним доступом за Кохером, коли виконують розтин шкіри довжиною 5 – 8 см. Наші здобутки підтверджують, що із мінідоступу можна з успіхом виконати екстрафасціальну тиреоїдектомію, дисекцію лімфатичних вузлів центрального відсіку та ревізію

інших груп колекторів лімфатичного відтоку. Така довжина розтину обумовлює не тільки косметичний, а й психологічний комфорт для пацієнтів усіх вікових категорій та прискорює процес їх одужання [45].

Підсумовуючи, слід зазначити, що зміни, які відбуваються у період після аварії на ЧАЕС щодо поширеності карцином із різними клініко-онкологічними характеристиками, обумовлюють впровадження необхідних змін у тактику лікування хворих з диференційованим раком ЩЗ. При цьому для персоніфікованого підходу до вибору терапії необхідно враховувати низку біологічних, гістологічних, морфологічних, онкологічних та клінічних чинників, а також можливість існування факту опромінення пацієнтів (вік на момент аварії, проживання на території, що постраждали внаслідок аварії, тощо), тобто оцінити ступінь ризику та прогноз для кожного пацієнта. Персоніфікований підхід уможливує визначення для певної частини хворих більш консервативного підходу до лікування з метою їх захисту від побічних ефектів при збереженні відмінних онкологічних результатів.

Підтвердження

Фінансування. Власні кошти автора.

Конфлікт інтересів. Автор цього дослідження, заявив, що у нього немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

References

- Tronko M, Bogdanova T, Komissarenko I, Epstein O, Oliynyk V, Kovalenko A, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident. *Cancer*. 1999;86(1):149–56. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990701)86:1<149::aid-cnrcr21>3.0.co;2-a.
- Gerasimov G, Figge D. Chernobyl: twenty years later. *Klin Eksperim Tiroideologija* 2006; 2(2):5–14. doi: 10.14341/ket2006225–14 [In Russian].
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
- Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, 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;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans R, Gerrard B, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2014;81(Suppl):1–122. doi: 10.1111/cen.12515.
- Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, Oda H, Yamamoto M, Sasai H, et al. Trends in the implementation of active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinomas at Kuma Hospital: Gradual increase and heterogeneity in the acceptance of this new management option. *Thyroid*. 2018;28(4):488–95. doi: 10.1089/thy.2017.0448.
- Navarra G, Zanghi G-N, Freni F, Galletti B, Galletti F, Pagano G, et al. Treatment decision making in papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocr Surg*. 2018;18(2):110–20. doi: 10.16956/jes.2018.18.2.110.
- Asimakopoulou P, Nixon I. Surgical management of primary thyroid tumours. *EJSO*. 2018;44(3):321–6. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.015.
- Myshunina T, Tronko M. Possible Mechanisms underlying association between thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. *Inter J Physiol Pathophysiol*. 2018;9(4):363–75. doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v9.i4.90.
- Rosai J. Thyroid gland. In: Rosai J (editor). *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 10th ed. Edinburgh: Elsevier;2011.487–564.
- Zirilli G, Cannavò L, Vermiglio F, Violi M, Luca F, Wasniewska M. Differentiated thyroid carcinoma presentation may be more aggressive in children and adolescents than in young adults. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):13. doi: 10.1186/s13052-018-0455-3.
- Hampson S, Stephens D, Wasserman J. Young age is associated with increased rates of residual and recurrent paediatric differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(2):212–8. doi: 10.1111/cen.13720.
- Guda B, Kovalenko A. Clinico-morphological characteristic of papillary thyroidal carcinomas in patients, born before and after of the Chernobyl AES disaster. *Klin khir*. 2019;86(4):29–33. [In Ukrainian]. doi: 10.26779/2522-1396.2019.04.29.
- Bogdanova T, Saenko V, Brenner A, Zurnadzy L, Rogounovitch T, Ilya A, et al. Comparative histopathologic analysis of “radiogenic” and “sporadic” papillary thyroid carcinoma: Patients born before and after the Chernobyl accident. *Thyroid*. 2018;28(7):880–90. doi: 10.1089/thy.2017.0594.
- Bresciani L, Orlandi E, Piazza C. Radiation-induced papillary thyroid cancer: is it a distinct clinical entity? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;27(2):117–22. doi: 10.1097/MOO.0000000000000522.
- Eman M, Mahnaz K, Reza V. Thyroid cancer in children and adolescents. In: Hojjat Ahmadzadehfar (editor). *Thyroid cancer – Advances in diagnosis and therapy*. Croatia;2016.247–66. doi: 10.5772/61889.
- Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents systematic review of the literature. *J Thyroid Res*. 2011;845362. doi: 10.4061/2011/845362.
- Guda B. Well differentiated thyroid cancer: molecular biological and clinical aspects, optimization of surgical management and post-operative patients' rehabilitation. *DSci(Med) [thesis]*. Kyiv: IEM;2019.40 p. [In Ukrainian].
- Guda B, Gulevaty S, Tronko M. Modern approaches for the determination of radioiodine-diagnoses and radioiodine-therapy in a patient with promoted of thyroid papillary carcinoma. *Endokrynologia*. 2019;24(2):109–15. [In Ukrainian]. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.109.
- Gartland R, Lubitz C. Impact of extent of surgery on tumor recurrence and survival for papillary thyroid cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2520–5. doi: 10.1245/s10434-018-6550-2.
- 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;21(12):3844–52. doi: 10.1245/s10434-014-3846-8.
- Nixon I, Ganly I, Patel S, Palmer F, Whitcher M, Tuttle R, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012;151(4):571–9. doi: 10.1016/j.surg.2011.08.016.
- Guda B, Kovalenko A, Bolgov M, Ostafychuk M. Results of surgical treatment of patients, suffering differentiated thyroidal cancer in surgical clinic through 20 years. *Klin khir*. 2019;86(7):57–62. [In Ukrainian]. doi: 10.26779/2522-1396.2019.07.57.
- Guda B, Kovalenko A, Bolgov M, Taraschenko Y, Mykhailenko N. Main prognostic factors for well differentiated thyroid cancer: Analysis of combined patients treatment. Results during 20 years after surgery. *J Thyroid Disord Therap*. 2018;7(1):1–6. doi: 10.4172/2167-7948.1000228.
- Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674–85. doi: 10.1056/NEJMoa1109589.
- Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000R*. 2018;7:86. doi: 10.12688/f1000research.12811.1.
- Smith J, Chen X, Schneider D, Broome J, Sippel R, Chen H, et al. Cancer after thyroidectomy: a multi-institutional experience with 1,523 patients. *J Am Coll Surg*. 2013;216(4):571–7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.022.
- Torfs A, Laureyns G, Lemkens P. Outpatient hemithyroidectomy: safety and feasibility. *B Ent*. 2012;8(4):279–83. doi: 10.1016/j.anorl.2017.02.001.

29. Gallicchio R, Giacomobono S, Capacchione D, Nardelli A, Barbato F, Nappi A, et al. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with iodine-131 ablation? *Endocrine*. 2013;44:426–33. doi: 10.1007/s12020-013-9935-9.
30. Avram A, Fig L, Frey K, Gross M, Wong K. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: What is the impact on staging? *J. Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1163–71. doi: 10.1210/jc.2012-3630.
31. Armin M, Edge, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington M, et al. *AJCC cancer staging manual*, 8th ed. USA, New York: Springer; 2017.983 p. ISBN 978-3-319-40617-6.
32. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 21,329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2834–43. doi: 10.1210/jc.2013-2118.
33. Sawka A, Ghai S, Tomlinson G, Rotstein L, Gilbert R, Gullane P, et al. A protocol for a Canadian prospective observational study of decision-making on active surveillance or surgery for low-risk papillary thyroid cancer. *BMJ Open*. 2018;8:e020298. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020298.
34. Kim H, Kim T, Choe J, Kim J, Kim J, Kim Y, et al. Surgeon volume and prognosis of patients with advanced papillary thyroid cancer and lateral nodal metastasis. *Br J Surg*. 2018;105(3):270–8. doi: 10.1002/bjs.10655.
35. Christakis I, Dimas S, Kafetzis I, Roukounakis N. Risk stratification of 282 differentiated thyroid cancers found incidentally in 1369 total thyroidectomies according to the 2015 ATA guidelines; implications for management and treatment. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(5):357–65. doi: 10.1308/rcsann.2018.0017.
36. Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg F, Luster M. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Version 4. *Nuklearmedizin* 2016;55:77–89. PMID: 27350004.
37. Enyioha C, Roman S, Sosa J. Central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer: a population level analysis of 14,257 cases. *Am J Surg*. 2013;205(6):655–61. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.06.012.
38. Kökoğlu K, Çağlı S, Canöz Ö, Yüce I, Avcı D. The effect of clinical and pathological characteristics on central neck metastasis in early stage papillary thyroid carcinomas. *KBB Uygulamaları* 2019;7(1):12–8. doi: 10.5606/kbbu.2019.42650.
39. Zheng X, Peng C, Gao M, Zhi J, Hou X, Zhao J, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):121–30. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0125.
40. Dralle H, Musholt T, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):347–75. doi: 10.1007/s00423-013-1057-6.
41. Guda B. Survival of patients with thyroid papillary and follicular carcinoma: Similarity and difference of prognostic factors (cohort retrospective study). *ScienceRise: Medical Science*. 2019;(4):15–23. doi: 10.15587/2519-4798.2019.174444.
42. Chukudebelu O, Dias A, Timon C. Changing trends in thyroidectomy. *Ir Med J*. 2012;105(6):167–79. PMID: 22973651.
43. Yu W, Song Y, Zang N. Completion lobectomy and central compartment dissection in low-risk patients who had undergone less extensive surgery. *Oncol Lett*. 2013;5(3):743–8. doi: 10.3892/ol.2012.1100.
44. Spinelli C, Rallo L, Morganti R, Mazzotti V, Inserra A, Cecchetto G, et al. Surgical management of follicular thyroid carcinoma in children and adolescents: A study of 30 cases. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):521–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.05.017.
45. Guda B, Taraschenko Yu, Kovalenko A. Possibilities of radical treatment of thyroid papillary carcinoma by minimal invasive surgery. *Hospital Surgery. Journal named after L. Ya. Kovalchuk*. 2019;(2):22–7. In Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.2.10414>.

Надійшла 24.12.2019