

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

**Магістерська робота
за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»**

**на тему: ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНОЇ БУДОВИ ПАПІЛЯРНОГО
РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Виконав: студент 2 курсу, групи 4-24-089

4 медичного факультету,

224 «Технології медичної діагностики та
лікування»

Бойко Степан Павлович

Керівник:

д.мед.н. проф. Березнякова М. Є.

Рецензент:

д.мед.н. проф. Тюпка Т. І.

Харків 2026

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Історія розвитку дослідження онкологічних захворювань.....	7
1.2. Канцерогенез.....	8
1.3. Етіологія раку щитовидної залози.....	16
1.4. Епідеміологія.....	17
1.5. Клінічні ознаки раку щитовидної залози.....	19
1.6. Класифікація раку щитовидної залози.....	20
1.7. Значення щитовидної залози в організмі людини.....	23
1.8. Гістологічна будова нормальної щитовидної залози.....	25
1.9. Паморфологічні особливості папілярного раку щитовидної залози.....	28
РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ.....	33
2.1. Матеріали і методи дослідження.....	33
2.2. Біопсія.....	36
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	42
ВИСНОВКИ.....	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	53
ДОДАТКИ.....	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БДУ – без додаткового уточнення

ПРЩЗ – папілярний рак щитовидної залози

T3 – трийодтиронін

T4 – тетраiodтиронін

ТАПБ – тонкоіолкова аспіраційна пункційна біопсія

ТТГ – тиреотропний гормон

ЩЗ – щитовидна залоза

ВСТУП

Людство постійно бореться з різними захворюваннями. Те, що кілька років тому, здавалося неможливим, сьогодні отримує реальне втілення в життя. Величезні досягнення медицини, технічний прогрес, фармакологічні дослідження допомагають у боротьбі з тяжкими захворюваннями. Однак, несприятлива екологічна ситуація в Україні часто стає причиною багатьох хвороб, перед якими медицина безсила. Сьогодні людині найбільше загрожують хвороби, що зустрічаються незалежно від вікових, статевих чи соціальних приналежностей і однієї з таких хвороб є рак.

Лауреат Пулітцерської премії Сіддгартха Мукерджі назвав рак «королем усіх хвороб». Така оцінка значення раку для людства в устах відомих людей безумовно є правильною, оскільки злоякісні захворювання були є, і, мабуть, ще довго будуть найактуальнішою проблемою як для лікарів, так і пацієнтів.

Незважаючи на те, що в останні 10-15 років клінічна онкологія здійснила ряд значних проривів в розумінні природи раку, а також впровадження методів ранньої діагностики та ефективності лікування злоякісних пухлин поширеність раку в сучасному світі зростає. Згідно з дослідженнями американських онкологів в останні десять років у всьому світі було зареєстровано на 20% більше випадків захворювання на рак, ніж в попередньому тисячолітті. Онкологічними захворюваннями сьогодні страждають більше людей, ніж на СНІД і туберкульоз.

Саме в останні десятиліття спостерігається зростання інтересу до онкологічних захворювань, що знаходить своє відображення у численних конференціях, симпозіумах вчених та в науковій літературі в Україні та за її межами. Такі заходи дають можливість знайомитися з найсучаснішими методами діагностики та лікування злоякісних пухлин, поширюють добру практику обміну досвідом та ставлять проблеми лікування людей з онкологічними захворюваннями на якісно новий рівень. Це ще раз підкреслює те, що запропонована тема є надзвичайно важливою та актуальною на

сучасному етапі розвитку медицини, біології, хімії та інших дотичних дисциплін. Завдяки комплексному дослідженню різного роду злоякісних пухлин та причин їх появи медицина зможе в недалекому майбутньому подолати одну з найважчих хвороб, якою без сумніву є рак.

Особливу увагу на себе звертає рак щитовидної залози, який вважається найбільш поширеною пухлиною органів ендокринної системи. Захворюваність у світі раком щитовидної залози з кожним роком зростає і залежить від географічного району, віку і статті пацієнтів. Щорічно в Україні реєструють близько 3-ох тисяч нових випадків раку ЩЗ, серед яких найчастіше хворіють жінки. [4, 20]

Мета дослідження: дослідити гістологічну будову папілярної форми раку щитовидної залози у пацієнтів молодого віку шляхом ТАПБ діагностики з подальшим аналізом її морфологічних особливостей.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту раку щитовидної залози в загальній структурі хірургічної патології ЩЗ в клініці Інституту проблеми ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України за період 2019 – 2025 років.
2. Визначити частоту захворювання на РЩЗ у молодих чоловіків і жінок віком 18 – 30 років за період 2019 – 2025 років, які отримали хірургічне лікування в клініці ІПЕП ім. В. Я. Данилевського НАМН України.
3. Розглянути патоморфологічні особливості папілярної форми раку щитовидної залози у пацієнтів на ранніх стадіях .
4. Визначити найбільш поширену гістологічну форму ПРЩЗ за допомогою макро- і мікроскопічних досліджень.

Об'єкт дослідження: біопсійний матеріал, отриманий при тонкоголковій аспіраційній пункційній біопсії вузлів щитовидної залози і архівні гістологічні препарати клініки Інституту проблеми ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України за період 2019 – 2025 років.

Предмет дослідження: патоморфологічні варіанти папілярного раку щитовидної залози.

Методи дослідження: гістологічне і статистичне дослідження.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Історія розвитку дослідження онкологічних захворювань

Злоякісні новоутворення є одними з найпоширеніших патологічних процесів у природі. Незважаючи на те, що про розповсюдження та історичну глибину виникнення новоутворень відомо з давніх часів, онкологія (від грецького *onkos* – наріст, пухлина) – наука про пухлини, механізми їх виникнення, розповсюдження, попередження, діагностику, лікування та реабілітацію – є відносно молодого. [26]

Перші згадки про пухлини зустрічаються в папірусах Стародавнього Єгипту, манускриптах Індії, Китаю, датованих задовго до нашої ери. У папірусі Еберса (3730 – 3710 рр. до н. е.) особливий розділ присвячено пухлинам та їх лікуванню. Згідно з документом використовувалися різні методи лікування залежно від розповсюдженості та характеру пухлини: за наявності пухлин внутрішніх органів застосовували різні напої; у разі новоутворень на зовнішніх частинах тіла використовували припікання або видалення пухлин за допомогою ножа. У пам'ятках китайської медицини можна знайти не лише класифікацію пухлин (прості, золотушні, постійні), але й припущення щодо їх виникнення (унаслідок травми, термічного впливу, вживання певних речовин). В одній з давньоіндійських пам'яток є розповідь Сушрута (близько 1500 р. до н.е.) про деякі пухлини та доцільність їх видалення шляхом вирізання. Найбільш повний опис пухлин та їх класифікацію дав Гіппократ (460 – 377 рр. до н. е.). Саме він через зовнішню схожість пухлини і щупальців рака запропонував термін «рак». Пухлини, що за консистенцією та зовнішніми ознаками нагадували м'ясо риби, були класифіковані як саркоми. Імовірною причиною розвитку пухлин Гіппократ вважав «чорну жовч», ступінь злоякісності пов'язував зі ступенем згущення жовчі. Відомості про пухлини і спроби їх лікування можна знайти у трактатах Цельса (30 р. до н. е. – 38 рр. н. е.), який уперше описав метастази раку молочної залози в регіональні лімфатичні вузли. Гален (131 – 201 рр. н. е.) вказував на частий розвиток

новоутворень на відкритих частинах тіла – шкірі, губах. Крім того, він описав рак молочної залози, матки і прямої кишки та запропонував застосовувати препарати свинцю для лікування відкритих виразок. У візантійський період великий учений Абу Алі ібн Сіна (Авіценна) створив видатну працю «Канон медицини», якою більше 600 років користувалися лікарі всього світу. Значне місце в цьому та інших трактатах ібн Сіни відводилося лікуванню злоякісних пухлин. [38]

1.2. Канцерогенез

Вивчення етіології хвороб займає важливе місце як в медичній науці взагалі, так і в онкології зокрема. Виявлення етіологічних факторів пухлин людини є необхідною передумовою для їхньої адекватної та ефективної профілактики, яка повинна будуватися на науково обґрунтованій системі аргументів про етіологію пухлин людини. Досвід вивчення етіології пухлини показує, що фактори виникнення захворювання не завжди призводять до раку. [14, 29]

Канцерогенез – багатоступеневий процес накопичення мутацій та інших генетичних змін, які призводять до порушень регуляції клітинного циклу, апоптозу, дифференціровки, морфогенетичних реакцій клітини, а також, ймовірно, до неефективного функціонування факторів специфічного і неспецифічного протипухлинного імунітету. [19, 46]

Розрізняють три основні фази канцерогенезу: ініціацію, промоцію та прогресію, які послідовно переходять одна в іншу.

1. Ініціація пухлини – початкова стадія канцерогенезу, внаслідок якої клітина отримує властивості злоякісної пухлини: імортальність, втрату здатності до диференціювання. Це швидкі, незворотні, спадкові зміни генотипу нормальної соматичної клітини, що відбувається при дії нелетальної дози канцерогену (ініціатора). Канцероген не є специфічним мутагеном, тобто взаємодіє з ДНК різних генів, але тільки активація онкогенів та/або інактивація генів-супресорів можуть ініціювати подальше перетворення нормальної клітини у пухлину. Слід зазначити, що не всі мутації призводять до ініціації, так як пошкодженні ДНК можуть бути відновлені. Але в той же час одноразовий

вплив канцерогену може запустити канцерогенез. В результаті ініціації з'являється трансформована клітина із спадково закріпленими властивостями, що відрізняють її від нормальної за рядом ознак, а саме за соціальною поведінкою та біохімічними властивостями. Соціальна поведінка клітини – це взаємовідношення клітини з матриксом, на якому вона росте, та з іншими клітинами. Особливості соціальної поведінки трансформованих клітин пов'язані з порушенням їх морфології та руху. Трансформовані клітини можуть продукувати фактори росту, які стимулюють їх власне розмноження. В трансформованих клітинах посилюються транспорт цукрів, анаеробний гліколіз, змінюється склад поверхневих глікопротеїдів та ліпідів. Важливою властивістю таких клітин є їх безсмертя. Але трансформовані клітини залишаються не активними до проліферації, вони не проявляють такі ознаки злоякісності як інвазійний ріст та метастазування. Для виникнення саме злоякісної клітини необхідні додаткові стимули (промотори), що і відбувається у наступній стадії канцерогенезу. Вважається, що на етапі ініціації процес може зупинитись і далі не розвиватись. [33; 42]

2. Промоція пухлини – стимуляція проліферації ініційованих (трансформованих) клітин та закріплення існуючих мутацій в наступних поколіннях. Між іншим, за рахунок того, що розмноження клітин відбувається швидко, вірогідність пошкодження генів різко збільшується, тому створена популяція клітин може швидко накопичувати велику кількість нових мутацій, з яких виникають свої злоякісні варіанти. Фактори та речовини, що стимулюють розмноження ініційованих клітин, називають промоторами або мітогенами. Більшість промоторів мають слабкі канцерогенні властивості або взагалі їх не проявляють. В якості промоторів можуть виступати як екзогенні (лікарські препарати та інші) так і ендогенні сполуки (гормони, жовчні кислоти тощо). Промоторами у високих дозах та при тривалому впливу можуть діяти як ініціатори. Ефект канцерогенів-мутагенів називають ініціюючий, а промоторів – активуючий. Ініціюючий ефект незворотній та пов'язаний з мутаціями ДНК. Активуючий ефект зворотній. На відміну від

ініціації при припиненні дії промотора можливий зворотній зв'язок розвитку канцерогенезу. Для появи пухлини необхідна довготривала та безперервна дія промоторів в певній послідовності: спочатку ініціюючих факторів, потім вже промоторів. Якщо промотор діє до ініціації або, коли пауза між дією ініціатора та промотора велика, пухлина не виникає. Кінцевим результатом стадії промоції є завершення процесу малігнізації та набуття клітиною основних ознак злоякісного фенотипу та формування первинного пухлинного вузла. Вважають, що на цьому етапі пухлина не спроможна до інфільтрації та метастазуванню. [42]

3. Прогресія пухлини – виникнення додаткових змін у структурі генома, що призводять до появи пухлини, яку ми виявляємо морфологічно, та, яка має властивості інвазійного росту та метастазування. Вчення про прогресії пухлин сформував I Foulds. Він показав, що по ходу росту неопластичні клітини з одного боку стають автономними від організму, з іншого – знаходяться під постійним тиском різних факторів відбору, тобто еволюціонують подібно одноклітинному організму. Як наслідок, всі наступні субклони відрізняються від первинного клону по морфофункціональним ознакам, в перш за все, за адаптивними властивостями. Крім того нові субклони конкурують між собою. Процес виникнення та розвиток структурно функціональних відмінностей в ході поділу клону на субклони називається дивергенцією пухлинних клітин. Час формування таких мутантних субклонів для різних пухлин різних. Таким чином, якщо на початку прогресії кажуть про моноклональність (розвиток пухлини з одного клону/клітини), то на пізніх стадіях прогресії відмічають поліклональність (розвиток пухлини з декількох різних субклонів). Саме тому, на час клінічного виявлення пухлини, вона буде гетерогенною не лише за гістологічною будовою, але і за своїми властивостями. Злоякісні клітини однієї пухлини відрізняються за метастатичним потенціалом, радіорезистентністю, чутливістю до протипухлинних препаратів тощо. Відповідно прогресія визначає не тільки перебіг, але є прогнозом захворювання. [33; 42]

Теорії канцерогенезу:

1. Теорія ембріональних зародків (Конгейм, 1882). За цією теорією злоякісна пухлина – це результат ембріонального дизембріогенезу. В процесі нормального ембріогенезу від якоїсь тканини, що розвивається, може відщепитись фрагмент. Якщо він не зіллється з цією тканиною, в подальшому існує небезпека того, що він стане осередком розвитку пухлини. [15]
2. Теорія хронічного подразнення (Вірхов, 1885), згідно з якою тривале подразнення і хронічна травма призводить до виникнення пухлини. [23, 12]
3. Теорія трансплацентраного канцерогенезу. За цією теорією індукція пухлин у нащадків відбувається внаслідок дії канцерогенних факторів на їх мам у період вагітності. Ця теорія повністю знайшла своє підтвердження в сучасних дослідженнях. Відомо 60 сполук, серед яких пестициди, табак, лікарські препарати, що викликають трансплацентарний канцерогенний ефект. В США в 70-х роках було зареєстровано більше 500 випадків раку піхви у дівчат (15-20 років), матері, яких під час вагітності приймали синтетичні естрогени (стильбестрол, диетилстильбестрол). [34, 61]
4. Теорія хімічного канцерогенезу, згідно з якою тривала дія хімічних речовин призводить до утворення пухлини. Відомо майже 2000 хімічних речовин, які можуть бути канцерогенними. Серед них поліциклічні ароматичні вуглеводні і гетероциклічні сполуки (бензопірен в складі сажі, нікотину і інших продуктів неповного окислення і згоряння), ароматичні аміносполуки, ароматичні азосполуки, нітрозосполуки, нітраміни, метали, металоїдні і неорганічні солі (миш'як, азбест), деякі лікарські засоби (фенацетин, фенобарбітал, імунодепресанти, протипухлинні хіміопрепарати), природні канцерогени (афлосин грибка *Aspergillus flavus*). [24, 21; 35, 25]

5. Теорія фізичного канцерогенезу, згідно з цією теорією фізичні дії на тканини призводять до розвитку пухлини. До них відносять:

- різні види іонізуючої радіації (ренгенівські, γ -промені, елементарні частинки атома – протони, нейтрони, α -, β -частинки і ін.);
- ультрафіолетове випромінювання;
- інсоляція;
- механічні травми тканин. [20, 25]

6. Вірусна теорія канцерогенезу – це складний процес утворення пухлини, який оснований на взаємодії геномів клітини і онкогенного вірусу.

Онкогенні віруси людини:

❖ ДНК-віруси:

- вірус Епштейна-Барр викликає злоякісну лімфому Беркїтта;
- вірус простого герпесу – хворобу Годжкіна;
- вірус генітального герпесу – рак шийки матки і слизових оболонок;
- вірус папіломи людини – папілому шкіри, кандиломи, рак шийки матки;
- вірус гепатиту (гепаднавірус HBV) – гепатоцелюлярний рак.

❖ РНК-віруси:

- вірус Т-клітинного лейкозу людини (HTLV) і вірус імунодефіциту людини (HIV) викликають Т-клітинний лейкоз людини, саркому Капоші, злоякісні лімфоми.

А також важливо відмітити роль мікробних агентів в канцерогенезі, а особливо бактерії *Helicobacter pylori*. Епідемологічні дослідження підтверджують

збільшення частоти випадків раку шлунка, який асоційований з бактерією *Helicobacter pylori*. [6]

7. Інфекційно-паразитарна теорія розвитку пухлин. Ця теорія виникла у зв'язку із знаходженням у цитоплазмі ракових клітин утворень, подібних до бактерій чи паразитів або ж справжніх бактерій та паразитів. Зокрема, існує теорія, що у деяких випадках виникнення раку причиною є найпростіший мікроорганізм трихомонада. [18]
8. Теорія спадкових ракових захворювань. Спадковий фактор виникнення злоякісних новоутворень не означає, що рак успадковується із покоління в покоління, а успадковується схильність тканин до розвитку пухлини при певних умовах. Ця схильність появляється внаслідок виникнення в тканинах «соматичних клітин», які можуть бути дуже різноманітними і включають, як генні, так і хромосомні зміни. В даний час виявлено понад 100 транслокацій, які типові для клітин лейкозів і лімфом, а також десятки транслокацій і делецій для клітин солідних новоутворень людини. [8, 6; 22, 49]

Сучасне уявлення про канцерогенез пов'язується з можливістю різноманітних канцерогенних агентів викликати такі пошкодження генома клітин, які пошкоджуються активацією клітинних онкогенів чи інактивацією антионкогенів. Зв'язок канцерогенезу з даними генами клітин не випадковий, оскільки саме ці гени можуть запускати ділення клітин, приймати участь в контролі їх проліферації і диференціації.

1976р. Stechlen і співавтори у птахів, а в 1978 р. Spector і співавтори у ссавців виявили ділянку ДНК, гомологічний вірусний онкоген. В активному стані такі ділянки отримали назву клітинних онкогенів, а в неактивному – протоонкогенів. Протоонкогени – це нормальні гени клітин. В зрілих тканинах вони, як правило, неактивні. Активація протоонкогенів і перетворення їх в клітинні онкогени відбувається при пухлинному рості, а також в процесі ембріогенезу. Деякі із клітинних онкогенів активуються також при

проліферації і диференціації клітин у вогнищах репаративної регенерації. Клітинні онкогени кодують синтез білків, які називаються онкобілками або онкопротеїнами. Слід відмітити, що все відоме в наш час онкобілки приймають участь в передачі мітогенетичних сигналів від клітинної мембрани до ядра до визначених генів клітин. Це означає, що більшість факторів росту і інших цитокінів в тій або іншій ступені можуть взаємодіяти з онкобілками. [48]

За функціональною активністю і структурною подібністю з елементами сигнального мітогенетичного ланцюга всі онкобілки можуть бути поділені на наступні групи:

- онкобілки – гомологи факторів росту (c-sis, int-r, k-fgt і ін.);
- онкобілки – гомологи рецепторів до фактору росту (c-erbB, c-erbA і ін.);
- онкобілки, які пов'язані з роботою рецепторів – аналоги G-білка (c-ras) і протеїнкіназні білки (c-src, c-fps, c-fes, c-abl, c-met);
- онкобілки, які представляють ростові сигнали на ДНК (c-fos, c-jun, c-myc і ін.). [48]

Для того, щоб стимулювати проліферацію клітин, протоонкогени повинні перетворитися в клітинні онкогени. Відомо чотири основні механізми активації протоонкогенів:

- інсерційна активація – активація під впливом дії вбудованих в геном генів (вірусних);
- активація при транслокації ділянок хромосоми вбудованих в нього протоонкогенів;
- активація шляхом ампліфікації (помноження копій) протоонкогена;
- активація при точкових мутаціях протоонкогенів. [48]

Інсерційна активація відбувається при участі РНК- і рідше ДНК-вмісних вірусів, які можуть вбудовуватися в геном клітини і своїми генами модулювати активність клітинних генів серед, яких можуть виявитися

протоонкогени. Ретровіруси можуть бути носіями вірусного онкогену або енхансера, який виконує роль активатора онкогенів. [48]

Транслокація ділянок хромосом в клітинах можуть приводити до контакту протоонкогенів із сильними енхансерами, як це відбувається при лімфомі Беркїтта і хронічному мієлейкозі людини. При лімфомі Беркїтта спостерігається транслокація ділянок хромосом 8 і 14. В результаті ділянка хромосоми 8q24, яка містить c-mis, транслокалізується на ділянку хромосоми 14 14q24, в зону дії гена тяжких ланцюгів імуноглобулінів. В 10% випадків відбувається другий варіант транслокації з вбудуванням ділянки 8q24, який несе тус в хромосому 2, які є близько генів легкого ланцюга імуноглобулінів. Активні гени імуноглобулінів виступають в ролі енхансерів по відношенні до клітинного онкогену c-тус. [48]

Ампліфікація клітинного онкогену проявляється у збільшенні числа його копій і може захоплювати, як окремі гени, так і цілі ділянки хромосоми. При цьому можуть появлятися додаткові дрібні хромосоми. Ампліфікація описана для c-тус і c-ras сімей клітинних онкогенів при раку легенів, сечового міхура, товстої кишки, підшлункової залози. [48]

Ампліфікація N-тус знайдена у людській нейробластомі в 38% випадків і корелює з поганим прогнозом життя хворих. Ампліфікація c-neu онкобілок, якого гомологічний рецепторам до епідермоїдного фактору росту, який являється поганим прогностичним фактором при раку молочної залози. Накопичення в клітинах карциноми онкобілка c-neu призводить до посиленого зв'язування ростових факторів, які самі ж синтезуються пухлинними клітинами, що стимулює ріст пухлини по аутокринному механізму. [48]

Антионкогени або гени-супресори раку.

В геномі клітин знаходяться гени, які гальмують проліферацію клітин і здійснюють антионкогену дію. Втрата клітин таких генів може призвести до розвитку раку. Найбільш вивченими антионкогенами являються p53 і Rb (retinoblastoma gene). Втрата Rb виявляється в дитячій пухлині ретинобластомі, яка рідко зустрічається. У випадках спадкового дефекта Rb

нормальний ген відсутній тільки на одній алелі. Друга алель залишається збереженою, тому пухлина може розвиватися тільки при одночасному пошкодженню другого збереженого гена Rb. У випадку спонтанно розвинутої ретинобластоми втрата Rb зачіпляє зразу обоє алелі. [48]

Існують дві форми антионкогена p53: «дика» (незмінена) і мутованна. У пухлинних клітинах при багатьох типах раку знаходять накопичення мутованої або «дикої» форми p53 у надлишковій кількості, що здійснюють негативну дію на регуляцію клітинного циклу у зв'язку з чим клітина набуває здатності до посиленої проліферації. [48]

Регуляція проліферативної активності клітин з допомогою p53 здійснюється через посилення або ослаблення апоптозу. Активація p53 на фоні активації клітинних онкогенів c-fos і c-myc призводить до смерті пухлинних клітин, що спостерігається при дії на пухлину хіміопрепаратів і радіації. Мутації p53 або інактивація його другими способами на фоні посилення експресії c-fos, c-myc і bcl-2, наоборот, закінчуються посиленою проліферацією клітин і злоякісною трансформацією. [48]

1.3. Етіологія раку щитовидної залози

Етіологія раку в більшості випадків невідома, однак встановлено низку чинників, що провокують його розвиток. До таких факторів належать спадкова схильність до медулярного раку, вплив іонізуючої радіації, рентгенопроміння голови, шиї, грудної клітки з приводу різних захворювань, особливо у дітей, що може сприяти виникненню раку ЩЗ через 10 – 40 років після опромінення. Найбільшу радіочутливість мають щитоподібні залози новонароджених і дітей, що пов'язують з високою проліферативною активністю тиреоцитів, формуванням нейрогормональної системи регуляції. Як етіологічний фактор має значення нестача йоду в харчових продуктах про, що вказує більша частота раку щитовидної залози в епідемічних по зобу місцевостях. Факторами, що сприяють виникненню злоякісних пухлин щитовидної залози можуть бути антитиреоїдні препарати та деякі канцерогени. [18,13]

Причиною медулярного раку ЩЗ у рамках синдрому множинних ендокринних неоплазій 2-го типу — МЕН-2 (поєднання медулярного раку ЩЗ з феохромоцитомою) є мутація в RET-протоонкогені на довгому плечі хромосоми 10. Аналогічні мутації виявляються в багатьох випадках папілярного раку ЩЗ (5–30%), особливо радіаційно-індукованого. Крім того, при високодиференційованому раку ЩЗ виявлені мутації супресора пухлин p53, гіперекспресія gas-онкогенів та інші генетичні зміни. Медулярний рак ЩЗ (МРЩЗ) трапляється в трьох основних формах: спорадичний (75 %), ізольований сімейний (5 %), сімейний в рамках МЕН-2 (20 %). [10, 170]

Певну роль відіграє і тривала стимуляція щитоподібної залози ТТГ, що призводить до її гіперплазії з можливою малігнізацією вузлів за умов зобної ендемії [18].

1.4. Епідеміологія

Кількість хворих на рак збільшується у всьому світі. Статистика говорить про те, що за останні 100 років за рівнем захворюваності та смертності в світі онкопатологія перемістилася з десятого місця на друге, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи. За даними ВООЗ, щороку знову хворіють 10 млн чоловік. Як стверджує ВООЗ, смертність від раку до 2030 року зросте на 45%. З розрахунками ВООЗ, з 2020 року у світі щорічно реєструється 20 мільйонів нових випадків раку. Як заявили представники ВООЗ, кількість смертельних випадків, викликаних раком, буде в Європі поступово збільшуватися. При цьому, за їх словами, можна було б запобігти до 40% випадків захворювання раком, якби люди вели здоровий спосіб життя і поліпшили механізми виявлення раку. У країнах Європи до ризику захворювання раком найбільшою мірою схильні люди з низьким і середнім рівнем доходу, які в меншій мірі усвідомлюють фактори ризику, а також мають обмежений доступ до ефективної медичної допомоги. За словами представників ВООЗ, 72% смертельних випадків, викликаних раком, зафіксовані в країнах з низьким або середнім рівнем доходу на душу населення. [36, 11; 5, 16]

Україна на другому місці в Європі за темпами поширення раку. Щорічно в Україні більше 160 тис. чоловік дізнаються, що вони онкохворі. Щороку від раку помирають близько 90 тис. осіб, з них 35% люди працездатного віку. Щодня в Україні захворюють раком 450 людей, з них гинуть 250. Щогодини реєструється понад 20 нових випадків захворювання, а 10 жителів України помирають від раку. Ризик розвитку онкологічних захворювань становить 27,7% для чоловіків і 18,5% для жінок. Злоякісні новоутворення вражають в Україні кожного четвертого чоловіка і кожну шосту жінку. За розрахунками фахівців, до 2028 року кількість вперше захворілих на рак в Україні перевищить 200 тис. За даними Інституту раку в 2009 році на обліку онкологічних установ складалося 961183 особи, з них 338 635 чоловіки і 622 548 жінки. За останні десять років кількість хворих зросла на 25%, загальна чисельність населення скоротилася на 4 млн. чоловік. Онкологічна захворюваність стабільно зростає на 2,6-3% на рік, і рак продовжує «молодіти». Здавалося б, за цими показниками ми не сильно відрізняємося від розвинених країн, проте слід враховувати, що середня тривалість життя українців на 10-20 років нижча, а захворюваність на рак істотно зростає після 50 років. І далеко не кожен українець доживає до «свого раку», вмираючи від інших причин. [41]

Рак щитовидної залози не є частим захворюванням, але в останні роки спостерігається тенденція до збільшення кількості випадків захворювання. Актуальність цього захворювання полягає в тому, що частота цього раку зросла серед людей молодого віку (18 – 30 р.), а особливо серед жінок, в яких цей віковий проміжок входить у фертильний вік, а ЩЗ впливає на репродуктивну систему. А це являється складною соціальною проблемою, оскільки викликає погіршення демографічної ситуації в суспільстві.

На рак ЩЗ припадає до 1% раку всіх локалізацій і менше 0,5% випадків смерті від раку. Рак ЩЗ – найчастіший рак серед усіх ендокринних органів (90%); солідний рак людини, що зазнає найбільш динамічного росту в частоті (5% приросту захворюваності за рік). Частота нових випадків раку ЩЗ становить

0,5–10 випадків на 100 тис. населення за рік. У США щороку діагностується 18 000 випадків раку ЩЗ, від якого щороку помирає 1200 осіб. У більшості випадків рак ЩЗ діагностується при обстеженні пацієнтів з вузловим зобом (в етіологічній структурі вузлового зоба на рак ЩЗ припадає 1 – 4% випадків). Поширеність папілярних мікрокарцином (діаметр < 1 см), що є випадковими знахідками при плановому гістологічному дослідженні тканини ЩЗ, видаленої з приводу інших захворювань, досягає 10 – 20% випадків, при цьому клінічне значення таких пухлин зазвичай обмежене. Рак ЩЗ, як правило, виявляється у віці 40 – 50 років, у жінок трапляється частіше (2:1 – 3:1), але в людей похилого віку відносна частка чоловіків дещо вища. [30]

Поширеність раку ЩЗ в Україні у 2011 році становила 74,8 на 100 тис. населення (для порівняння – 38,2 на 100 тис. населення у 2001 р.), показник захворюваності – 6,5 на 100 тис. населення (4,5 на 100 тис. населення – у 2001 р.) (дані МОЗ України, 2012).

1.5. Клінічні ознаки раку щитовидної залози

Клінічні прояви раку щитовидної залози дуже різноманітні і залежать від морфологічної форми пухлини. На ранніх стадіях клінічна симптоматика відсутня. Основним, а часто і єдиним симптомом, являється поява вузла або збільшення розмірів щитовидної залози. Діагностика в цей період вкрай важка. Коли розвиток злоякісної пухлини спостерігається на тлі раніше існуючого зоба, першим симптомом є більш швидке збільшення щитовидної залози або поява ущільнень в одному з її ділянок. Больові відчуття мало характерні. Більшість доброякісних пухлин м'які або еластичні, а злоякісні можуть бути більш щільними. Однак папілярний рак може мати м'яку і еластичну консистенцію. Якщо пухлина розвивається в глибині залози, то при пальпації може створюватися враження дифузного збільшення і ущільнення всієї залози або частки. Вузол у залозі характеризується підвищеною щільністю, обмеженою рухомістю. Функція щитовидної залози, як правило, не страждає, що пов'язано з великими компенсаторними можливостями неушкодженої частини залози, а також із збереженням здатності високо диференційованими

пухлинами продукувати тиреоїдні гормони. Тому, для більшості хворих на рак щитовидної залози характерний еутиреоїдний стан, рідко – гіпотиреоїдний і ще рідше – гіпертиреоїдний. Нерідко спостерігається регіонарна лімфаденопатія. При великих розмірах пухлини виникає компресійний синдром з боку трахеї, стравоходу, шийних судин (утруднення дихання, задишка, ціаноз, дисфагія, розширення шийних вен). Хриплість голосу може бути наслідком паралічу голосової зв'язки. Біль виникає у разі компресії чи проростання нервових стовбурів. [29]

Клінічний перебіг захворювання залежить від багатьох факторів, а саме: характеру росту пухлини (вузловий чи інфільтративний), віку та статі (молодий вік та жіноча стать – сприятливі прогностичні фактори), гістологічної будови пухлини та ступеня її диференціації (недиференційовані форми більш агресивні), стадії захворювання, характеру змін залози, що передували появі злоякісної пухлини.

1.6. Класифікація раку щитовидної залози

Класифікація пухлин щитовидної залози заснована на розвитку неоплазій з двох типів фолікулярних клітин (А і В), парафолікулярних С-клітин і нетиреоїдних клітин. А-клітини під впливом канцерогенних факторів являються джерелом розвитку диференційованих форм РЩЗ, зокрема, папілярної і фолікулярної аденокарциноми, а також недиференційованого раку. В-клітини відсутні в щитовидній залозі в нормі, виникають частіше при аутоімунних захворюваннях щитовидної залози, з них в свою чергу можуть формуватися фолікулярний і папілярний РЩЗ. С-клітини є причиною утворення медулярного раку.

Гістологічні форми згідно ВООЗ, МКХ Х перегляду:

8020/3 Недиференційований рак, БДУ (без додаткового уточнення)

8021/3 Анапластичний рак, БДУ

8050/3 Папілярний рак, БДУ

8051/3 Верукозний рак, БДУ

8260/3 Папілярна аденокарцинома

8290/3 Аденокарцинома з оксифільних клітин (клітин Гюртле)

8330/3 Фолікулярна аденокарцинома

8331/3 Високодиференційована аденокарцинома

8335/3 Фолікулярний рак з мінімальною інвазією

8337/3 Рак з островкових клітин

8340/3 Фолікулярний варіант папілярного раку

8341/3 Папілярний мікроскопічний рак

8342/3 Папілярний рак з оксифільних клітин

8343/3 Папілярний рак з наявністю капсули

8344/3 Папілярний рак з циліндричних клітин

8345/3 Медулярний рак з відложенням амілоїда в стромі

8346/3 Змішаний медулярно-фолікулярний рак

8347/3 Змішаний медулярно-папілярний рак

8430/3 Мукоепідермоїдний рак

8480/3 Муцинозна аденокарцинома

8481/3 Муцинопродукуюча аденокарцинома

8510/3 Медулярний рак, БДУ

Папілярний і змішаний папілярно-фолікулярний раки складають близько 60% усіх злоякісних захворювань щитовидної залози. Тим часом фолікулярний рак зустрічається рідше, ніж папілярний і частіше в осіб похилого та старечого віку. Папілярна аденокарцинома є найбільш частим гістопатологічним типом серед усіх злоякісних пухлин щитовидної залози. У жінок ця пухлина зустрічається втричі частіше, ніж у чоловіків. Макроскопічно папілярна аденокарцинома являє собою частково інкапсульований або без капсули вузол з кістозними порожнинами, ворсинчастою внутрішньою поверхнею, ділянками фіброзу і кальцинатами, які виявляються у половини хворих. Порожнина вузла нерідко заповнена рідким вмістом бурого кольору. Пухлина характеризується низькою функціональною активністю, повільним розвитком і довгий час обмежується локалізацією в щитовидній залозі. Для папілярної аденокарциноми типове лімфогенне метастазування, яке мало залежить від

розмірів первинної пухлини. До моменту операції метастази в шийних лімфатичних вузлах виявляються приблизно у 35% хворих. Гематогенне метастазування папілярної форми РЩЗ відбувається порівняно рідко; найчастішою локалізацією метастазів є легені. П'ятирічна виживаність при папілярній аденокарциномі досягає 92-96%. [28]

Фолікулярна аденокарцинома займає друге місце за частотою серед усіх карцином щитовидної залози і спостерігається у 10-20% хворих, серед яких жінки складають переважну більшість. Пухлина являє собою добре відмежований щільний вузол рожево-червоного кольору, який часто містить кальцинати. Внутрішньо залозиста дисемінація спостерігається рідко. У ряді випадків фолікулярна карцинома проявляє функціональну активність. Частота лімфогенного метастазування становить 2-10%, гематогенні метастази спостерігаються в 20% випадків; типове ураження кісток. Пухлина характеризується повільним розвитком і сприятливим прогнозом. П'ятирічна виживаність становить 80%; більше 10 років живуть 70-75% хворих. [28]

Класифікація раку щитовидної залози за системою TNM (коди МКХ-0-С73):

T – Пухлина

- TX – не досить даних для оцінки первинної пухлини;
- T0 – первинна пухлина не визначається;
- T1 – пухлина до 2 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитовидної залози;
- T2 – пухлина понад 2 см, але до 4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитовидної залози;
- T3 – пухлина понад 4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною щитовидної залози або пухлина будь-якого розміру з мінімальним поширенням поза залозу;
- T4a – пухлина будь-яких розмірів, яка виходить поза межі капсули і проростає в підшкірні м'які тканини, гортань, трахею, стравохід або зворотній нерв гортані;

- T4b – пухлина поширюється на превертебральний простір, охоплює сонну артерію або на судини середостіння.

Усі анапластичні карциноми оцінюються як пухлини T4: T4a – анапластична карцинома всередині щитовидної залози, яку можна оперативно видалити. T4b – анапластична карцинома, яка поширюється поза межі щитовидної залози яку не можна оперативно видалити.

N – Регіонарні лімфатичні вузли

- NX – не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;
- N0 – немає ознак метастатичного ураження лімфатичних вузлів;
- N1 – метастази в регіонарних лімфатичних вузлах;
- N1a – метастази в лімфатичні вузли до рівня IV (претрахеальні, паратрахеальні і передгортанні);
- N1b – одnobічні, двобічні або контрлатеральні метастази в шийні або лімфатичні вузли верхнього середостіння.

M – Віддаленні метастази

- MX – не досить даних для визначення віддалених метастазів;
- M0 – немає ознак віддалених метастазів;
- M1 – наявні віддалені метастази. [32]

1.7. Значення щитовидної залози в організмі людини

Ендокринна система, або система залоз внутрішньої секреції забезпечує хімічний зв'язок і регуляцію всіх процесів обміну речовин в організмі. Це, так би мовити, «особа», яка наближена до «імператора», якщо розуміти під «імператором» нервово-гуморальну систему, яка об'єднує всі органи і системи в єдиний організм, здійснює зв'язок з навколишнім середовищем і відіграє головну роль у регуляції всієї життєдіяльності організму. Щитовидна залоза, як частина ендокринної системи, разом з нервовою системою виконують регуляцію і координацію всіх процесів, які відбуваються в організмі. Вона впливає як на фізичний розвиток людини, так і на інтелект. Особливі речовини, які виробляються ендокринними залозами, були названі гормонами (гормон від грец. *ὁρμόνῃ* означає «збуджую»). Ці речовини-посередники,

надходячи з потоком крові або лімфи до певних органів, регулюють їх роботу, збуджуючи або гальмуючи їх активність. [44]

Щитовидна залоза – невеликий орган вагою 10 – 30 г, що формою нагадує метелика. Розташована вона на передній поверхні трахеї на рівні II-V кілець і представлена правою, лівою долею і перешийком. Зовні щитовидна залоза покрита фіброзною капсулою від якої вглиб відходять сполучнотканинні прошарки, які розділяють залозу на дольки. Кожна долька в середньому складається із 20 – 40 фолікулів, а в загальному щитовидна залоза дорослої людини містить до трьох мільйонів фолікулів. Строма залози представлена сполучнотканинними прошарками, кровоносними і лімфатичними судинами. Іннервація щитовидної залози здійснюється за рахунок дрібних гілок блукаючого, симпатичного, язикоглоткового і під'язикового нервів. Основною структурно-функціональною одиницею щитовидної залози є фолікул. Фолікул – це кругле утворення, по периферії якого розташовуються клітини щитовидної залози (тиреоцити), а в центрі знаходиться порожнина, заповнена колоїдом. Стінка фолікула вистелена епітеліальними клітинами, розміри і форми яких змінюються в залежності від функціонального стану. В паренхімі щитовидної залози розрізняють три типи клітин: власні фолікулярні клітини, оксифільні клітини або онкоцити (клітини Ашкенази-Гюртле) і парафолікулярні нейроендокринні клітини або С-клітини. Колоїд являє собою в'язку жовту речовину, яка виробляється в тиреоцитах і складається в основному з тиреоглобуліну (прогормон). Тиреоглобулін – це свого роду депонована форма тиреоїдних гормонів. Цей білок синтезується клітинами фолікулів, а коли потрапляє в їх порожнину, то з'єднується з атомами йоду, що є ключовим моментом у синтезі гормонів ЩЗ. [2]

Тиреоїдні гормони управляють обмінними процесами в організмі. Дія гормонів щитовидної залози на організм зумовлює: підвищення виділення тепла; активація синтезу білка необхідного для побудови нових клітин; правильний ріст і розвиток центральної нервової системи, особливо головного мозку; посилення процесів зворотного всмоктування в кишечнику, утворення

глюкози з білків і жирів, підвищення рівня глюкози в крові; стимуляція розпаду жирів в жирових депо; анаболічний ефект – зростання організму, його дозрівання, диференціювання кісток; утворення еритроцитів; нормальний розвиток статевих органів і виділення статевих гормонів. Діяльність щитовидної залози регулюється наступним чином. Коли організм з тих чи інших причин потребує тиреоїдних гормонів, тобто коли їх концентрація в крові недостатня, – сигнал про це надходить у гіпоталамус. У гіпоталамусі синтезується так званий тиреотропний релізінг фактор, який, потрапляючи в гіпофіз, стимулює вироблення в ньому тиреотропного гормону (ТТГ). Тиреотропний гормон активізує діяльність щитовидної залози і збільшує синтез її «особистих» (тиреоїдних) гормонів – тироксину, або тетраїодтироніна (Т4) і трийодтироніну (Т3). У щитовидній залозі виробляється також гормон кальцитонін. Основна його дія – зниження підвищеного рівня кальцію в крові, в першу чергу за рахунок того, що кальцитонін пригнічує «вимивання» кальцію з кісток і стимулює утворення нової кісткової тканини, а також підсилює утворення активних форм вітаміну D в організмі, що позитивно впливає на кісткову тканину. [44; 50]

1.8. Гістологічна будова нормальної щитовидної залози

Щитовидна залоза людини складається із заповнених колоїдом фолікулів, вкритих базальною мембраною та оточених тонкими прошарками сполучної тканини, насиченої кровоносними і лімфатичними судинами. Фолікули зсередини вкриті одношаровим епітелієм, клітини якого мають призматичну, кубічну або сплюснену форму – в залежності від їхнього функціонального стану. [3]

Ці клітини називають фолікулярними, або А-клітинами. Вони виробляють тиреоглобулін та його похідні — тироксин (Т4) та трийодтиронін (Т3), в молекулах яких міститься йод. Тому злоякісні пухлини, що походять з А-клітин, та їх метастази в більшості випадків здатні вибірково накопичувати радіоактивний йод, що є підставою для ефективної специфічної протипухлинної терапії. Той факт, що тиреоглобулін в організмі людини

міститься виключно у фолікулярному епітелії щитовидної залози, дозволяє використовувати цей білок як високоспецифічний імуноцитохімічний маркер пухлин тиреоїдного походження та їх метастазів. Тиреоглобулін в значній кількості міститься в колоїді фолікулів. [3]

Другим епітеліальним компонентом паренхіми щитовидної залози є В-клітини (синоніми: клітини Ашкіназі, клітини Гюртля, онкоцити). Ці клітини в нормальній залозі зустрічаються у складі деяких фолікулів. Вони значно більші за розмірами від А-клітин, часом двоядерні. Цитоплазма В-клітин оксифільна, що обумовлене великим вмістом мітохондрій. Клітини Ашкіназі виробляють біогенні аміни. У своїй більшості вони не накопичують радіоактивний йод, хоча можуть містити тиреоглобулін. Їх походження досі остаточно не з'ясовано. Не виключено, що вони виникають за рахунок трансформації А-клітин. До пубертатного періоду в щитовидній залозі дітей їх не знаходять, хоча пухлини з В-клітин можуть з'являтися і у цьому віці. [3]

С-клітини (або парафолікулярні клітини) є третім епітеліальним компонентом щитовидної залози. Вони не утворюють фолікулів, розміщуються в стромі невеликими групами і складають менш ніж 0,1% від маси тиреоїдної тканини. Головним призначенням цих клітин є синтез кальцитоніну — гормону, що регулює обмін кальцієм. С-клітини не містять тиреоглобулін і не зв'язують радіоактивний йод. С-клітини походять з ектодерми нервового гребеня, відносяться до APUD – системи, тому в них знаходять ряд нейроендокринних маркерів, наприклад – хромогранін. У дітей віком до 6 років кількість С-клітин значно більша ніж у дорослих. [3]

Щитовидна залоза має надзвичайно розвинену систему васкуляризації, що забезпечує інтенсивний обмін речовин в її паренхімі та швидкий вихід гормонів у кров. Кожен фолікул оплетений щільною сіткою капілярів, а в прошарках сполучної тканини чимало лімфатичних судин. Тому препарати пунктів цього органу найчастіше містять багато крові, клітинні елементи якої складають фон цитологічної картини. Нерідкі випадки, коли кровообіг у

новоутвореннях залози настільки великий, що не вдається отримати достатню кількість матеріалу для аналізу. [3]

З другої половини 70-х років в клінічну практику увійшов метод тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії вузлів щитовидної залози (ТАПБ) з наступним цитологічним дослідженням пункційного матеріалу. Завдяки технічній простоті і високій інформативності при визначенні характеру більшості вузлів, метод став провідним у плануванні подальшої тактики лікування хворих. За даними більшості дослідників, загальна діагностична точність ТАПБ при вузлової патології щитовидної залози досягає 95%. В кінці 70-х років пункційна біопсія широко рекомендується як первинний клінічний метод дослідження вузлової патології щитовидної залози. Однак широке застосування ТАПБ виявило ряд обмежень цього методу дослідження. Як підкреслюється у багатьох роботах, вони пов'язані з тим, що за допомогою цитологічного дослідження чітко визначаються морфологічні зміни, що відбуваються на рівні клітини, разом з тим, метод не дозволяє точно встановити характер змін, що відбуваються на тканинному рівні. [49]

ТАПБ – це високоінформативний і морфологічний метод оцінки характеру новоутворень ЩЗ на доопераційному періоді. Мета цього методу визначити доброякісний чи злоякісний процес у вузлі, бо від цього залежить показання до оперативного лікування пацієнта.

Основні недоліки ТАПБ:

- поведінка пацієнтів при виконанні маніпуляції (кашель, ковтання, мимовільні рухи голови), як реакція на укол;
- високий відсоток помилок при вузлах розміром до 1 см, при кістозних дегенераціях, фіброзах і кальцифікатах в тканині вузла;
- фолікулярну аденому важко віддиференціювати від фолікулярної карциноми, особливо В-клітинних пухлин.

Якість результатів пункційної біопсії залежить від підготовки персоналу, який здійснює процедуру і кваліфікації цитолога.

Отже, незважаючи на те, що відомо багато факторів розвитку раку, а також відомий механізм канцерогенезу, рак залишається проблемою XXI століття. Він відомий з давніх часів, коли медицина тільки починала розвиватися. Але навіть в теперішній час, коли прогрес постійно йде вперед, коли відомо багато методів діагностики і лікування, про які раніше можна було тільки мріяти, повністю подолати рак не вдається.

1.9. Патоморфологічні особливості папілярного раку щитовидної залози

Макроскопічно ПРЩЗ має настільки характерну будову, що він нерідко дозволяв з високим ступенем вірогідності запідозрити дану форму раку ще до мікроскопічного дослідження. ПРЩЗ найчастіше зустрічався у вигляді двох форм – округлого або овального новоутворення жовтувато- білуватого кольору без капсули, з нечіткими межами, хрящоподібної щільності й вузла тістоподібної консистенції рожевато-сіруватого кольору, малоколоїдного, з фіброзною ніжною капсулою. Межі пухлини характеризувалися неоднорідністю: ділянки товстої білястої капсули чергувалися з ділянками, що мали нечіткі контури. Розміри таких новоутворень варіювали від 0,3 до 4,5 см у найбільшому вимірі. Макроскопічно уражена частина ЩЗ була збільшена в об'ємі в тому випадку, коли розміри пухлини були більшими за 1,0 см у діаметрі. Іноді макроскопічно спостерігається проростання пухлини в оточуючі залози м'яких тканин. Геморагічні зміни зустрічаються рідко і обумовлені, зазвичай, попереднім проведенням пункційної біопсії. Можуть виявляти також кальцифікати. Регіонарні метастази пухлини найчастіше виявляють у претрахеальних, паратрахеальних і яремних лімфатичних вузлах. Кількість і розміри метастазів широко варіює від мікрометастаза в одному із лімфовузлів, який прилеглий до пораженої долі, до декількох десятків лімфовузлів розмірами більше 2 – 3 см, які повністю замінені метастазами пухлини. Макроскопічно на розрізі метастази папілярної карциноми подібні за будовою з первинною пухлиною.

Іноді виявлявся кістозний рак, так звана цистаденокарцинома, у вигляді вузла з кістозною порожниною, що була заповнена буровато-коричневою рідиною,

на внутрішній стінці кісти мали місце колоїдні жовтувато-коричневаті маси в невеликій кількості. Практично в усіх вузлах виявлялися вторинні дистрофічні порушення у вигляді осередків склерозу, некрозу, а також крововиливів, мікрокіст, петрифікатів.

При гістологічних дослідженнях мікроскопічно визначають шість основних гістологічних форм ПРЩЗ: папілярна аденокарцинома, фолікулярний варіант папілярного раку, папілярний мікроскопічний рак, папілярний рак з циліндричних клітин, папілярний рак з оксифільних клітин, папілярний рак з наявністю капсули, що відповідає Міжнародній гістологічній класифікації пухлин ендокринних органів (Pathology and genetics of tumours of endocrine organs, 2009).

Типовий ПРЩЗ характеризувався специфічними ознаками – наявністю папілярних структур з атиповими клітинами, ядра яких мали характерні бороздки різної глибини, просвітлення хроматину ядер і ядерець («оченята сирітки Ганни»), внутрішньоклітинні цитоплазматичні включенні. Такі утворення як «псамомні тільця» в наших спостереженнях зустрічались вкрай рідко.

Морфологічний код Міжнародної класифікації хвороб (онкологія)

/ 0 - доброякісні пухлини.

/ 1 - граничні пухлини і не з'ясованої поведінки.

/ 2 -carcinoma in situ і інтраепітеліальні неоплазії 3-го ступеня.

/ 3 - злоякісні пухлини.

8260/3 Папілярна аденокарцинома (додаток 1)

Мікроскопічно рак представлений сосочковими структурами різної форми й розміру. Як правило, сосочки великі, деревоподібно розгалуженні, а зрізані в різних площинах складають враження вільного розташування в пухлинному вузлі. Сосочки можуть бути вистлані одним або двома, рідше й трьома рядами атипових і поліморфних тироцитів, з напластуванням як ядер, так і клітин одина на одну (всі специфічні ознаки обов'язково присутні, тобто ядерні бороздки, просвітлення хроматину ядер і ядерець). Іноді зустрічаються

багатоядерні клітини. Мітози виявляються вкрай рідко. Строма папілярних структур має характерну будову, що відрізняє її від папілярних аденом і папілоподібних структур при тиреотоксикозі. Строма папілярних структур раку представлена добре розвинутою сполучною тканиною, бідною судинами, нерідко з гіалінозом.

8344/3 Папілярний рак з циліндричних клітин (додаток 2)

Мікроскопічно у цього виду раку папілярні структури відрізняються складною будовою. Як правило, виявляються тубулярні структури, на гістологічних зрізах в різних проекціях вони виглядають, як вигнуті, спірально закручені. Вистелені вони високими епітеліоцитами зі світлою або слабо еозинофільною цитоплазмою й базально розташованим ядром. Характерною особливістю цього виду папілярного раку є слабо розвинута строма, яка нерідко й зовсім відсутня.

8340/3 Фолікулярний варіант папілярного раку (додаток 3, 4)

Мікроскопічно даний варіант представлений фолікулоподібними структурами, сформованими як високими призматичними, циліндричними, кубічними, так і округлими атиповими поліморфними тиреоцитами. При цьому пухлинні клітини зберігають специфічні для папілярного раку ознаки. Строма в даному варіанті папілярного раку представлена гіалінізованою сполучною тканиною або взагалі відсутня. ПРЩЗ також характеризувався вираженим інфільтративним ростом: папілярно-кістозні елементи пухлини, як правило, проростали вал сполучної тканини, що оточувала пухлину.

Іноді фокуси ПРЩЗ були оточені зоною фолікулів, які виглядали доброякісними, проте в них структура ядер була характерною для ПРЩЗ, тобто мав місце фолікулярний варіант ПРЩЗ, який стимулював гіперпластичний вузол.

8341/3 Мікрокарциома ПРЩЗ (додаток 5)

Даний вид раку виділено відповідно до розмірів та форми пухлини. Як правило, вогнище мікрокарциноми розташоване в сполучнотканинній ділянці у вигляді рубця (рак Грехема) або представлене нечітко відмежованою

білуватого кольору ділянкою тканини щитоподібної залози. Мікроскопічно рак може бути представлений як папілярними структурами аденокарциноми, так і трабекулярними структурами з циліндричних клітин, фолікулярним варіантом.

8342/3 Папілярний рак з оксифільних клітин (додаток 6)

Даний варіант папілярного раку зустрічається рідко. Мікроскопічно складається з папілярних структур та солідних тяжів і полів, утворених з великих клітин із зернистою оксифільною цитоплазмою і великим круглим ядром. Характерний виражений поліморфізм клітин та ядер. Ядра клітин гіперхромні, нерідко можна виявити двоядерні клітини. Строма в даному виді раку, як правило, відсутня.

Попередньо проведений патоморфологічний аналіз операційного матеріалу хворих із вузловою патологією ЩЗ вказує на певні труднощі диференційної діагностики злоякісних тиреоїдних новоутворень. Застосування додаткових методик таких, як фарбування по ван Гізону, Малорі, реакції Фельгена-Россенбека, реакції Браше, а також комплексу фарбувань на глікозаміноглікани (по Хейлу та ШИК-реакція), не завжди дають можливість остаточно встановити гістологічний діагноз.

Не дивлячись на те, що папілярні структури були характерною особливістю ПРЩЗ, дані пухлини рідко були представлені виключно папілярними структурами. Як правило, останні поєднувалися з ділянками фолікулярної і солідної будови. Пухлини змішаної будови з переважанням папілярних структур ми розцінювали як типовий ПРЩЗ.

На відміну від фолікулярного варіанта ПРЩЗ, коли постановка діагнозу неможлива без доказів чіткої інвазії у кровоносні судини капсули пухлини або ознак вираженого інвазивного росту в саму капсулу, для діагнозу «інкапсульований папілярний рак» ми вважали достатнім характерні зміни з боку ядер пухлинних клітин.

8343/3 Папілярний рак з наявністю капсули (додаток 7)

Даний гістологічний варіант має всі характерні особливості для папілярних раків з А-клітин. Формування капсули є важливою ознакою росту пухлини. Папілярний рак з наявністю капсули в низці випадків має вигляд кісти, тому має ще одне найменування – папілярна цистаденокарцинома. Інкапсульована порожнина, внутрішня поверхня якої вистелена сплющеними раковими клітинами, в просвіт ростуть сосочки, що мають всі характерні для ПРЩЗ особливості.

При будь-якому варіанті ПРЩЗ характеризувався вираженими десмопластичними властивостями: фіброзна тканина не тільки займала велику частину пухлини, але також «напливала» на тканину ЩЗ.

Отже, гістологічне дослідження є вкрай важливим способом визначення характеру патологічних процесів. Досить часто складно провести чітку грань між доброякісними або злоякісними утвореннями, саме у таких випадках призначення гістологічного дослідження є одним з основних факторів при постановці найбільш точного діагнозу. Застосування різноманітних методів діагностики необхідне для виявлення пухлинного процесу, визначення його стадії і вибору тактики лікування хворих, що страждають онкологічними захворюваннями. У багатьох випадках для диференціальної діагностики необхідно провести кілька досліджень, використовуючи різні методи. При плануванні дослідження насамперед необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнта й особливості перебігу захворювання, а також знати принципи, можливості й обмеження кожного з методів, щоб забезпечити максимально ефективну діагностику і лікування. Тому вибір методу діагностики і тактики дослідження є одним з основних компонентів лікування онкологічних пацієнтів, а аналіз результатів крім відповіді на питання про наявність пухлини повинний сприяти одержанню інформації про тип пухлини, стадії пухлинного процесу і про залучення в патологічний процес суміжних з ураженим органом анатомічних структур.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ПАПЛІЯРНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

2.1. Матеріали і методи дослідження

Матеріалом для дослідження послужили фрагменти ЩЗ з вузлами, які були видаленні при лікуванні за період з 2019 – 2025 рр., хворі були оперовані в клініці Інституту проблеми ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України. Загальна кількість операцій становить 7354, із них на РЩЗ було прооперовано 946 хворих. Таким чином, було проаналізовано весь матеріал оперованих на рак ЩЗ за 2019 – 2025 роки.

Методи дослідження: об'єктом для морфологічного дослідження послужили папілярні і фолікулярні раки ЩЗ у пацієнтів з РЩЗ. Операційний матеріал піддавали макро- і мікроскопічному дослідженню.

При макроскопічному дослідженні вивчали локалізацію пухлини: в правій долі, лівій долі, їх верхній, середній або нижній третині, перешийку; кількість вузлів, найбільший їх розмір.

Техніка виготовлення мазків пункційного матеріалу.

Для виготовлення препаратів треба використовувати лише нові предметні скельця, які слід вимити за допомогою детергенту, добре промити у проточній воді, потім у дистильованій, після чого, не витираючи, висушити. Не варто готувати скельця забагато днів до пункцій, оскільки поверхня чистого скла з часом набуває гідрофобних властивостей, що заважає рівномірному розподілу клітин на препараті. Одну краплю отриманого пунктату треба якомога швидше перенести на предметне скло, аби запобігти утворенню фібринових згустків. Не варто класти на одне скло багато пункційного матеріалу, оскільки товстий шар пунктату спотворює цитологічну картину. Мазочки слід готувати так, як це роблять в гематології – розтягуючи краплю пунктату краєм одного скла по другому. При «гематологічному» способі виготовлення мазків клітини розподіляються в тонкому шарі колоїду чи крові, добре розпластуються і мінімально ушкоджуються, що дозволяє дослідити всі їхні морфологічні особливості.

Існує альтернативний метод, коли краплю пунктату розплющують між двома скельцями, а потім останні розтягують в різні сторони. В результаті частіше отримують зруйновані або відокремлені від епітеліальних пластів клітини у товстому шарі плазми чи колоїду, що спотворює цитологічну картину і заважає проведенню цитохімічних реакцій. В тих випадках, коли пунктат містить багато рідини і мало клітин (кістовидна дегенерація), останні можна сконцентрувати в кінці мазочка. Для цього треба лише робити мазок якомога повільніше. Мазочки повинні бути тонкими і закінчуватись (сходити нанівець) на відстані 3 – 5 мм від кінця скла. Саме тонкі місця правильно виготовлених мазків несуть максимум корисної для діагнозу інформації. [3]

Для забезпечення ефективності процедури аспіраційної біопсії необхідно мати можливість оперативного контролю під час пункцій за наявністю достатньої кількості клітин у пунктатах.

Неадекватність пункційного матеріалу, обумовлену особливостями будови новоутворень щитовидної залози, можна в значній мірі нейтралізувати за рахунок повторних пункцій. Такий підхід потребує оперативного контролю під час пункцій за наявністю достатньої кількості клітин в пунктатах. Для цього можуть бути використані спеціальні методи швидкого фарбування мазків пункційного матеріалу. Серед них варто згадати швидкий метод з гематоксилін-еозином, який включає фіксацію 95% етанолом, послідовне фарбування гематоксиліном та еозином, проводку по спиртах та монтування препаратів під покривне скельце. На всі процедури потрібно біля 4 хвилин часу. Існує декілька варіантів швидких методів Папаніколау, що включають фіксацію 95% етанолом або 4% формальдегідом з 65% етанолу, послідовне фарбування гематоксиліном, оранжем-Ж, азур-еозином, проводку по спиртах та монтування препаратів під покривне скельце. Варіант Tao L—C. потребує біля 5 хвилин, варіант Kline T. S & Kline I. K. – 4 хвилини, а модифікація Yang G. CH.& Alvares I. I. – 1,5 хвилин. Нарешті, найменше часу для пофарбування препаратів (біля 30 секунд) вимагає швидке фарбування модифікованим барвником Wright-Giemsa метод Diff-Quik (Baxter). Вадою цього методу є те,

що він дає не дуже якісне забарвлення оксифільних структур у порівнянні із стандартним методом Май-Грюнвальда – Гімза, що заважає при подальшій діагностиці пухлин з клітин Ашкіназі-Гюртля.

Для проведення морфологічного дослідження операційні матеріали фіксували в 10% розчинні формаліну протягом 12 годин, після проводки за стандартною методикою матеріал заливали в парафін. Парафінові середовища після фарбування гематоксиліном і еонзином піддавалися гістологічному дослідженню при використанні мікроскопа Granum R-60, об'єктиви x40, x80

При мікроскопічному дослідженні враховувалися такі морфологічні характеристики:

- поєднана патологія;
- гістологічний тип будови раку;
- екстраорганна інвазія;
- ступінь десмоплазії: виражена, помірна, слабка, відсутність;
- ступінь зрілості пухлинної стромы: незріла, змішана з переважанням молоді, змішана з переважанням зрілої, зріла з гіалінозом;
- наявність пухлинної капсули, інфільтративне зростання, відсутність інвазії і капсули;
- характер, ступінь інфільтрації пухлини імунокомпетентними клітинами;
- щільність мікросудин.

З метою дослідження агресивного клінічного протікання раку щитовидної залози, на основі вивчення основних клінічних і морфологічних характеристик, було досліджено чотири види раку ЩЗ, а саме папілярного, фолікулярного, мікрокарциноми і медулярного. Дослідження проводилося за архівними даними клініки Інституту проблеми ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України. За період 2019 – 2025 років було проведено 7354 операцій, із них на РЩ було прооперовано 946 хворих. Із них на папілярний рак припадає 653 випадків, на фолікулярний – 113 випадків, на мікрокарциному – 153 випадків, на медулярний рак – 27 випадків.

Також було досліджено два варіанти раку щитовидної залози серед молодих осіб віком 18 – 30 років, а саме папілярного і фолікулярного. Протягом 2019 – 2025 років було діагностовано у чоловіків у віці 18 – 30 років – 12 випадків папілярного раку, а фолікулярного – 2 випадки; у жінок у віці 18 – 30 років – 69 випадків папілярного раку, а фолікулярного – 12 випадків.

Було досліджено шість гістологічних варіантів папілярного раку щитовидної залози серед групи із 273 хворих (чоловіків і жінок).

2.2 Біопсія

Методика проведення ТАПБ.

Біопсія проводиться в амбулаторних умовах при місцевому знеболюванні, під ультразвуковим контролем. Тривалість процедури близько 20 хвилин. Пацієнт розташовується в горизонтальному положенні на кушетці. Під спину пацієнта підкладається невелика подушка, що забезпечує достатнє розгинання шиї, необхідне для зручного проведення біопсії щитовидної залози. Шкіра шиї знезаражується антисептиком і відмежовується стерильною серветкою. Потім, як і при внутрішньом'язовій ін'єкції тонкою голкою (G21) проколюється шкіра і під контролем зображення на моніторі апарату вона вводиться безпосередньо в тканину вузла. Іноді для підвищення інформативності здійснюється від 2 до 4 проколів в різних ділянках залози. Потім голка витягується, а отриманий пункційний матеріал переноситься з каналу голки на кілька предметних скелець. Подальша робота з предметними скельцями продовжується в цитологічній лабораторії, де після їх спеціального забарвлення проводиться заключне цитологічне дослідження.

Ускладнення ТАПБ.

Як правило пункційна біопсія не супроводжується будь якими серйозними ускладненнями. Найчастіше всього спостерігається невелика підшкірна гематома в місці пункції. В рідкісних випадках у деяких пацієнтів під час або перед проведенням біопсії може бути тимчасово непритомний стан, обумовлений психоемоційним фактором (надмірна боязнь процедури). Такі

ускладнення, як асептичне запалення або внутрішньотканина гематома спостерігаються вкрай рідко. [51]

Протипоказання ТАПБ.

Прямих протипоказань до ТАПБ немає. В деяких випадках проведення пункційної біопсії вимагає внутрішньовенного наркозу у дітей молодшого віку і хворих з психічними захворюваннями. Питання про проведенні ТАПБ у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями (гіпертонічний криз, порушення серцевого ритму в день дослідження) вирішується індивідуально. [51]

Клінічна оцінка ТАПБ.

Всі результати ТАПБ поділяються на 4 категорії:

- 1) доброякісні (негативні);
- 2) злоякісні або підозра на злоякісність (позитивні);
- 3) невизначені (фолікулярні неоплазії);
- 4) неінформативні.

Відповідно до сучасних клінічних протоколів спостереження і лікування хворих з вузловою патологією щитовидної залози, при доброякісному результаті ТАПБ рекомендується тільки клінічне спостереження. В даний час рутинне лікування доброякісних вузлів L-тироксином при незмінній функції щитовидної залози не рекомендується. Ефективним нехірургічним методом лікування доброякісних, особливо, кістозних утворень є склеротерапія етанолом. При великому зобі з симптомами реального механічного здавлення навколишніх структур застосовується переважно хірургічне лікування. [49]

При злоякісному результаті ТАПБ або підозрі на злоякісність, а також невизначеному результаті (фолікулярних неоплазіях) необхідне оперативне лікування. В даний час у випадках злоякісного результату біопсії пункції рекомендується виконувати тиреоїдектомія. [49]

Неінформативні результати ТАПБ, в основному, пов'язані з наявністю масивних кістозних порожнин вузлів. Близько 95% цих вузлів є

доброякісними, що дозволяє оцінювати неінформативні цитологічні висновки як переважно доброякісні. Більш детальніші клінічні дані можна отримати при їх спільній оцінці з результатами ультразвукового дослідження. [49]

Згідно з новим варіантом клінічного протоколу при вузловій патології щитовидної залози Інституту ендокринології та обміну речовин АМН України, при неінформативних результатах ТАПБ більш оптимальною є ультразвукова оцінка вузла. У випадках кістозних вузлів «групи вузлового зоба» у повторній біопсії пункції немає необхідності. [49]

Ріст доброякісного вузла не є доказом його злоякісного переродження – це природний процес, який обумовлений генетичними факторами, які лежать в основі типу новоутворення (доброякісний або злоякісний), а також визначають швидкість його росту і кінцевий розмір. У момент первинної діагностики вузол ще може перебувати в процесі росту, він може бути більший при повторних дослідженнях. Повторну пункційну біопсію цих вузлів слід проводити тільки в тих випадках, коли ультразвукові ознаки або клінічна інформація вказують на можливу наявність злоякісного утворення. Зростаючі вузли, що мають незмінні переконливі доброякісні характеристики, в повторній ТАПБ не потребують. [49]

Б-клітинні вузли являються одними із обмежень методу ТАПБ, такі результати відносять до невизначеної категорії (фолікулярним неоплазією). Цитологічно визначити їх характер не можливим. Повторна біопсія пункції цих вузлів не рекомендується. Додаткову діагностичну інформацію в оцінці їх характеру може дати ехографія, оскільки ультразвукові характеристики доброякісних і злоякісних вузлів цього типу не відрізняються від таких для звичайних А-клітинних утворень. [49]

Повторна біопсія пункції вузлів розміром менше 10 мм, що мають ультразвукові ознаки злоякісності і переконливий злоякісний результат первинної ТАПБ, не рекомендується. При повторній біопсії пункції цих пухлин є висока ймовірність отримання хибно-негативних результатів.

Цитологічна картина пунктатів нормальної щитовидної залози.

В мазках пунктатів нормальної щитовидної залози, як правило, міститься невелика кількість клітинного матеріалу. [49]

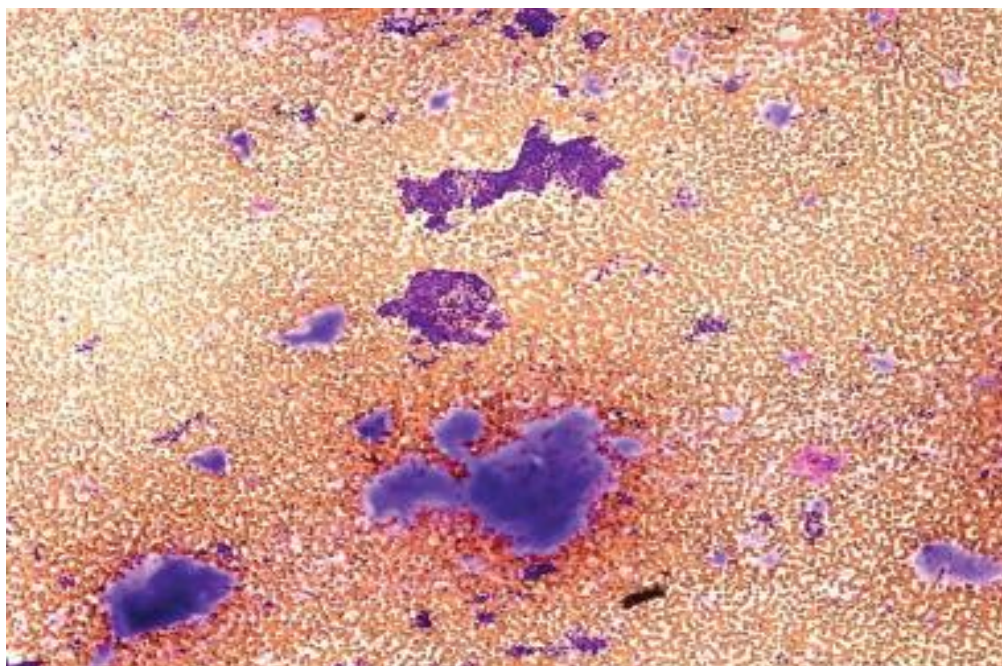


Рис. 2.1 Клітинний матеріал щитовидної залози.

Звичайно присутній колоїд із значною кількістю клітин крові, що потрапляють в нього під час пункції. Колоїд має вигляд аморфних прозорих мас, що фарбуються в кольори від блакитного до фіолетового. Інтенсивність та характер забарвлення залежить від товщини шару колоїду та функціонального стану залози. В пунктатах зустрічаються фрагменти фолікулярного епітелію, що складається з однакових, невеликих за розміром (10 – 12 мкм) А-клітин, розташованих в пластах досить регулярно. Тому епітеліальні пласти часом мають вигляд стільників з шестикутними клітинами і впорядкованим розміщенням ядер. [3]

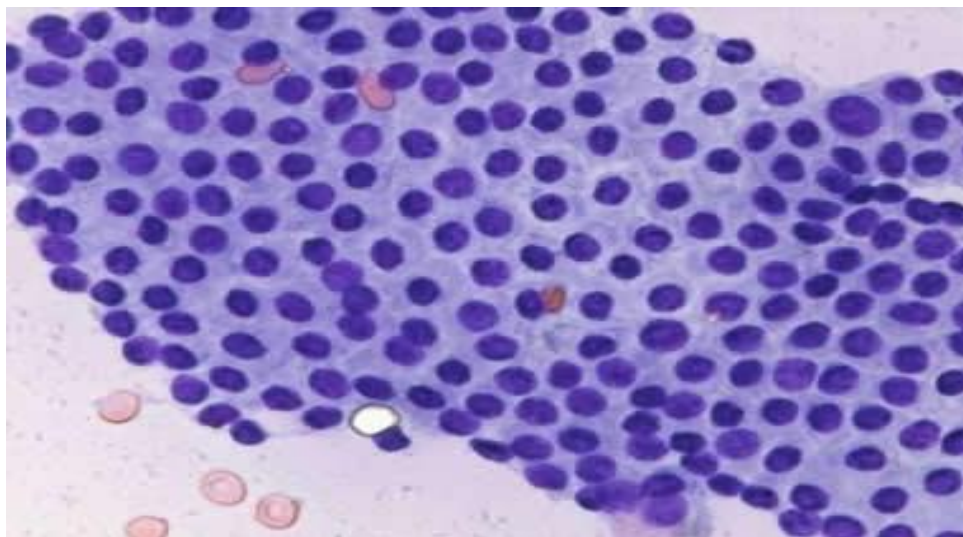


Рис. 2.2 Колоїд і фолікулярний епітелій ЩЗ.

Цитоплазма клітин помірно базофільна або амфотільна. Вона легко руйнується при відокремленні однієї клітин від іншої. Це добре помітно на краю епітеліальних пластів, де в результаті руйнації клітинних оболонок цитоплазма не має чітких меж. Ізольовані фолікулярні клітини трапляються не часто. Ядра клітин нормального фолікулярного епітелію круглої форми, одноманітні за розміром (не більше 9 мкм, що відповідає розміру малого лімфоцита крові). Хроматин фарбується інтенсивно і має виразну глибоку структуру. Ядерця не помітні. [3]

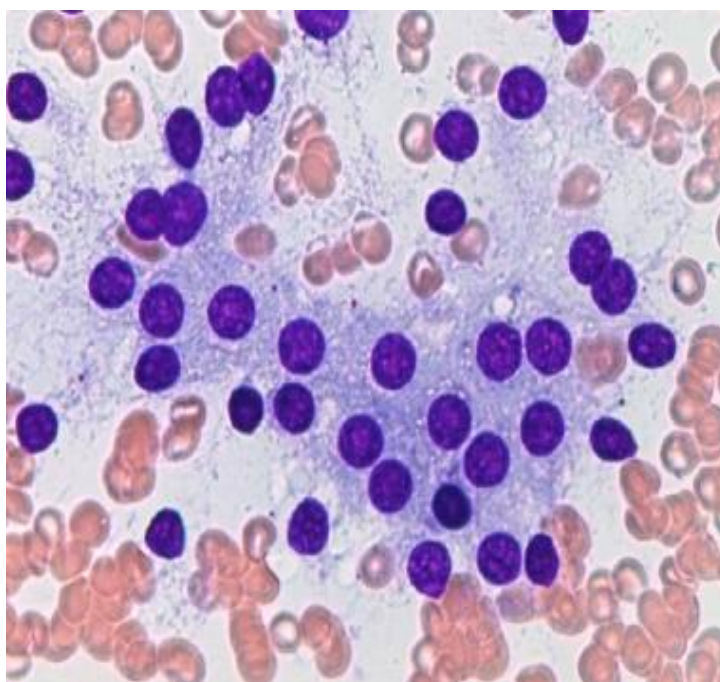


Рис. 2.3 Епітеліальні пласти ЩЗ.

Крім згаданих елементів в пунктатах нормальної щитовидної залози можна побачити фрагменти сполучної тканини, колагенові волокна якої фарбуються у світло-червоний колір, а витягнуті ядра фібробластів виглядають досить темними [3].

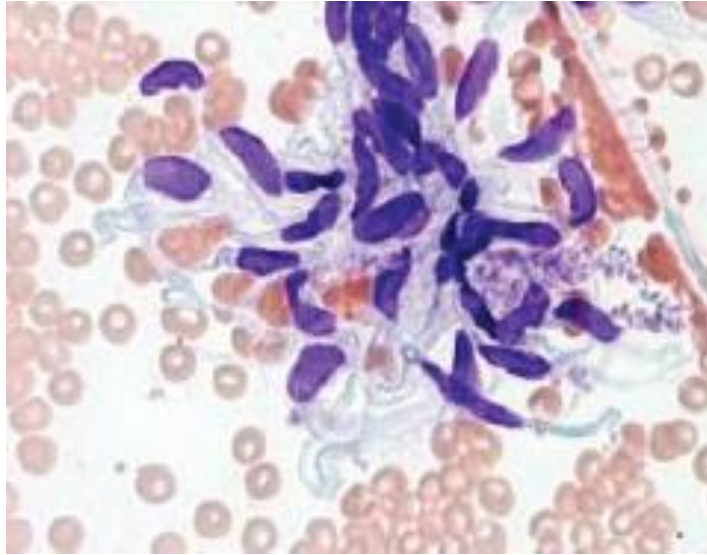


Рис. 2.4 Колагенові волокна та фібробласти.

Макрофаги зустрічаються рідко. В- та С-клітини практично не зустрічаються, оскільки складають зовсім невелику частину популяції епітеліальних клітин щитовидної залози. [3]

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Статистичне дослідження захворюваності різних патологій щитовидної залози в клініці Інституту проблеми ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України виявили, ті самі закономірності, що спостерігаються у всьому світі. Із 7354 випадків захворювань за період 2019 – 2025 рр. рак щитовидної залози становить 12,7%. Протягом 2019 – 2025 років, було проведено 946 операцій на папілярний, фолікулярний рак, мікрокарциному та медулярний рак. В таблиці 3.1 наведенні дані по частоті випадків за кожен рік діагностованих видів раку ЩЗ і кількості проведених операцій.

Таблиця 3.1

Рак щитовидний залози протягом 2019 – 2025 рр.

Роки спостереження	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Частка	10%	12%	13%	15%	14%	17%	19%

З діаграми (рис. 3.1) бачимо, що спостерігається незначна тенденція до збільшення ракових захворювань за 7 років.

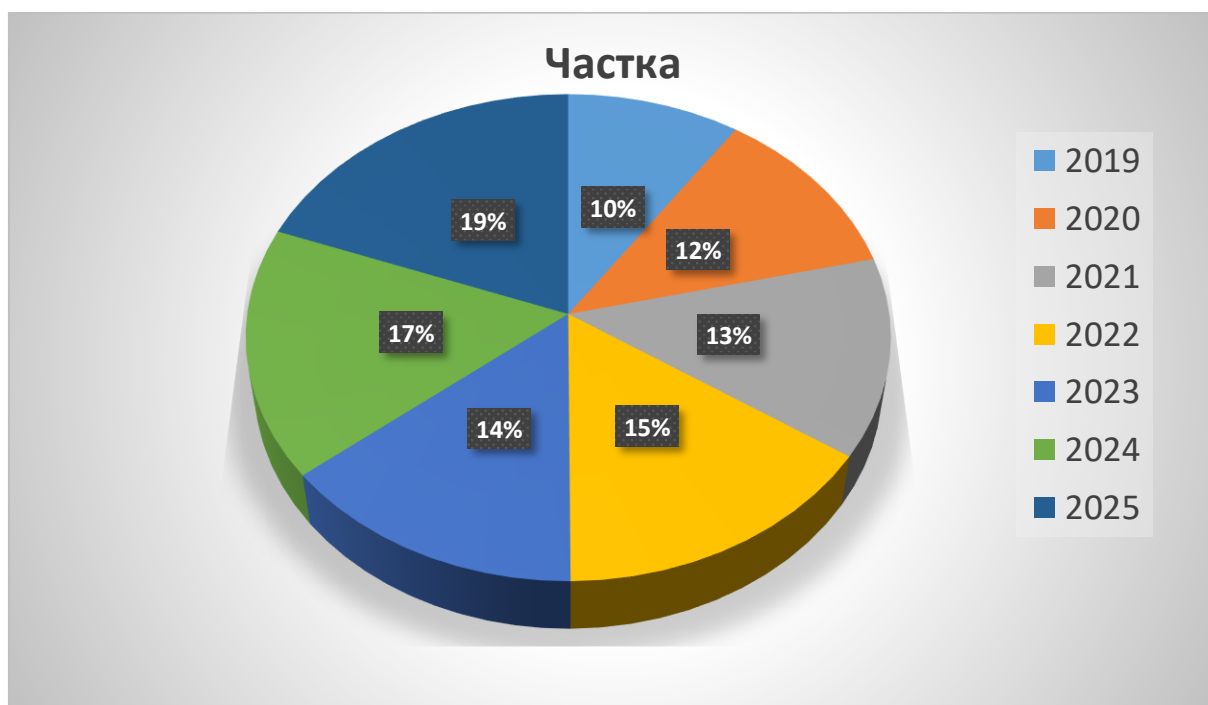


Рис. 3.1 Частота діагностованого раку щитовидної залози за період

2019 – 2025 рр.

Найбільш поширеним є папілярний рак, на який було зроблено 653 операцій, що становить в середньому 62,7%. Як бачимо з таблиці кількість операцій на папілярний рак різко зростає. У 2025 році порівняно з 2019 роком вона зростала на 7,4%, тобто майже у 2 рази. Захворюваність на фолікулярний рак протягом 2019-2025 рр. характеризується незначною стабільністю і становить в середньому 1,5%. Кількість операцій на мікрокарцинону в середньому становить 2,0%. Протягом року від 2010 – 2016 рр. захворюваність на цей вид раку різко зросла, а з 2019 до 2025 рр. почала ще більше зростати. Найнижчою є захворюваність на медулярний рак, в середньому вона становить 0,4 %. Згідно досліджень у 2025 році спостерігається найбільша кількість випадків раку щитовидної залози порівняно з 2019 роком. Спостереження протягом 2019-2025 років показують, що з кожним роком спостерігається незначна тенденція до збільшення ракових захворювань щитовидної залози (папілярний, фолікулярний, мікрокарцинону та медулярний рак) на 3% . (додаток 8)

Особливу зацікавленість викликають випадки діагностованого раку ЩЗ в молодих людей віком 18 – 30 років. В цьому віці молодь веде активну, соціально-економічну діяльність. Саме в цьому віці відзначається тип народжуваності, що також має велику соціальну значущість. Рак ЩЗ в молодих людей знижує можливість до дітонародження, а перебіг вагітності у жінок, яким було проведено тиреоїдоектомію і подальше лікування, потребує особливої уваги. Нами було досліджено 2 види раку – папілярний і фолікулярний, оскільки вони серед усіх видів РЩЗ діагностуються найчастіше. За період 2019 – 2025 років було діагностовано у чоловіків у віці 18 – 30 років – 12 випадків папілярного раку, а фолікулярного – 2 випадки; у жінок у віці 18 – 30 років – 69 випадків папілярного раку, а фолікулярного – 12 випадків. (табл.3.2)

Таблиця 3.2

Рак ЩЗ у віці 18 – 30 років

<i>Вид раку</i>	<i>Папілярний рак</i>							<i>Фолікулярний рак</i>					
<i>Роки спостереження</i>	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2019	2020	2021	2022	2023	2024
<i>Загальна кількість хворих</i>	7	10	11	10	12	13	19	2	2	3	2	3	2
<i>Чоловіки</i>	1	0	1	1	2	3	4	0	0	1	0	1	0
<i>Жінки</i>	6	10	10	9	9	10	15	2	2	2	2	2	2

Розглядаючи таблицю, бачимо, що протягом 2019 – 2025 років папілярний рак в порівнянні з фолікулярним є дуже поширений, особливо серед жінок. Кількість хворих жінок на папілярний рак протягом 2019 – 2025 років в середньому становила 9 осіб тоді, як на фолікулярний тільки – 2. Кількість хворих на папілярний рак серед чоловіків в середньому становить – 2 особи, крім цього спостерігається незначна тенденція до його зростання. Спостереження протягом 2019 – 2025 років показують, що папілярний рак зростає, як і серед жінок, так і серед чоловіків. Особливо у 2019 році його кількість найбільша порівняно з іншими роками. Щодо фолікулярного раку серед чоловіків можна сказати, що він зустрічається рідко. У жінок фолікулярний рак протягом 2019 – 2025 років становить 14 випадків, а це в 6 разів менше порівнюючи з папілярним раком щитовидної залози. Згідно досліджень найпоширенішою формою є папілярний рак, який у жінок спостерігається частіше, ніж у чоловіків. Спостерігається порівняно “сприятливий” перебіг впродовж декількох років. Майже в 30% випадків при папілярному раку є метастази, частіше (75-80%) за внутрішньощитовидну залозу (протилежа частка, перешийок залози) і близько 10% – в регіонарні лімфатичні вузли. Віддалені метастази зустрічаються ще рідше (5-7%), найчастіше в легені. Фолікулярний рак зустрічається рідше. Він

характеризується повільним розростанням. Перебіг фолікулярного раку агресивніший, часто він дає метастази в лімфатичні вузли шії і рідше – віддалені метастази в кістки, легені та інші органи.

На першому етапі було досліджено 4 види раку щитовидної залози, а саме папілярний, фолікулярний мікрокарциному, медулярний рак. У результаті досліджень найбільш поширеним видом раку щитовидної залози є папілярна карцинома. Захворюваність на фолікулярний рак і мікрокарциному характеризується незначною стабільністю. Найнижча стабільна захворюваність на медулярний рак, що ми спостерігаємо з наведеної діаграми (рис. 3.2)

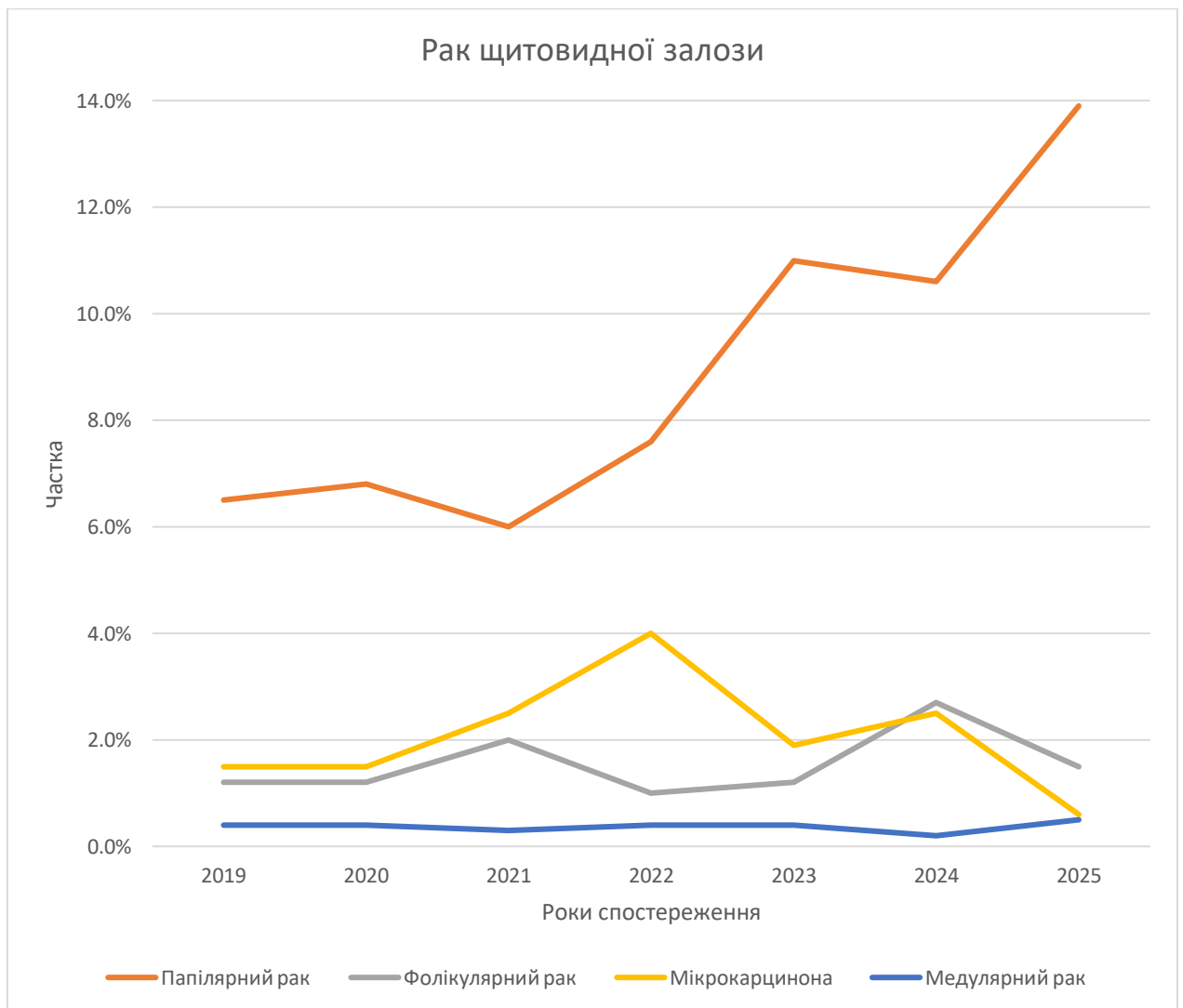
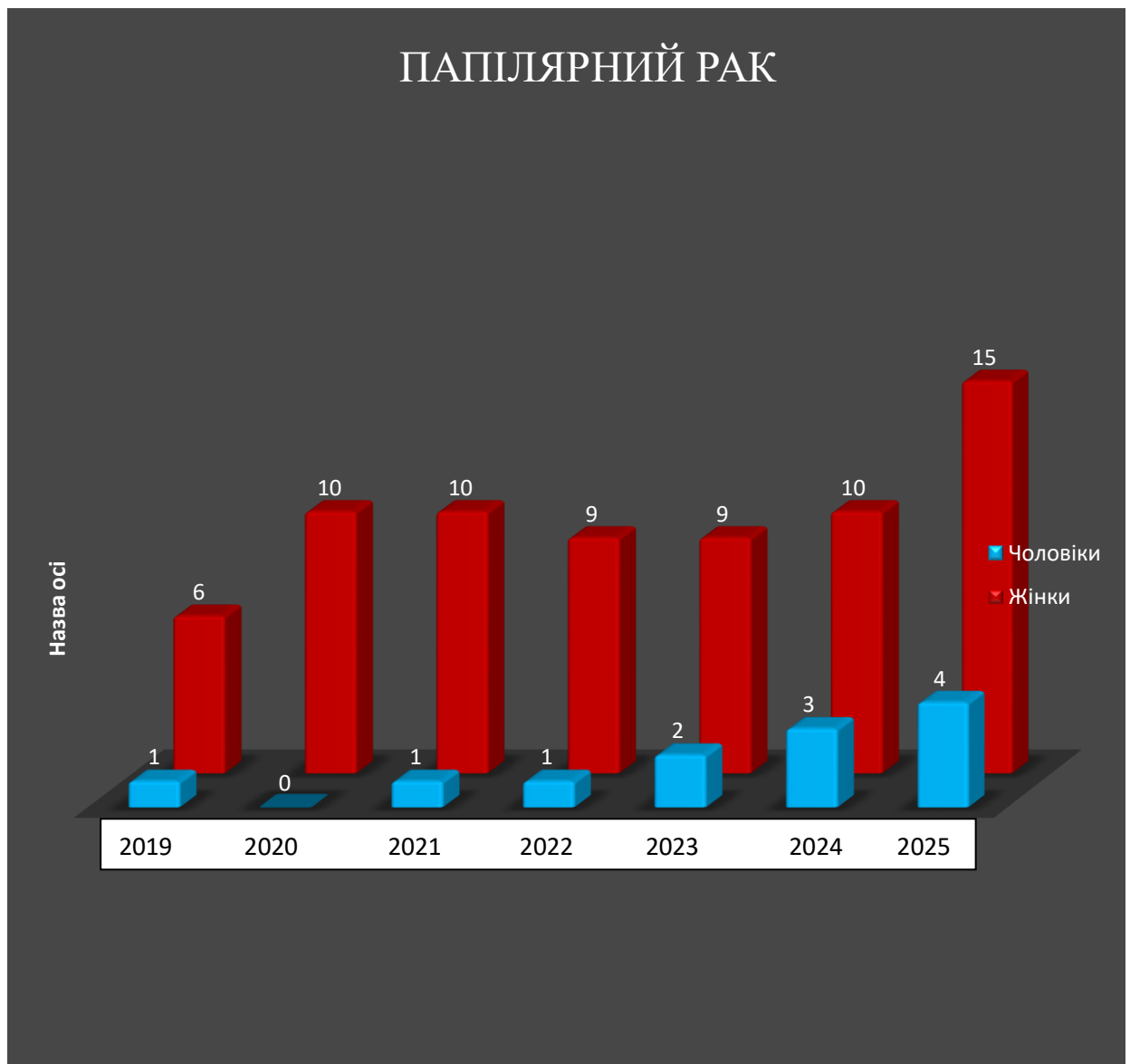


Рис. 3.2 Частота різних форм раку щитовидної залози за період 2019 – 2025 рр. На наступному етапі дослідження в нас виник інтерес до молодих людей віком 18 – 30 років. Тому ми дослідили, як часто зустрічається папілярний і

фолікулярний рак ЩЗ у молоді, а найбільше цікавила частота захворюваності серед чоловіків і жінок.

На діаграмі (рис.3.3) папілярний рак ЩЗ досить часто зустрічається, а особливо серед жінок – у 6 раз частіше, ніж у чоловіків. А також спостерігається тенденція до його прогресування. Згідно з американськими дослідженнями відомо, що молоді люди з ПРЩЗ можуть мати значно вищу частоту рецидивів і необхідності до повторних операцій, незважаючи на I



стадію захворювання. Це свідчить про те, що це населення має бути більш уважним, оскільки є високий індекс підозри. [47]

Рис. 3.3 Кількість хворих на папілярний рак щитовидної залози протягом 2019 – 2025 рр. серед чоловіків і жінок.

Як видно з рисунка 3.4 фолікулярний рак щитовидної залози рідше зустрічається, ніж папілярний РЩЗ. Співвідношення папілярного і фолікулярного раку приблизно становить 6:1. У жінок він також частіше зустрічається, а щодо чоловіків, то ми бачимо тільки одиничні випадки.



Рис. 3.4 Кількість хворих на фолікулярний рак щитовидної залози протягом 2019 – 2025 рр. серед чоловіків і жінок.

Таким чином частота папілярного раку становить 70% від загального числа раків щитовидної залози у молодих осіб. Оскільки згідно наших досліджень найпоширенішим є папілярний рак ЩЗ, ми дослідили гістологічні форми ПРЩЗ.

З метою аналізу клініко-гістологічних особливостей хворих на ПРЩЗ була проаналізована група з 273 хворих, які були прооперовані в клініці Інституту проблеми ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України. Згідно з цих даних, які були взяті з архіву показано, що ПРЩЗ у жінок виявлено в 9 раз частіше, ніж у чоловіків. (табл. 3.3)

Таблиця 3.3

Гістологічні форми папілярного раку щитовидної залози

<i>Гістологічна форма папілярного раку ЩЗ</i>	<i>Чисельність вибірки, n</i>	<i>Стать</i>	
		<i>чоловіки</i>	<i>жінки</i>
Аденокарцинома	33,3%	9	82
Фолікулярний варіант	12,8%	2	33
Мікрокарцинома	9,5%	4	22
З циліндричних клітин	40,7%	10	101
З оксифільних клітин	1,1%	0	3
З наявністю капсули	2,6%	2	5
Всього	100%	27	246

На рисунку 3.5 представлена кількість діагностованих різних гістологічних форм папілярного раку щитовидної залози, як серед жінок, так і серед чоловіків. Як видно з цієї діаграми найбільша кількість раку ЩЗ зафіксована серед жінок, а особливо ПРЩЗ з циліндричних клітин.

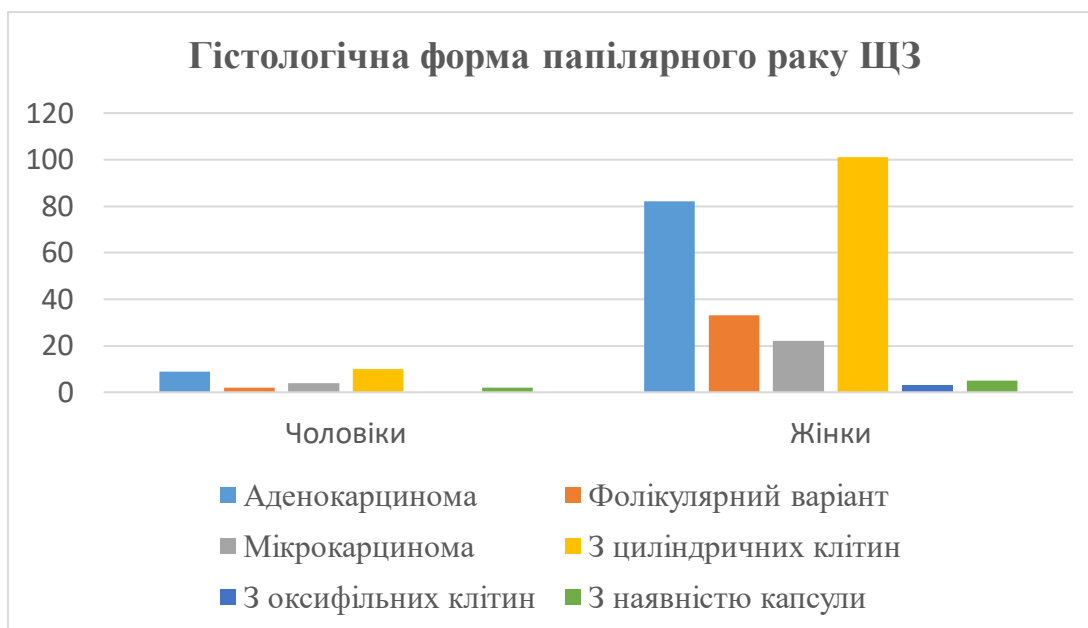


Рис. 3.5 Гістологічні форми папілярного раку щитовидної залози.

Проведений аналіз гістологічних форм ПРЩЗ свідчить про те, що найбільш поширеною формою ПРЩЗ є карцинома з циліндричних клітин, яку діагностували у 111 випадках, що становить 40,7% від загального числа ПРЩЗ, з яких на чоловіків припадає 10 випадків, а на жінок – 101. Це свідчить про те, що у жінок у 10 раз частіше зустрічається, ніж у чоловіків.

Аденокарцинома знаходиться на другому місці за частотою, яка становить 33,3%. Частота її випадків у чоловіків дещо нижча, ніж при ПРЩЗ з циліндричних клітин. Співвідношення жінок і чоловіків становить 1: 9.

Частота фолікулярного варіанту ПРЩЗ серед досліджених нами форм папілярного раку становить 12,8%. Цей варіант дуже рідко зустрічається серед чоловіків, діагностовано тільки 2 випадки. У жінок ця гістологічна форма зустрічається у 16 раз частіше, ніж у чоловіків.

Папілярний мікроскопічний рак (склерозуюча мікрокарцинома, рак Грехема) становить 9,5% від загального числа усіх гістологічних форм ПРЩЗ. Серед жінок зустрічається у 5,5 раз частіше, ніж у чоловіків.

Папілярний рак з наявністю капсули діагностували у 7 випадках, що становить 2,6% від загального числа ПРЩЗ, серед яких на жінок припадає 5 випадків, а на чоловіків – 2.

Папілярний рак з оксифільних клітин зустрічається дуже рідко. Частота його випадків становить 1,1% . Був виявлений тільки серед жінок.

Збільшення випадків папілярного раку щитовидної залози у молодих осіб, як правило, випадковий. Причинами, за якими молоді люди у віці 18 – 30 років звертаються за дослідженням патології щитовидної залози найчастіше всього являються:

- ❖ спровокований сімейний аналіз;
- ❖ гінекологічні захворювання у жінок;
- ❖ безпліддя.

Застосування тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії вузлів щитовидної залози дає можливість цілеспрямованого відбору пацієнтів для хірургічного лікування. Наше дослідження підтвердило цінність даного метода дослідження, який забезпечує діагностику папілярного раку на доопераційному етапі і дає можливість вибору адекватної хірургічної тактики.

Крім зроблених теоретичних висновків щодо тиреоїдного канцерогенезу, отримані дані можуть слугувати основою для практичних висновків, які важливі для лікарів-радіологів, онкологів та ендокринологів. По-перше, результати роботи свідчать про можливість діагностики тиреоїдного раку на ранніх стадіях за умов вчасного та якісного обстеження пацієнтів з доброякісною тиреоїдною патологією, по-друге, очевидно відкривають нові можливості профілактики виникнення РЩЗ за умов ефективного обстеження та лікування хворих на доброякісні патології щитовидної залози при своєчасному прийнятті рішення про виконання хірургічного лікування та адекватної гормонотерапії вузлових утворень щитовидної залози.

ВИСНОВОК

У дипломній роботі представлено узагальнення і вирішення практичного завдання удосконалення гістологічної діагностики папілярного раку щитовидної залози, а також його клініко-гістологічних форм. В роботі досліджена структура хірургічних операцій щитовидної залози в клініці Інституту проблеми ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України, встановлено особливості гістологічної будови папілярної карциноми серед чоловіків і жінок різного віку.

1. При аналізі частоти хірургічного втручання з приводу папілярного раку щитоподібної залози за 2019 – 2025 рр., виявлено, що найбільша кількість прооперованих хворих спостерігалася за період 2019 – 2025 рр., відповідно і хірургічна активність була найбільш високою (приблизно 120 операцій на рік з приводу папілярного раку щитовидної залози). Найбільша частота випадків ПРЩЗ спостерігається у 2025 році, що становить 13,9%, а найменша – у 2021 році, що становить 6,0%. В результаті досліджень видно, що спостерігається з кожним роком тенденція до збільшення кількості випадків папілярних карцином. При аналізі статевих особливостей поширеності ПРЩЗ серед хворих, що були прооперовані за період 2019 – 2025 рр., виявлено значну перевагу кількості жінок. Загальне співвідношення чоловіки/жінки становить 1:6

2. Згідно досліджень частота захворювань на папілярну карциному у молодих людей віком 18 – 30 років, які отримали хірургічне лікування в клініці ІПЕП становить 13% . Спостерігаючи протягом семи років бачимо, що ПРЩЗ все частіше спостерігається серед осіб молодого віку, особливо серед жінок – у 6 разів частіше, ніж у чоловіків. Порівняно з 2019 р. у 2025 році він у 2,5 рази збільшився. А це являється складною соціальною проблемою, оскільки викликає погіршення демографічної ситуації в суспільстві.

3. Встановлено, що найбільш цінним прогностичним критерієм ПРЩЗ являється гістологічний тип будови, а саме наявність папіл і характерні зміни в ядрах пухлинних клітин. Характерним являється збільшення

розміру ядра, наявність, так званих «бороздків» і внутрішньоядерних «цитоплазматичних включень». Ядра різко просвітлені, що часто порівнюють з «годинниковими скельцями». Відмінною ознакою папілярних карцином являється також наявність «псамомних тілець», які нагадують зріз стовбура дерева з характерними кільцями, які збільшуються в діаметрі від центра утворення до периферії. А також характерним є виражені фіброзно-склеротичні зміни зі сторони строми.

4. У змінненні поширеності раку щитовидної залози основну роль відіграють генетичні фактори, тоді як вплив факторів навколишнього середовища (виразності йодної недостатності, наслідки аварії на ЧАЕС та «старіння» популяції) є значущим, але незначним.

5. При дослідженні операційного матеріалу було встановлено, що найбільш поширеною гістологічною формою папілярного раку щитовидної залози є карцинома з циліндричних клітин, що становить 40,7% від загального числа ПРЩЗ.

Дослідження гістологічної будови щитовидної залози має надзвичайно важливе значення, оскільки правильно поставлений діагноз відіграє важливу роль у подальшому лікуванні і профілактиці захворювання. Отримані дані можуть слугувати основою для практичних висновків, які важливі для лікарів-радіологів, онкологів та ендокринологів. Результати роботи свідчать про можливість діагностики тиреоїдного раку на ранніх стадіях за умов вчасного та якісного обстеження пацієнтів; вказують на можливості профілактики виникнення РЩЗ за умов ефективного обстеження та лікування хворих на доброякісні патології щитовидної залози при своєчасному прийнятті рішення про хірургічного лікування та адекватної гормонотерапії вузлових утворень щитовидної залози.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Балабушко О. В., Балабушко С. Б. Скринінг раку щитовидної залози при дуплексному скануванні екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин / О. В. Балабушко, С. Б. Балабушко // Український радіологічний журнал. – 2016. – с. 4.
2. Богданова Т. И. Патология щитовидной железы у детей: атлас / Т. И. Богданова, В. Г. Козырицкий, Н. Д. Тронько. – К: Чернобыльинтеринформ, 2000. – 160 с.
3. Божок Ю. М. Цитологічна діагностика новоутворень щитовидної залози: атлас / Ю. М. Божок. – К: Здоров'я, 2006. – 225 с.
4. Венгер О. В., Батюк С. І., Бриндіков Л. М. Діагностика раку щитовидної залози за допомогою тонкоголкової прицільної аспіраційної біопсії/ О. В. Венгер, С. І. Батюк, Л. М. Бриндіков // Український радіологічний журнал. – 2016. – с. 20.
5. Галайчук І. Й. Клінічна онкологія, част. І : посібник / І. Й. Галайчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 276 с.
6. Ендокринологія / П. М. Бондар, О. М. Приступюк, О. В. Щербак та ін. – К.: Здоров'я, 2002. – 512 с.
7. Ендокринологія : підручник / П. М. Бондар, О. В. Большова, А. С. Єфімов та ін. – К.: Вища школа, 2004. – 494 с.
8. Ендокринологія, вид. 2-ге, випр. і доп.: підручник / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, Ю. І. Комісаренко та ін.; за ред. П. М. Боднара. – Вінниця : Нова книга, – 2010. – 464 с.
9. Клінічна онкологія: навч. посібник / В. А. Коссе, І. М. Бондаренко, В. Є. Машталер та ін. – Дніпропетровськ: Арт-Пресс, 2002. – 240 с.
10. Лекції з клінічної онкології, т. 2 : учб. посібник / Ю. В. Думанський, О. Ю. Попович, І. Є. Седаков та ін.; за ред. проф. Г. В. Бондаря. – Донецьк, 2007. – 186 с.
11. Онкологія : підручник / Г. В. Бондар, Ю. В. Думанський, О. Ю. Попович та ін. – К. : ВСВ «Медицина», 2013. – 186 с.

12. Онкологія : підручник, вид. 3-тє, перероб. і доп. / Б. Т. Білінський, Н. А. Володько, А. І. Гнатишак та ін.; за ред. проф. Б. Т. Білінського. – К. : Здоров'я, 2007. – 532 с.
13. Онкологія: підручник / В. П. Баштан, А. Л. Одабаш'ян, П. В. Шелешко. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 316 с.
14. Онкологія: підручник / І. Б. Щепотін, В. Л. Ганул, І. О. Клименко та ін. – К.: Книга плюс, 2006. – 496 с.
15. Рак щитовидної залози : посібник / І. М. Бондаренко, В. Ф. Завізіон, В. С. Кислицина та ін. – Дніпропетровськ, 2011. – 164 с.
16. Стариков В. И. Общая онкология : учеб. пособие / В. И. Стариков. – Х. : ХГМУ, 2006. – 72 с.
17. Шевченко А. І. Онкологія : підручник / А. І. Шевченко. – Запоріжжя: 2006. – 256 с.
18. [Електронний ресурс]. – Режим доступу :
http://webmed.com.ua/ua/zdorove_ot_a_do_ya/simptomy_zabolevanij/rakonkologiya/kancerogenez_immunologiya_opuholej – Канцерогенез. Імунологія пухлин
19. [Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://www.web-of-med.ru/medics-99-1.html> – Поняття про пухлини. Їх поширення та історія розвитку вчення
20. [Електронний ресурс]. – Режим доступу :
http://ilive.com.ua/health/kancerogenez-teorii-i-stadii_108496i15957.html – Канцерогенез: теорії і стадії
21. [Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://medkarta.com/?cat=article&id=24848> – Онкогенез
22. [Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://diapharma.ua/articles/statistika-onkologichnih-zahvoryuvan-v-ukrayini> – Статистика онкологічних захворювань в Україні
23. [Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://microsvit.info/stadiji-kantserohenezu> – Стадії канцерогенезу

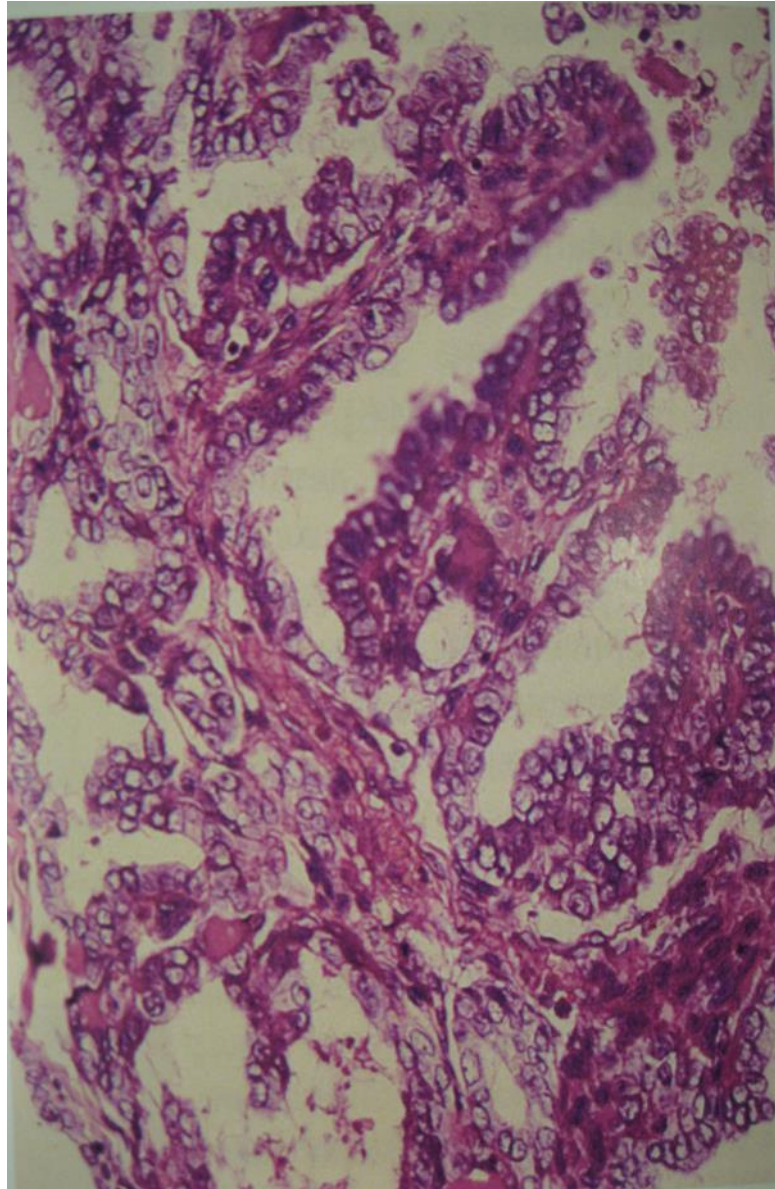
- 24.[Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://www.vidal.ru/encyclopedia/narusheniya-obmena-veshestv-endocrinologiya/schitovidnaia-zheleza-%E2%80%93-rol-v-organizme--zabolevaniia-i-perspektivnye-metody-ih-lecheniia> – Щитовидная железа – роль в организме, заболевания и перспективные методы их лечения
- 25.[Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://jizn.com.ua/uk/content/khvorobi-shchitovidno-zalozi-d-agnostika-ta-l-kuvannya> – Хвороби щитовидної залози. Діагностика та лікування
- 26.[Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://oberig.ua/uk/diseases/shitovidnaya-zheleza-i-reproduktivnoe-zdorove-zhen/> – Щитовидна залоза та репродуктивне здоров'я жінки
- 27.[Електронний ресурс]. – Режим доступу :
http://journals.lww.com/oncology-times/fulltext/2014/09251/Indications_that_Young_Adults_with_Papillary.2.aspx – Indications that Young Adults with Papillary Thyroid Cancer Have Increased Risk of Recurrence
- 28.[Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://www.jultrasoundmed.org/content/30/6/853.full> – Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma
- 29.[Електронний ресурс]. – Режим доступу :
http://med-akademia.ru/publ/lekcii/anatomija/opukholevyj_rost_2/12-1-0-156
 – Опухолевый рост 2
- 30.[Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<http://uzlovoyzob.com/2010-09-25-14-37-36/182-2011-02-28-20-56-40.html>
 – Показания к пункционной биопсии (ТАПБ) узлов щитовидной железы. Краткая версия
- 31.[Електронний ресурс]. – Режим доступу :
<https://www.a-betka.in.ua/2015/11/shhytovydna-zaloza-gormony.html> – Щитовидна залоза та її гормони – функції, аналізи, розшифровка

51.[Электронный ресурс]. – Режим доступа :

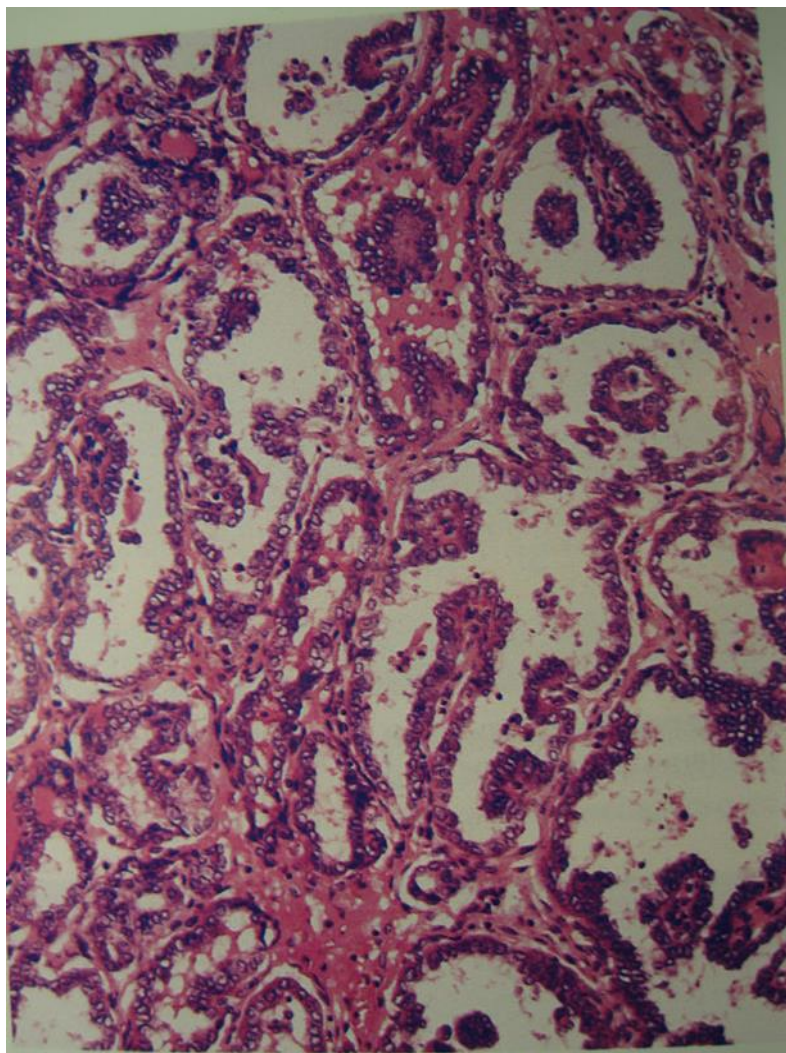
http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2011-07-04/11SIMYCJ.pdf –

Показания к пункционной биопсии узлов щитовидной железы

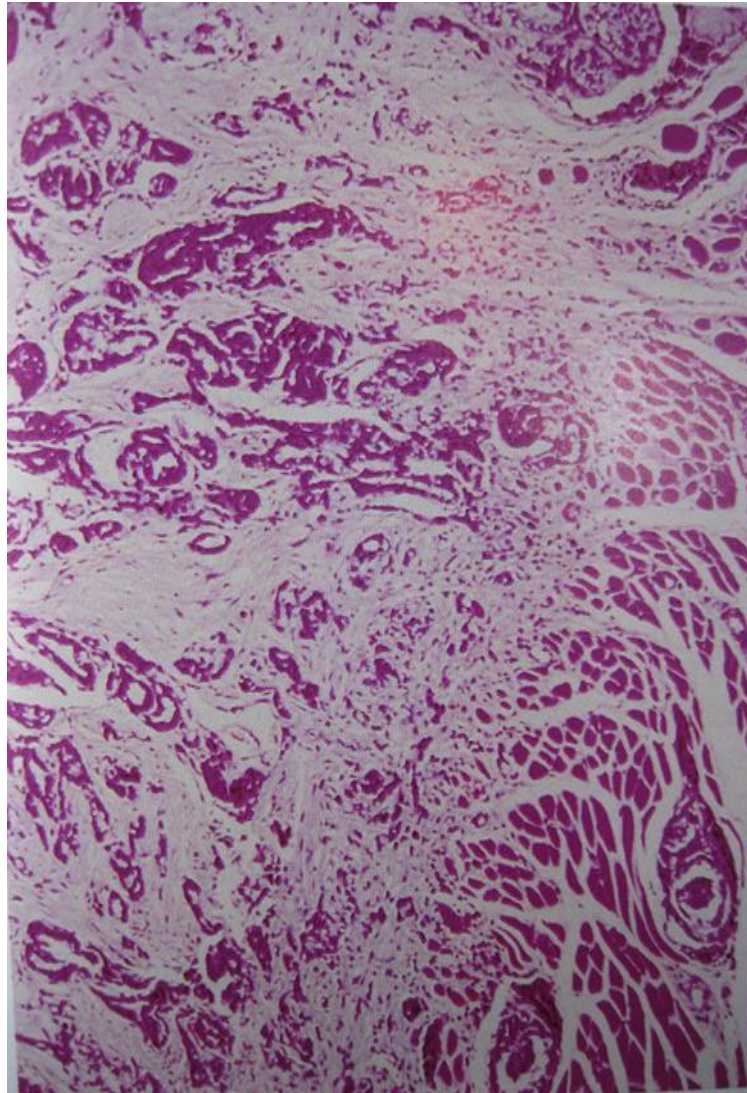
Папілярна карцинома



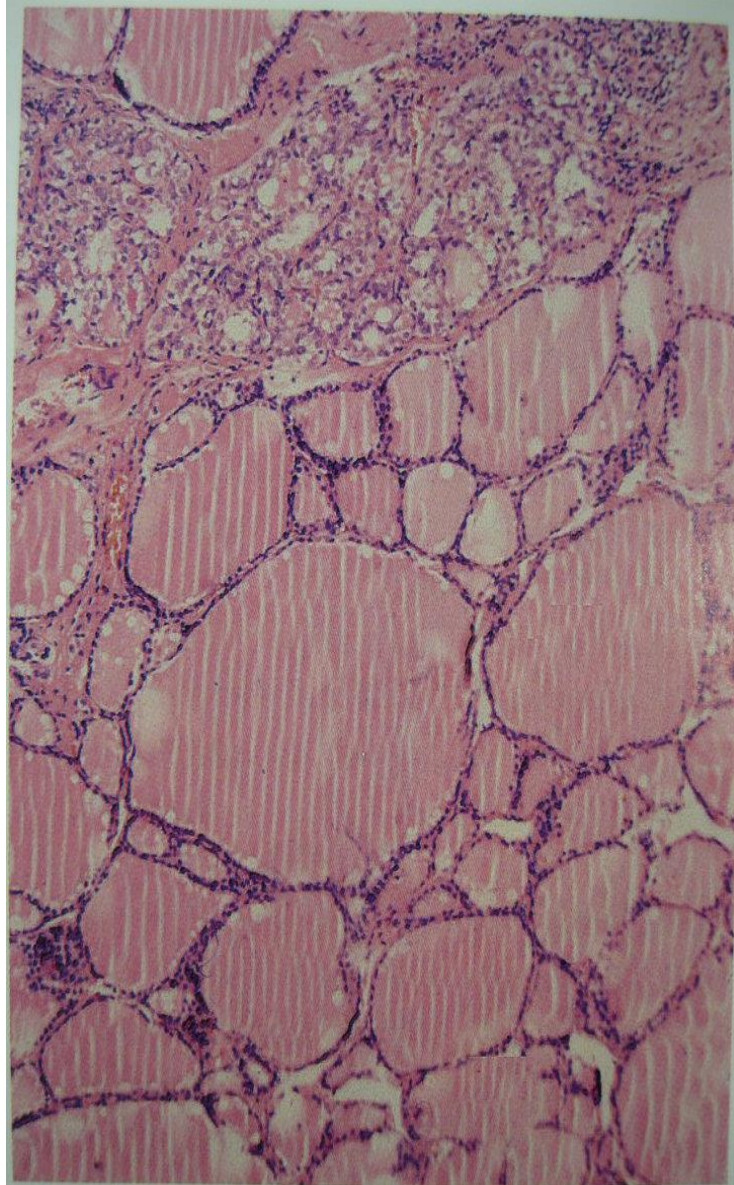
ПРЩЗ з циліндричних клітин



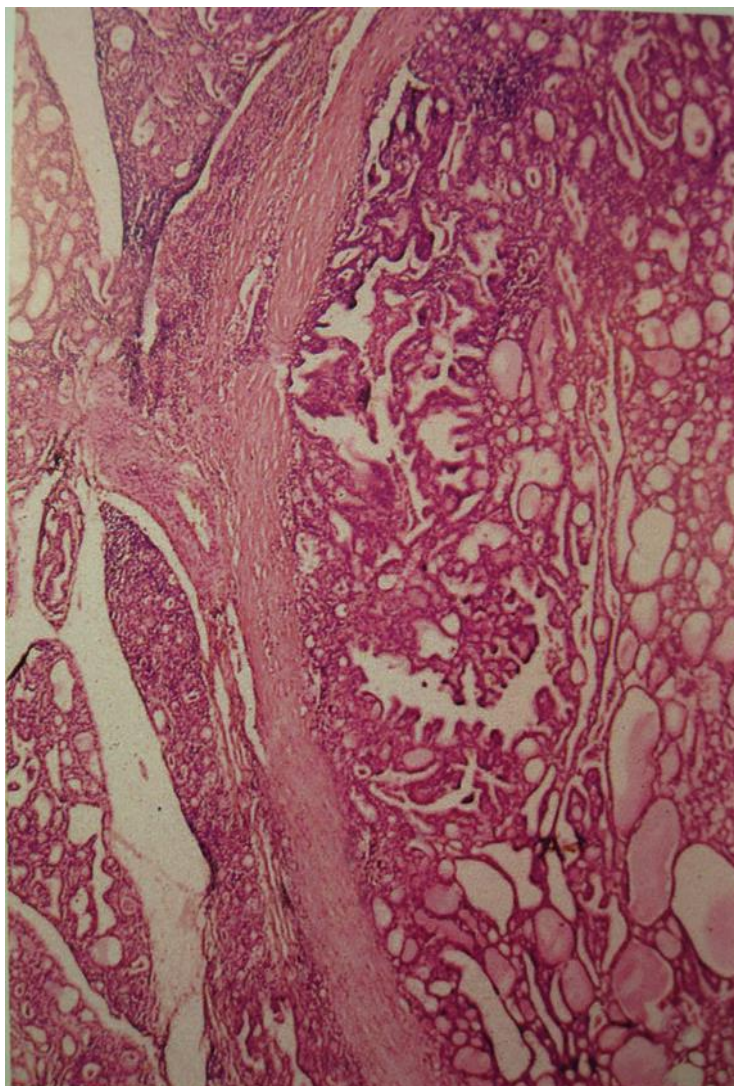
Фолікулярний варіант ПРЩЗ з ознаками інвазивного росту в капсулу



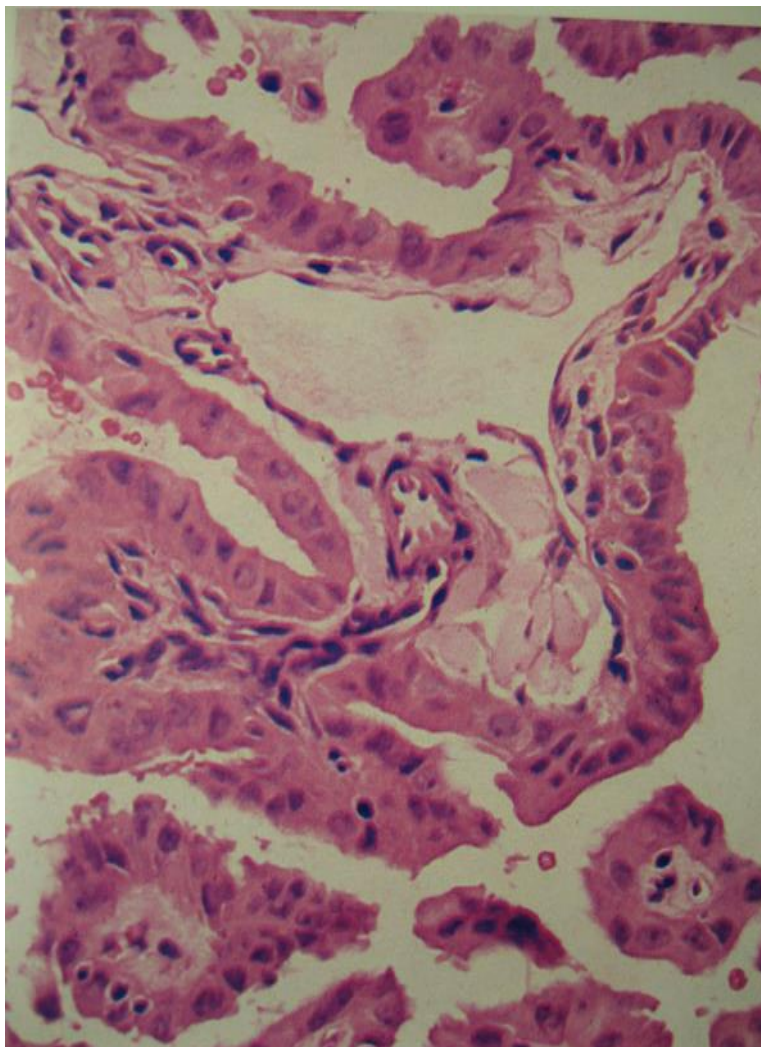
Фолікулярний варіант ПРЩЗ



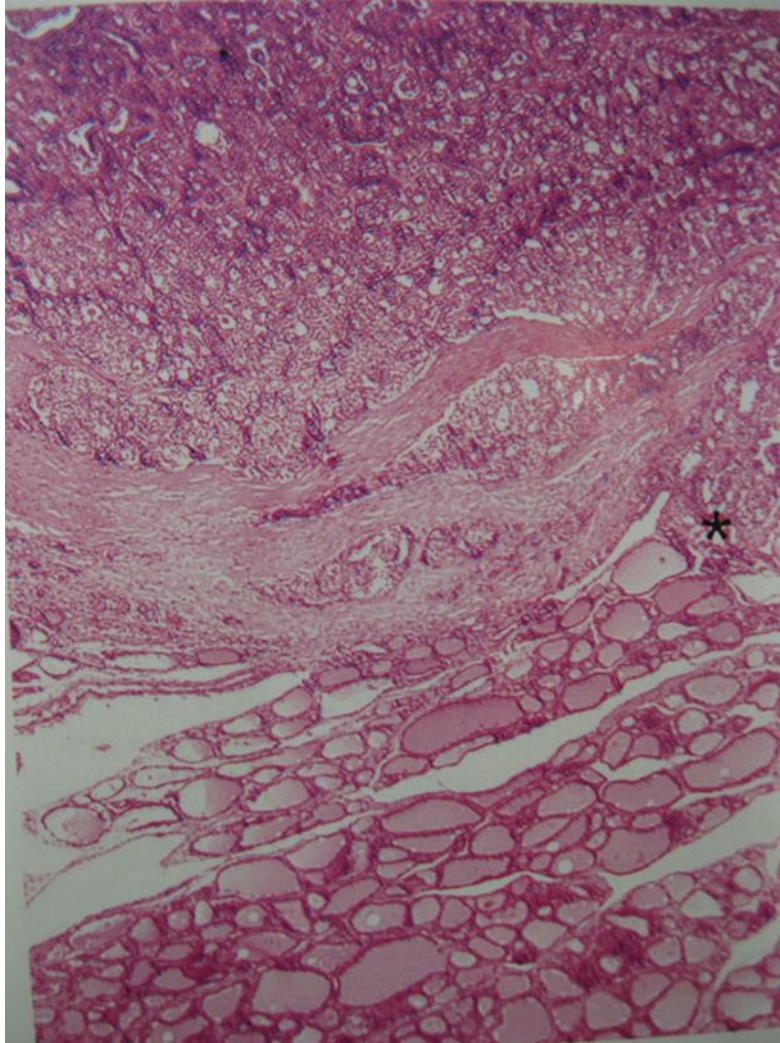
Мікрокарцинома ПРЩЗ (рак Грехема).



ПРЩЗ з оксифільних клітин



Папілярний рак з наявністю капсули



Рак щитовидної залози протягом 2019 – 2025 років

<i>Роки спостереження</i>	2019		2020		2021		2022		2023		2024		2025	
<i>Загальна кількість операцій</i>	940		1111		1188		1121		915		981		1098	
<i>Види раку щитовидної залози</i>	<i>кількіс</i>	<i>частка</i>	<i>кількіс</i>	<i>частка</i>	<i>кількіс</i>	<i>частка</i>	<i>кількіс</i>	<i>частка</i>	<i>кількіс</i>	<i>частка</i>	<i>кількіс</i>	<i>частка</i>	<i>кількіс</i>	<i>частка</i>
<i>Папілярний рак</i>	61	6,5 %	76	6,8 %	71	6,0 %	85	7,6 %	103	11,3 %	104	10,6 %	135	13,9 %
<i>Фолікулярний рак</i>	11	1,2 %	13	1,2 %	23	2,0 %	12	1,0 %	11	1,2 %	26	2,7 %	17	1,5 %
<i>Мікрокарцинома</i>	14	1,5 %	18	1,6 %	27	2,3 %	45	4,0 %	17	2,0 %	25	2,5 %	7	0,6 %
<i>Медулярний рак</i>	4	0,4 %	4	0,4 %	4	0,3 %	4	0,4 %	4	0,4 %	2	0,2 %	5	0,5 %