

## МОЖЛИВОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ВУЗЛОВОМУ ЗОБІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ТОНКОГОЛКОВОЇ АСПІРАЦІЙНОЇ ПУНКЦІЙНОЇ БІОПСІЇ ТА ДИНАМІКОЮ ВМІСТУ КАЛЬЦИТОНІНУ ТА ТИРЕОГЛОБУЛІНУ

В. Є. Вансович<sup>1,2</sup>, Р. С. Вастьянов<sup>1</sup>, Ю. М. Котік<sup>2</sup>, О. А. Базарченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет,

<sup>2</sup>Багатопрофільний медичний центр,

Університетська клініка Одеського національного медичного університету

## OPTIONS OF THE TREATMENT TACTICS CHOICE IN PATIENTS WITH NODULAR GOITER ACCORDING TO THE RESULTS OF FINE NEEDLE ASPIRATION PUNCTURED BIOPSY AND THE DYNAMICS OF CALCITONIN AND THYROGLOBULIN LEVEL

V. Ye. Vansovych<sup>1,2</sup>, R. S. Vastianov<sup>1</sup>, Yu. M. Kotik<sup>2</sup>, O. A. Bazarchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Odessa National Medical University,

<sup>2</sup>Multidisciplinary Medical Centre, University Clinic of Odessa National Medical University

### Реферат

Представлене дослідження є спробою об'єктивізації стратегії хірургічного лікування хворих з приводу вузлового зобу на основі даних ультразвукового дослідження (УЗД), тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) та визначення вмісту тиреоглобуліну і кальцитоніну. Оперативне втручання, на нашу думку, слід виконувати за наявності за даними УЗД нерівномірності ехо-структури та неправильної форми вузла, нечітко вираженої капсули ЩЗ, кальцинатів у поєднанні з сумнівним результатом ТАПБ за умови торпідного до консервативного лікування підвищеного рівня тиреоглобуліну та кальцитоніну.

**Ключові слова:** вузловий зоб; тонкогілкова аспіраційна пункційна біопсія; тиреоглобулін; кальцитонін; лікування.

### Abstract

Current study is an attempt to objectivise surgical strategy in patients with nodular goiter based on the data of sonographic study, fine needle aspiration punctured biopsy (FNAPB) and thyroglobulin and calcitonin level measurement. In our opinion, the surgery should be performed in case of irregular echostructure and inhomogenic structure of the node, poorly visualized thyroid gland capsule, calcinates together with questionable results of FNAPB, when the level of thyroglobulin and calcitonin are torpid and resistant to conservative treatment.

**Keywords:** nodular goiter; fine needle aspiration punctured biopsy; thyroglobulin; calcitonin; treatment.

Питання вибору оптимальної лікувальної тактики з приводу вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ) є актуальною проблемою ендокринологів та хірургів. Шляхом виконання ТАПБ вузлових утворень ЩЗ під контролем УЗД можна з досить високою вірогідністю (90 – 95%) встановити зляксісне перетворення клітин вузла. Одночасно, до стандарту обстеження пацієнтів при захворюваннях ЩЗ включають дослідження гормонального статусу (вміст ТТГ, Т3, Т4, кальцитоніну), імунних розладів (титр антитіл до тиреоїдної пероксидази та рецептору ТТГ), метаболічних показників (тиреоглобулін). Дискусійним є питання щодо визначення показань до оперативного лікування пацієнтів за наявності невеликих (діаметром 1,5 – 2 см) вузлів, особливо коли вони не непокоять пацієнтів та вияв-

лені випадково під час УЗД. Навіть невеликі вузлові утворення ЩЗ можуть бути карциномою з високою біологічною агресивністю, одним з маркерів якої дослідники вважають BRAF (V600E)–мутації [1, 2].

Встановлення BRAF–мутацій свідчить про більш агресивний перебіг папілярної карциноми ЩЗ, обґрунтовує необхідність виконання тотальної тиреоїдектомії, профілактичної лімфаденектомії центральної частини ший та подальшої радіоабляції з використанням <sup>131</sup>I, особливо за умови поєднання з підвищенням рівня ТТГ [3]. Проте, взаємозв'язок між прогностичними чинниками та BRAF–статусом папілярної карциноми ЩЗ є предметом широкого обговорення. Крім того, технологія визначення BRAF–мутацій досить дорога і не завжди може бути реалізована в широку практику.

Деякі автори вважають, що оперативне лікування вузлових форм зобу слід проводити лише за наявності чітких даних про папілярну або фолікулярну малігнізацію вузла (за результатами ТАПБ) [4], швидкого збільшення вузла за даними УЗД, що супроводжується симптомами стискання гортані або вираженим косметичним дефектом ший. У решті ситуацій показане динамічне спостереження ендокринолога, призначення консервативної (гормональної, метаболічної, протизапальної) терапії [5].

На підставі аналізу власних клінічних спостережень вважаємо за можливе проведення поєданого аналізу результатів ТАПБ та показників гормонально–метаболічного статусу ЩЗ. Такий діагностичний підхід може бути більш вибірковою та об'єктивним щодо визначення тактики

лікування пацієнтів та оптимально-го обсягу хірургічного втручання.

В літературі наведені дані щодо спроб визначення можливих маркерів злоякісного переродження вузлових утворень ЩЗ, зокрема, збільшення в динаміці титру антитіл до тиреоглобуліну [6], а також кальцитоніну [7]. Погоджуючись з думкою дослідників, ми поставили за мету провести порівняльне клінічне дослідження співвідношення результатів УЗД та ТАПБ різних форм зобу з лабораторними показниками гормонального й біохімічного гомеостазу ЩЗ.

Мета дослідження: визначення можливих критеріїв доцільності хірургічного лікування вузлового зоба залежно від результатів ТАПБ, динаміки розмірів вузлового утворення (встановлених за даними УЗД), концентрації тиреоглобуліну та кальцитоніну.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 84 пацієнти з вузловими утвореннями ЩЗ, віком від 19 до 74 років, чоловіків – 25, жінок – 59. В усіх пацієнтів застосований загальноприйнятий комплекс лабораторних та клінічних досліджень, що включав, зокрема, УЗД ЩЗ, ТАПБ, визначення показників гормонального статусу ЩЗ (вміст ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , АТкТПО, тиреоглобуліну, кальцитоніну). Аналізували тривалість захворювання, розміри вузлових структур в динаміці амбулаторного спостереження та лікування ендокринологами.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розміри вузлів у паренхімі ЩЗ від 5 – 7 до 45 – 50 мм, поодинокі вузлові структури виявлені у 37 (44%) хво-

рих, полінодозний зоб – у 47 (56%).

Результати ТАПБ наведені у *табл. 1*.

У 4 (4,8%) хворих при встановленні діагнозу токсичної аденоми відзначали підвищення рівня  $T_4$  від 5,12 до 21,48 нг/дл, у середньому ( $12,34 \pm 1,18$ ) нг/дл. Рівень ТТГ був знижений або перебував на нижній межі умовної норми, у середньому ( $0,18 \pm 0,08$ ) мкМО/мл. Ці хворі оперовані за умови досягнення медикаментозного еутиреозу, діагноз за даними цитологічного дослідження підтверджений за результатами гістологічного дослідження. В усіх пацієнтів виконано субтотальну тиреоїдектомію. Титр антитіл до рецепторів ТТГ не перевищував ( $1,35 \pm 0,15$ ) МО/мл, призначені подальше спостереження ендокринолога, контроль вмісту ТТГ та  $T_4$ .

У 8 (9,6%) хворих при автоімунному тиреоїдиті відзначений високий титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (від 500 до 2000 МО/мл), за даними УЗД виявлені ділянки зміненої щільності паренхіми ЩЗ, що не вважали вогнищевими новоутвореннями. Таким хворим ендокринологи призначали консервативну терапію.

У 72 пацієнтів відзначений еутиреоїдний стан, виявлені одне чи кілька вузлових утворень у паренхімі ЩЗ. У цих хворих з усіх гормональ-

них та біохімічних показників метаболізму ЩЗ найбільшу увагу привертала динаміка вмісту тиреоглобуліну і кальцитоніну (*табл. 2*).

У пацієнтів за наявності злоякісного новоутворення (що підтверджене за даними інтраопераційної експрес-діагностики) спостерігали значне збільшення вмісту тиреоглобуліну та кальцитоніну протягом усього періоду консервативного лікування. Всім цим хворим здійснено тиреоїдектомію з подальшим курсом радіоїодтерапії. Одночасно під контролем вмісту ТТГ призначали L-тироксин.

У хворих за наявності фолікулярної аденоми спостерігали позитивну динаміку показників метаболізму ЩЗ під впливом консервативного лікування. З огляду на потенційний ризик малігнізації, таким пацієнтам здійснено субтотальну тиреоїдектомію з подальшим динамічним спостереженням та медикаментозним лікуванням, динамічним контролем вмісту гормонів та УЗД ЩЗ.

У пацієнтів за встановленою діагнозу колоїдного зобу зміни показників неоднозначні. У 21 пацієнта під впливом консервативного лікування спостерігали суттєве зменшення вузлового утворення, що супроводжувалося тенденцією до нормалізації вмісту тиреоглобуліну та

Таблиця 1. Розподіл хворих з вузловим зобом залежно від результатів ТАПБ

Висновок ТАПБ	Кількість хворих	
	абс.	%
Колоїдний зоб	59	70,2
Фолікулярна аденома	9	10,7
Автоімунний тиреоїдит	8	9,6
Токсична аденома	4	4,8
Папілярна карцинома	3	3,5
Фолікулярна карцинома	1	1,2
Разом ...	84	100

Таблиця 2. Динаміка показників кальцитоніну та тиреоглобуліну у хворих за наявності вогнищевих новоутворень ЩЗ

Результат ТАПБ	Кількість хворих	Розмір вузла, мм ( $\bar{x} \pm m$ )		Рівень тиреоглобуліну, нг/мл ( $\bar{x} \pm m$ )		Рівень кальцитоніну, пг/мл ( $\bar{x} \pm m$ )		
		1	2	1	2	1	2	
		Колоїдний зоб	59	38	27,0 $\pm$ 3,6	44,0 $\pm$ 5,3	88,7 $\pm$ 7,5	82,5 $\pm$ 8,3
		21	22,0 $\pm$ 1,8	15,0 $\pm$ 1,2	84,5 $\pm$ 4,3	35,8 $\pm$ 2,7	20,4 $\pm$ 4,1	15,8 $\pm$ 2,2
Фолікулярна аденома	9		31,0 $\pm$ 2,4	45,0 $\pm$ 3,7	75,8 $\pm$ 3,2	70,4 $\pm$ 3,6	18,3 $\pm$ 2,2	16,4 $\pm$ 1,7
Папілярна карцинома	3		14,0 $\pm$ 3,5	21,0 $\pm$ 2,3	120,0 $\pm$ 14,7	109,4 $\pm$ 11,3	52,5 $\pm$ 8,5	48,8 $\pm$ 5,7
Фолікулярна карцинома	1		32	40	94,5	105,5	25,0	31,0

*Примітка.* 1 – показники на початку консервативного лікування; 2 – показники по закінченні курсу консервативного лікування (через 3 – 6 міс).

кальцитоніну. За таких умов ми не вважали за доцільне виконання оперативного втручання. Хворим продовжували консервативну терапію та динамічний нагляд у ендокринолога.

У 38 хворих, незважаючи на проведення консервативних заходів, спостерігали стійке підвищення рівня тиреоглобуліну та кальцитоніну, що супроводжувалося швидким збільшенням вузлових утворень (протягом 3 – 6 міс). Оскільки аналогічну ситуацію спостерігали при припущенні про злоякісну неоплазію (за результатами ТАПБ), вважаємо, що таким хворим показане оперативне втручання – гемітиреоїдектомія або субтотальна тиреоїдектомія з інтраопераційною цитодіагностикою. Необхідність виконання оперативного втручання, на нашу думку, обґрунтована високим ризи-

ком малігнізації навіть невеликих вузлових утворень. Слід зауважити, що через невелику кількість спостережень для встановлення достовірності наших припущень слід продовжити дослідження в цьому напрямку.

#### **ВИСНОВКИ**

1. Показання до хірургічного втручання та його обсяг з приводу вузлових утворень у ЩЗ обговорюються, особливо за наявності невеликих вузлів.

2. Сучасні тенденції розвитку тиреоїдної хірургії передбачають індивідуальний алгоритм вирішення цього питання, маючи на увазі, насамперед, онкологічну настороженість.

3. За наявності вузлового утворення у ЩЗ діаметром 10 – 15 мм, що не супроводжується підвищенням рів-

ня тиреоглобуліну, за нормально-го рівня кальцитоніну, без суттєвого збільшення вузла в динаміці виконання оперативного втручання недоцільне. Показане консервативне лікування (призначення препаратів йоду, L-тироксину, нестероїдних протизапальних засобів), динамічне спостереження та УЗД вузлів.

4. Оперативне втручання показане за сумнівних результатів ТАПБ та/або за умови торпідного до консервативного лікування підвищеного рівня тиреоглобуліну і кальцитоніну у поєднанні з даними УЗД щодо структури вузлового утворення.

5. Застосування такого підходу сприятиме визначенню оптимальної тактики лікування вузлового зобу.

#### **ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Tarashchenko YuN, Kovalenko AE, Bolgov MYu, i dr. BRAF–status papillarynykh tireoidnykh kartsinom i strategiya ikh khirurgicheskogo lecheniya. *Klinichna khirurgiia*. 2015;(6):49–54. [In Russian].
2. Hu S, Zhang G, Xu J, et al. Disparity expression of gamma-H2AX in papillary thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Lab*. 2014;60(12):2031–7.
3. Yu L, Ma L, Tu Q, et al. Clinical significance of BRAF V600E mutation in 154 patients with thyroid nodules. *Oncol Lett*. 2015;9(6):2633–8.
4. Janczak D, Pawlowski W, Dorobisz T, et al. An evaluation of the diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients operated for a thyroid nodular goiter. *Onco Targets Ther*. 2016;9:5819–23.
5. Dinets AV, Fomin PD, Hulchii MV, ta in. Kliniko–morfologichni osoblyvosti papilarnoi mikrokarstynomy shchytopodobnoi zalozy na foni khvoroby Hreivsa. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2012;(3):136–8. [In Ukrainian].
6. d’Herbomez M, Lion G, Béron A, et al. Advances in thyroglobulin assays and their impact on the management of differentiated thyroid cancers. *Ann Biol Clin*. 2016;74(1):21–7.
7. Kaczka K, Mikosiński S, Fendler W, et al. Calcitonin and procalcitonin in patients with medullary thyroid cancer or bacterial infection. *Adv Clin Exp Med*. 2012 Mar–Apr;21(2):169–78.