

Міністерство охорони здоров'я України  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Дуда Олег Романович**

**УДК 616.441-006.6-036.65-02-07-089**

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**РЕЦИДИВНИЙ МЕДУЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ:  
ПРИЧИНИ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ  
ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ О. Р. Дуда

Науковий керівник: **Бойко Ніна Іванівна**, доктор медичних наук, професор

Львів – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Дуда О. Р.* Рецидивний медулярний рак щитоподібної залози: причини, сучасні методи діагностики та хірургічного лікування хворих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук) за спеціальністю 222. Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертація присвячена оптимізації діагностики та хірургічного лікування хворих на рецидивний медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) шляхом вивчення причин рецидиву захворювання, опрацювання методів їх прогнозування, раннього виявлення та лікування.

Метою дослідження було покращити віддалені результати хірургічного лікування хворих на медулярний рак щитоподібної залози шляхом прогнозування рецидивного перебігу, удосконалити методи ранньої діагностики його рецидивів, опрацювати діагностичну та лікувальну тактики, вибір об'єму і технології проведення хірургічного лікування.

Для досягнення мети дослідження вивчено частоту і причини рецидивів МРЩЗ у пацієнтів Львівської області. Досліджено залежність рецидування від віку, статі, об'єму виконаних операцій, наявності супутніх захворювань. Вивчено показники пухлинних маркерів МРЩЗ кальцитоніну, хромограніну А, віментину та маркеру проліферації Ki-67 і можливість їх використання для прогнозування розвитку рецидивів і їх ранньої діагностики. Оптимізовано хірургічну тактику та хірургічне лікування хворих на рецидивний МРЩЗ. Розпрацьовано методологію ведення хворих на МРЩЗ в післяопераційному періоді, спрямовану на ранню діагностику рецидивів.

Для вирішення поставлених завдань була сформована програмно-цільова структура дослідження, згідно з якою робота виконувалась у 5 етапів. Для кожного етапу були окреслені завдання та методи: бібліосемантичні, епідеміологічні, клінічні, інструментальні, лабораторні, гістологічні, імуногістохімічні, концептуального моделювання, статистичні.

Результати проведеного дослідження підтвердили вагомість і доцільність нового вирішення важливого науково-практичного завдання щодо удосконалення методів діагностики, прогнозування варіантів клінічного перебігу і розвитку рецидивів та хірургічного лікування з метою покращення віддалених результатів лікування хворих на МРЩЗ, попередження виникнення рецидиву захворювання. В цьому допоможе опрацьована нова модель ведення хворих із МРЩЗ та впровадження в практику запропонованої методики хірургічного втручання при складних формах МРЩЗ.

Результати комплексного вивчення показників захворюваності та проаналізованих пацієнтів ( $n = 52$ ) на МРЩЗ засвідчили, що за останні 10 років спостерігається тенденція до зниження захворюваності на МРЩЗ у Львівській області, проте за останні 5 років (з 2016 року) відзначено її зростання і тенденцію до пізньої діагностики, переважно у 3-4 стадіях. Рецидив захворювання мав практично кожний шостий (17,3%) хворий з медулярною карциномою. Прогресування та виникнення рецидиву МРЩЗ у 7,2 рази частіше зустрічалось у чоловіків: 41,2% проти 5,7% у жінок ( $p=0,003$ ). Встановлено, що ризик настання смерті за методом Кокса у чоловіків з рецидивом є в 6,4 раза (ДІ [1,3-31,0],  $p=0,008$ ) вищим, ніж у жінок.

У пацієнтів із рецидивом МРЩЗ рідше виникала друга онкопатологія (15,4%) і поєднана патологія (23,1%), ніж у пацієнтів без рецидиву (16,3% та 25,6% відповідно), проте різниця цих показників була несуттєвою ( $p>0,05$ ).

Для лікування хворих із МРЩЗ використовували 3 типи хірургічного лікування: 1) тиреоїдектомія ( $n = 32$ ), 2) тиреоїдектомія + лімфодисекція ( $n = 16$ ), 3) тиреоїдектомія + розширена лімфодисекція ( $n=4$ ). Показанням для проведення оперативного втручання була наявність вузла у щитоподібній залозі, який за даними сонографії (класифікація TI-RADS) та у відповідності до критеріїв АТА і NCCN належав до групи високого ризику розвитку раку щитоподібної залози. При аналізі ретроспективних даних відсутня інформація про цитологічне дослідження пункцій вузлів щитоподібної залози. Інтраопераційне морфологічне підтвердження МРЩЗ було показанням до тиреоїдектомії. Виявлення

патологічних лімфатичних вузлів шиї методами візуалізації або інтраопераційна морфологічна верифікація метастазу у регіонарні лімфатичні вузли була підставою до проведення відповідної лімфодисекції шиї. Розширений обсяг операційних втручань (3 тип операції) проводили при складних випадках захворювання (pT4 та St4); ці операції виконували за участю мультидисциплінарної команди та давали шанс пацієнту на одужання чи тривалу ремісію. Щоправда, в подальшому такі пацієнти частіше ( $p < 0,05$ ) мали рецидив.

У пацієнтів після виконання розширених операцій (тиреоїдектомії з лімфодисекцією та тиреоїдектомії з розширеним обсягом лімфодисекції), рецидив МРЦЗ розвинувся у 77,8%, а категорія T та стадія були дуже занедбані. Водночас, у пацієнтів, яким була виконана лише класична тиреоїдектомія, рецидив зустрічався у 58,1% випадків, хоча первинна пухлина належала до категорії T1-T2. Це наводить на думку про необхідність збільшення об'єму оперативного втручання, навіть у ранніх стадіях захворювання.

5-річна безрецидивна виживаність склала 22,2%. Фактори, які сприяють виникненню рецидиву були поширеність пухлинного процесу, неадекватність об'єму операції, чоловіча стать, вік пацієнта. Важливим чинником у ранній діагностиці рецидивів МРЦЗ є використання тестів для прогнозування його ймовірності, а також дотримання періодичності та повноти повторних обстежень після хірургічного лікування.

За результатами обрахунку відношення шансів летальності у пацієнтів із рецидивом порівняно з групою пацієнтів без рецидиву із використанням регресії за методом Кокса, встановлено, що пацієнти із рецидивом мають у 10,6 ([ДІ 1,1 – 102,3],  $p = 0,02$ ) рази більші шанси летального випадку.

За аналізований період 2010-2020 років 3-4 стадії захворювання було діагностовано у 40,4% ( $n = 21$ ) пацієнтів. Кожний шостий (17,3%,  $n=9$ ) із досліджуваних пацієнтів мав 3 стадію хвороби, а майже кожний п'ятий (23,1%,  $n=12$ ) – 4 стадію МРЦЗ. Однією з ретроспективно виявлених причин запущеності є низький рівень онконастороженості стосовно пацієнтів із вузлами щитоподібної залози, а також низька частота визначення рівня кальцитоніну,

зокрема на первинному рівні сімейним лікарем.

При такій кількості запущених форм МРЩЗ рівень кальцитоніну в крові вимірювали тільки 33 (63,5%) хворим на МРЩЗ, зокрема до операції його контроль проводили 31 пацієнту (59,6%), після операції – 16 пацієнтам (30,8%). Причому парне дослідження (до і після операції) рівня кальцитоніну мали тільки 14 (26,9%) хворих із МРЩЗ.

Аналіз причин пізньої діагностики рецидивів МРЩЗ вказує на неналежне усвідомлення пацієнтами регулярних, чітко визначених термінів контролю за рівнем маркерів пухлинного процесу та потребу в опрацюванні алгоритму дій щодо вирішення даної проблеми. Розроблена нами «Модель ведення хворих із МРЩЗ» сприяє виявленню розвитку рецидивів захворювання на ранніх стадіях, своєчасному хірургічному лікуванню і, в підсумку, збільшення тривалості життя хворих.

Порівняльний аналіз гістологічних та імуногістохімічних досліджень показав, що в 12,0% випадків за даними рутинного гістологічного дослідження відбулася гіпердіагностика МРЩЗ, що аргументує доцільність застосування імуногістохімічних методів для верифікації та встановлення кінцевого діагнозу.

Імуногістохімічні дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл до онкомаркерів кальцитоніну, хромограніну А, віментину та Ki-67.

Аналіз показників пухлинних маркерів у пацієнтів із МРЩЗ у групах без рецидиву та з рецидивом захворювання показав, що рівень імуногістохімічної експресії кальцитоніну в групі пацієнтів із рецидивом був нижчим і становив 5,0 [5,0; 5,0] балів (що є в межах ++/+++ за інтенсивністю забарвлення) із коливанням від мінімального показника 3 бали до максимального 6 балів. Тоді як у групі без рецидиву МРЩЗ даний показник був вищим і становив 6,0 [6,0; 7,0] балів (у межах +++/++) із коливаннями від 2 до 7 балів. Різниця між групами за результатами підрахунку U-критерію Мана-Уїтні була статистично значущою ( $p < 0,05$ ). Таким чином, низький рівень експресії кальцитоніну при імуногістохімічному дослідженні є несприятливою прогностичною ознакою

щодо виникнення рецидиву МРЩЗ.

Порівняння цих онкомаркерів не виявило суттєвої різниці в групах осіб із рецидивом та без рецидиву. Рівень експресії кальцитоніну і хромограніну А був вищим у групі без рецидиву, а віментину – у групі з рецидивом МРЩЗ. Проте статистично значимою різниця була лише щодо кальцитоніну.

У пацієнтів з МРЩЗ збільшення рівня імуногістохімічної експресії кальцитоніну достовірно поєднувалось зі збільшенням рівня експресії хромограніну А ( $r=+0,49$ ,  $p=0,02$ ); аналогічний зв'язок виявлено щодо часток імунопозитивних клітин даних онкомаркерів:  $r=+0,68$ ,  $p=0,001$ . Водночас встановлено, що збільшення рівня експресії кальцитоніну достовірно поєднувалось зі зменшенням рівня експресії клітин Ki-67 ( $r=-0,52$ ,  $p=0,02$ ). Також було встановлено, що збільшення рівня експресії віментину поєднується зі збільшенням експресії ( $r=+0,64$ ,  $p=0,001$ ) та частки імунопозитивних клітин хромограніну А ( $r=+0,45$ ,  $p=0,038$ ).

Вперше встановлено, що виникнення рецидиву МРЩЗ у конкретного пацієнта можна достовірно спрогнозувати на основі комплексної інформації про його рівні експресії кальцитоніну та віментину, а також розмір пухлини за категорією Т. Прогностично несприятливими є низький рівень експресії в клітинах кальцитоніну, високий рівень експресії віментину та більший розмір пухлини за категорією Т.

У роботі опрацьована і вдосконалена методика проведення складного оперативного втручання «Стернотомія, тиреоїдектомія з комплексною лімфодисекцією шиї і середостіння», яка включала класичну тиреоїдектомію, іпсілатеральну або білатеральну радикальну або модифіковану лімфодисекцію шиї, селективну лімфодисекцію шиї VI-VII рівнів та лімфодисекцію переднього верхнього середостіння. Впроваджено етапність виконання оперативного втручання, яке забезпечує не лише видалення препарату за принципом en bloc з ділянки середостіння та шиї, а дотримання правил етапності переривання лімфівідтоку від пухлини у цих ділянках.

Обсяг оперативного втручання при МРЩЗ має вирішальне значення для прогнозу та ймовірності рецидиву. Так, при розмірі первинної пухлини більше 1,0 см повинна виконуватися не лише тиреоїдектомія, а й білатеральна дисекція шийі VI рівня, а за радіологічними чи клінічними показами ще й іпсілатеральна чи білатеральна модифікована лімфодисекція шийі I-V рівнів. Виконання такого об'ємного оперативного втручання вимагає відповідного обладнання та високих технічних навичок у галузі онкохірургії, ендокринної та судинної хірургії, тому може виконуватися лише у спеціалізованих лікарнях.

Водночас інвазія первинної пухлини або метастазів у магістральні судини (сонні та підключичні артерії, підключична вена) чи їх часткове окутування (більше за 270°), наявність метастазів у лімфатичних вузлах середостіння нижче VII рівня чи інвазія пухлини у трахею на відстань більше 5-6 см стають протипоказанням до радикального лікування навіть у спеціалізованих лікарнях. Рішення мультидисциплінарної команди із залученням всіх необхідних спеціалістів є пріоритетним для визначення тактики лікування.

Ми провели вдосконалені нами розширені радикальні втручання у 4 пацієнтів із місцево-розповсюдженим та метастатичним медулярним раком щитоподібної залози. У 2 випадках були наявні метастази категорії N1b (I-V рівні шийі) разом з ураженням лімфатичних вузлів середостіння. У 2 випадках пухлина поширювалася за межі щитоподібної залози: у 1 випадку у гортань, 1 – у трахею. У 3 пацієнтів був первинно запущений процес (IVa стадія), а у 1 (II стадія) – рецидив з інвазією у гортань.

За даними методів візуалізації (КТ, УЗД) та клінічної оцінки мультидисциплінарна команда за участю онкохірургів голови та шийі, радіологів, хіміотерапевтів, а також судинних і кардіохірургів визначала лікувальну тактику та можливість проведення розширеного оперативного втручання, оскільки за стандартним підходом такі пацієнти не підлягали радикальному лікуванню.

Розроблено алгоритм прогнозування рецидиву МРЩЗ у конкретного пацієнта на основі комплексної інформації про рівні експресії у клітинах кальцитоніну, віментину, розміру первинної пухлини за категорією T.

Визначено, що несприятливими чинниками є низький рівень експресії кальцитоніну та високий рівень експресії віментину у пухлинних клітинах, а також більший розмір пухлини за категорією T. Виведене лінійне рівняння логістичної регресії щодо появи рецидиву та сформована модель ведення хворих із МРЩЗ якісно покращують покроковий алгоритм дій лікаря при роботі з пацієнтами із МРЩЗ.

Таким чином, у пацієнтів із запущеним МРЩЗ комплексна оцінка, розширені та комбіновані операції є єдиним шансом на радикальне лікування за умови роботи мультидисциплінарної команди та кваліфікованих хірургів голови та шиї.

*Ключові слова:* рецидив медулярного раку щитоподібної залози, онкомаркери, кальцитонін, імуногістохімічне дослідження, розширене радикальне втручання, модель ведення хворих, прогноз виживаності, прогноз рецидиву.



## ANNOTATION

*Duda O.R.* Recurrent medullary thyroid cancer: causes, modern methods of diagnostics and surgical treatment of patients. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the PhD, candidate degree in medical sciences in the specialty 222.Medicine. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, MOH of Ukraine, Lviv, 2023.

The thesis is devoted to optimization of diagnostics and surgical treatment of patients with recurrent medullary thyroid cancer (MTC) by the means of studying the causes of recurrence, development of methods of its prediction, early diagnosis and treatment.

The aim of the study was to improve the long-term results of surgical treatment of patients with medullary thyroid cancer by predicting the recurrence course, to improve the methods of early diagnosis of recurrences, to develop diagnostic and treatment tactics, the choice of extent and technique of surgical treatment.

In order to achieve the aim of the study, the frequency and causes of MTC recurrences in patients from Lviv region were investigated. The dependence of recurrence on age, gender, the volume of performed surgeries and the presence of concomitant diseases were researched. The indicators of MTC tumor markers, such as calcitonin, chromogranin A, vimentin and the proliferation marker Ki-67 and the possibility of their use for predicting the development of recurrences and their early diagnosis were studied. The surgical tactics and surgical treatment of patients with recurrent MTC were optimized. A methodology for the management of patients with MTC in the postsurgical period aimed at early diagnosis of recurrences was developed.

In order to complete the set tasks, a program-target structure of the research was formed, according to which the work was performed in 5 stages. Tasks and methods were outlined for each stage: bibliosemantic, epidemiological, clinical, instrumental, laboratory, histological, immunohistochemical, conceptual modeling, statistical.

The results of the conducted research confirmed the importance and the expediency of a new solution to an important scientific and practical task regarding the

improvement of diagnostic methods, forecasting options for the clinical course and development of relapses and surgical treatment in order to improve the long-term results of treatment of MTC patients, prevention of disease recurrence. This will be aided by the developed new model of management of MTC patients and the implementation of the suggested developed methods of surgical intervention in complex forms of MTC.

The results of a comprehensive study of MTC incidence (n=52) showed that over the past 10 years there has been a trend of reduction in MTC incidence in Lviv region, but over the past 5 years (since 2016) there has been a tendency of increase and late diagnosis of more aggressive forms of MTC, mostly in 3rd-4th stages. Almost every sixth (17.3%) patient with medullary carcinoma had a recurrence of MTC. Progression and recurrence of MTC were significantly 7.2 times more common in men: 41.2% versus 5.7% in women ( $p = 0.003$ ). It was found that the risk of death according to Cox method in men with relapse is 6.4 times (CI [1.3-31.0],  $p = 0.008$ ) higher than in women with recurrent MTC.

Patients with recurrent MTC were less likely to develop second oncopathology (15.4%) and combined pathology (23.1%) than non-relapsing patients (16.3% and 25.6%, respectively), but the difference was insignificant ( $p > 0.05$ ).

For the treatment of patients with MTC, 3 types of surgical treatment were used: 1) thyroidectomy (n=32), 2) thyroidectomy + lymph dissection (n=16), 3) thyroidectomy + extended lymph dissection (n=4). The indication for surgical intervention was the presence of a nodule in the thyroid gland, which, according to sonography (TI-RADS classification) and the ATA and NCCN criteria, belonged to the group of high risk of developing thyroid cancer. In the analysis of retrospective data, there is no information on cytological examination of punctures of thyroid nodules. Intraoperative morphological confirmation of MTC was an indication for thyroidectomy. Detection of pathological lymph nodes of the neck by imaging methods or intraoperative morphological confirmation of metastasis in the lymph nodes of the neck was an indication for carrying out the appropriate lymph node dissection of the neck. Extended volume of surgical interventions (type 3 surgery) was more often

performed in complex cases of the disease, (pT4 and St4); these operations were performed with the participation of a multidisciplinary team and gave the patient a chance for recovery or prolonged remission. However, later such patients more often ( $p < 0.05$ ) had a recurrence.

In patients after extensive operations (thyroidectomy with lymph node dissection and thyroidectomy with extended volume of lymph node dissection), the recurrence of MTC developed in 77.8%, and the T category and stage were significantly neglected. At the same time, in patients who underwent only classical thyroidectomy, recurrence occurred in 58.1% of cases, although the primary tumor belonged to the T1-T2 category. This suggests the need to increase the volume of surgical intervention, even in the early stages of the disease.

The 5-year recurrence-free survival rate amounted to 22.2%. The factors contributing to recurrence include the prevalence of the tumor process, the inadequacy of the volume of the operation, the male gender, and the age of the patient. An important factor in the early diagnosis of recurrent MTC is the use of tests to predict its probability, as well as compliance with the frequency and completeness of repeated examinations after surgical treatment.

According to the results of calculating the ratio of mortality rates in patients with recurrence compared to the group of patients without recurrence using the Cox regression, it was found that patients with recurrence have 10.6 [CI 1.1 - 102.3],  $p = 0.02$ ) times more chances of death.

During the analyzed period of 2010-2020, the 3rd-4th stages of the disease were diagnosed in 40.4% ( $n=21$ ) of patients. Thus, almost every sixth (17.3%,  $n=9$ ) of the studied patients had stage 3 disease, and almost every fifth (23.1%,  $n=12$ ) – stage 4 MTC. One of the retrospectively identified causes of neglect is the low level of oncology surveillance in patients with nodes in the thyroid gland, as well as the low frequency of determination of the calcitonin level, in particular at the primary level by a family doctor. With such a large number of advanced forms of MTC, the level of calcitonin in the blood was measured only in 33 (63.5%) patients with MTC, in particular, it was monitored in 31 patients (59.6%) before surgery, and in 16 patients

(30.8%) after surgery. Moreover, only 14 (26.9%) patients with MTC had a paired examination (before and after surgery) of the calcitonin level.

An analysis of the reasons for the late diagnosis of recurrences of MTC indicates inadequate awareness by patients of regular, clearly defined periods of monitoring the level of tumor markers and the need to develop an algorithm to address this problem. The current “Model of management of patients with MTC” contributes to the detection of recurrence of the in the early stages, timely surgical treatment and, ultimately, prolonging the life of patients.

Comparative histological and immunohistochemical MTC studies showed a discrepancy of 12.0%, which indicates overdiagnosis of this nosology according to the findings of routine histological studies and argues the importance of performing immunohistochemical studies to verify and establish the final diagnosis.

Immunohistochemical studies were performed using monoclonal antibodies to oncomarkers calcitonin, chromogranin A, vimentin and Ki-67.

Analysis of tumor markers in patients with MTC in groups with recurrence and without recurrence showed that the level of immunohistochemical expression of calcitonin in the group of patients with recurrence was lower and was 5.0 [5.0; 5.0] points (which is within ++ / +++ in color intensity) ranging from a minimum of 3 points to a maximum of 6 points. Whereas in the group without recurrence of MTC this figure was higher and was 6.0 [6.0; 7.0] points (within +++ / ++) with fluctuations from 2 to 7 points. The difference between the groups according to the results of the Man-Whitney U-test was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Thus, the low level of intensity of cell staining with calcitonin in the immunohistochemical study is an unfavorable prognostic sign of recurrence of MTC.

Comparison of other tumor markers did not reveal a significant difference in the groups of patients with and without recurrence. In general, the intensity of staining with calcitonin and chromogranin A was higher in the group without recurrence, while vimentin – in the group with recurrence of MTC. However, the difference was statistically significant only for calcitonin.

In patients with MTC, an increase in the level of immunohistochemical

expression of cells by calcitonin was significantly combined with an increase in the level of cell expression by chromogranin A ( $r = + 0.49$ ,  $p = 0.02$ ); a similar relationship was found for the proportions of immunopositive cells of these tumor markers:  $r = + 0.68$ ,  $p = 0.001$ . At the same time, it was revealed that the increase in the level of cell expression with calcitonin was significantly combined with a decrease in the level of expression of Ki-67 cells ( $r = -0.52$ ,  $p = 0.02$ ). It was also found that the increase in the expression of cells with vimentin is combined with an increase in the expression ( $r = + 0.64$ ,  $p = 0.001$ ) and the proportion of immunopositive cells of chromogranin A ( $r = + 0.45$ ,  $p = 0.038$ ).

It was established for the first time that the recurrence of MTC in a particular patient can be reliably predicted on the basis of comprehensive information on its levels of calcitonin and vimentin expression, as well as tumor size T. Low level of calcitonin expression, high level of vimentin expression and larger tumor size T are prognostically unfavorable.

The study deals with the method of complex surgical intervention “Sternotomy, thyroidectomy with complex lymph dissection of the neck and mediastinum”, which included classical thyroidectomy, ipsilateral or bilateral radical or modified lymph dissection of the neck and selective lymph dissection of the neck of VI-VII level and lymph dissection of upper anterior mediastinum. Staging of surgical intervention has been implemented, which ensures not only removal of the drug en bloc from the mediastinum and neck, but also compliance with the rules of staging interruption of lymph drainage from the tumor in these areas.

The extent of surgery for MTC is crucial for the prognosis and likelihood of future recurrence. Thus, if the primary tumor is larger than 1.0 cm, not only thyroidectomy should be performed, but also bilateral neck dissection of level VI, and according to radiological or clinical indications, also ipsilateral or bilateral modified neck lymph dissection of I-V levels. Such large-scale surgery requires appropriate equipment and high technical skills in the field of oncology, endocrine and vascular surgery, so it can be performed only in specialized hospitals.

At the same time, the invasion of the primary tumor or metastases into the main

vessels (carotid and subclavian arteries, subclavian vein) or their partial envelopment (more than  $270^\circ$ ), the presence of metastases in the lymph nodes of the mediastinum below the VII level, or the invasion of the tumor into the trachea for a distance of more than 5-6 cm become contraindications to radical treatment even in specialized hospitals. The decision of the multidisciplinary team with the involvement of all necessary specialists is critical for determining the tactics of the treatment.

In the study, we performed advanced radical interventions in 4 patients with locally advanced and metastatic medullary thyroid cancer. In 2 cases there were metastases of category N1b (I-V levels of the neck) with the involvement of the mediastinal lymph nodes. In 2 cases, the tumor spread beyond the thyroid gland: in 1 case into the larynx, and in the other – into the trachea. In 3 patients the process was initially advanced (stage IV), and in 1 patient (stage II) there was a recurrence with laryngeal invasion.

According to imaging methods (CT, ultrasound) and clinical assessment, a multidisciplinary team of head and neck oncologists, radiologists, chemotherapists, as well as vascular and cardiac surgeons determined treatment tactics and the possibility of advanced surgery, as the standard approach did not treat such patients radically.

An algorithm for predicting the recurrence of MTC in a specific patient was developed based on comprehensive information about the expression levels of calcitonin, vimentin, the size of the primary tumor and the T category. It was determined that unfavorable factors are a low level of calcitonin expression and a high level of vimentin expression in tumor cells, as well as a larger tumor size according to T category. The derived linear equation of logistic regression regarding the recurrence and the developed model of management of patients with MTC qualitatively improve the step-by-step algorithm of the doctor's actions when working with MTC patients.

Thus, in patients with advanced medullary cancer, complex assessment, extended and combined surgeries are the only chance for radical treatment with a multidisciplinary team and qualified head and neck surgeons.

***Key words:*** recurrence of medullary thyroid cancer, tumor markers, calcitonin, immunohistochemical study, extensive radical intervention, patient management model, prognosis of survival, prognosis of recurrence.

## Список публікацій

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. Принципи стадіювання медулярного раку щитоподібної залози за AJCC TNM 8 редакції. *AML*. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 101-116. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.101>. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*.
2. Duda O., Boyko N., Slipetskyi R. The role of immunohistochemical markers in predicting recurrence or death in patients with medular thyroid cancer. *ProcShevchenkoSciSocMedSci*. 2021. Vol. 65, No 2. P. 194-209. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.02.19>. *(Особистий внесок: пошук літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз одержаних результатів)*.
3. Анапластичний рак щитоподібної залози – актуальні питання сьогодення (згідно рекомендацій NCCN) / Галай О.О., Білинський Б.Т., Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Шмідт М.Р. *AML*. 2019. Том 25, № 1. С. 76-81. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.076>. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*.
4. Хірургічне лікування хворих на рак щитоподібної залози (стан проблеми). Ю. М. Стернюк, В. С. Процик, О. О. Галай, О. Р. Дуда. *Клиническая онкология*. 2013. №2 (10) С. 92-97. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/8547/xirurgichne-likuvannya-xvorix-na-rak-shhitopodibnoi-zalozii-stan-problemi>. *(Особистий внесок: участь в клінічних дослідженнях, написанні статті, узагальнення результатів)*.
5. Апудоми: медулярний рак щитоподібної залози – клініка, діагностика, лікування. Н.І. Бойко, Ю.І. Шаваров, О.Р. Дуда, Р.В. Кемінь, А.П. Ревура, Ю.П. Довгань, І.Ф. Залеський. *AML*. 2010. Vol. XVI. № 4. С. 135-138. *(Особистий внесок: пошук та аналіз літератури, узагальнення одержаних результатів)*.



6. Арозійні кровотечі в осіб із пухлинами голови та шиї – причини, наслідки та профілактика. Галай О.О., Бондаренко С.Г., Друзюк О.В., Дуда О.Р., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Буковинський медичний вісник*. 2012. т. 16, №3 (63), ч.1. С.190-195. DOI: <https://doi.org/10.24061/215508>. (Особистий внесок: пошук та аналіз літератури, узагальнення результатів).

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

7. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р. Розширені та комбіновані операції при медулярному раку щитоподібної залози. *Матеріали XVII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства*. Полтава, 14-16 листопада 2019 р. С. 167-168. (Особистий внесок: ідея публікації, участь в клінічних дослідженнях та написанні роботи, статистична обробка матеріалу).

8. Зміни у клінічних підходах при раку щитоподібної залози згідно рекомендацій NCCN та АТА / Дуда О.Р., Бойко Н.І., Сліпецький Р.Р., Галай О.О. *Матеріали НПК «Сучасна онкологія в еру скринінгових програм»*. Львів, 17-19 квітня 2018 р. С. 6-7. (Особистий внесок: аналіз літературних джерел, участь в написанні роботи, формування висновків).

9. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. Перспективи хірургії в лікуванні повторних рецидивів медулярного раку щитоподібної залози. *Матеріали всеукраїнської НПК з міжнародною участю, присвяченої 40-річчю кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького та 70-річчю Львівського обласного державного ендокринологічного центру «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»*. Львів, 31 травня-2 червня 2018 р. С. 23-24. (Особистий внесок: ідея публікації, участь в написанні роботи, участь в зборі матеріалу, узагальнення результатів).

10. Причини смерті у хворих з пухлинами голови та шиї за даними патологоанатомічних розтинів/ Галай О.О., Бондаренко С.Г., Дуда О.Р., Друзюк О.В., Карп С.Ю., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського*

наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в отоларингології». Одеса, 14-15 травня 2018 р. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2018. №3-с. С.14-15. (Особистий внесок: аналіз літературних джерел, участь в написанні роботи, статистична обробка матеріалу, формування висновків).

11. Гіпербарична оксигенація при лікуванні хворих з пухлинами голови та ший/ Галай О.О., Керунчик В.Т., Бондаренко С.Г., Дуда О.Р., Друзюк О.В., Карп С.Ю., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Матеріали щорічної традиційної осінньої конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні досягнення в отоларингології»*. Львів, 1-2 жовтня 2018 р. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2018. №5-с. С.16-17. (Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування висновків).

12. Duda O. «Small» medullary thyroid cancer and its relapses. *Матеріали 68-й конгресу товариства польських хірургів*. Краків, Польща, 27-30 вересня 2018 р. С.1125.

13. Atypowa metoda rekonstrukcji stomii u pacjentów po radykalnym leczeniu raka krtani i gardła / Duda O., Slipetsky R., Halay O., Bondarenko S., Druzyuk O., Sendeha I., Ludchak V., Karp S. *Materialy II Ogólnopolskiej Konferencji „Innowacje w otolaryngologii: wyzwania-możliwości-perspektywy”*, Kołobrzeg, 2017. *Nowa Audiofonologia*. 2017. T. 6, №3. P. 39-40. URL: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/380069.pdf> (Особистий внесок: ідея публікації, участь в клінічних дослідженнях, формування висновків).

14. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р. Реконструктивно-реабілітаційні оперативні втручання у пацієнтів після радикального лікування раку гортані та глотки. *Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України*. Київ, 26–28 травня 2016 р. *Укр. радіол. журн*. 2016. Спец. вип. 1. С. 22-23. (Особистий внесок: аналіз літературних джерел, участь в написанні роботи, узагальнення результатів).

15. Плоскоклітинний рак щитоподібної залози – рідкісний клінічний випадок / Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. *Матеріали Міжнародного*

*наукового XVII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р. С. 213. (Особистий внесок: ідея публікації, робота з пацієнтом, узагальнення результатів).*

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

16. Способ реконструкции оро- и фарингостом адаптированным к ишемии Филатовским лоскутом / Карп С.Ю., Галай О.О., Дуда О.Р., Слипецкий Р.Р. *Хирургия. Восточная Европа*. 2018. т. 7, вып. 1. С. 133-140. URL: [https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group\\_id=item\\_11&article\\_id=line\\_0](https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group_id=item_11&article_id=line_0) (Особистий внесок: участь в клінічних дослідженнях, формування висновків).

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	1
ANNOTATION.....	8
ЗМІСТ.....	18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 МЕДУЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ВПЛИВ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ НА ЙОГО ПЕРЕБІГ, ВИЖИВАНІСТЬ ТА РЕЦИДУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1 Сучасні методи діагностики МРЩЗ.....	30
1.2 Маркери пухлинного процесу у діагностиці медулярного раку та його рецидивів .....	41
1.3 Лікувальна тактика при різному перебігу МРЩЗ.....	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	57
2.1 Етапи роботи та загальна характеристика груп хворих, яким проводились дослідження.....	57
2.2 Методи дослідження.....	63
РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ МРЩЗ ТА РЕЦИДИВІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, МЕТОДИ ЇХ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ.....	70
3.1 Захворюваність на МРЩЗ у Львівській області у 2010-2020 роках ....	70
3.2 Клініко-патогістологічні характеристики хворих на МРЩЗ у Львівській області.....	73
3.3 Перебіг захворювання на МРЩЗ у групах хворих, які померли та були живими на кінець дослідження .....	85
3.4 Клінічні особливості перебігу захворювання у групах пацієнтів із рецидивом та без рецидиву МРЩЗ.....	93
РОЗДІЛ 4 ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ І ПУХЛИННІ МАРКЕРИ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА	

МОЖЛИВОСТІ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ.....	99
4.1 Дані імуногістохімічного дослідження у хворих на МРЩЗ .....	100
4.2 Прогнозування ризику рецидиву захворювання і програма обстежень у післяопераційному періоді .....	117
РОЗДІЛ 5 ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТА МОДЕЛЬ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА МРЩЗ.....	125
5.1 Методика проведення комплексних операцій при МРЩЗ.....	125
5.2 Модель ведення хворих на МРЩЗ .....	137
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	144
ВИСНОВКИ.....	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	159
ДОДАТКИ.....	180

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ  
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДІ – довірчий інтервал

ЄТА – Європейська тиреоїдна асоціація

ЗВ – загальна виживаність

ЗОЗ – заклад охорони здоров'я

ІТК – інгібітори тирокінази

Кт – кальцитонін

КТ – комп'ютерна томографія

ЛВ – лімфатичні вузли

ЛДОРЛДЦ – Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

ЛНМУ – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЛОКЛ – Львівська обласна клінічна лікарня

МК – медулярна карцинома

МЛВ – метастазування у лімфатичні вузли

МП-2 – металопротеїназа 2 типу

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МРЦЗ – медулярний рак щитоподібної залози

НПК – науково-практична конференція

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ПКт – прокальцитонін

РЕА – раково-ембріональний антиген

РЦЗ – рак щитоподібної залози

СВ – специфічна виживаність

ТАПБ – тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія

ТІМР-2 – тканинні інгібітори металопротеїназ 2 типу

УЗД – ультразвукове дослідження

ЩЗ – щитоподібна залоза

АТА – Американська тиреоїдна асоціація

СgА – хромогранін А

ДОРА – дигідроксифенілаланін

ЕВРТ – дистанційна променева терапія

FDG – фтордезоксиглюкоза

MEN2 – множинна ендокринна неоплазія

LNR – резектовані метастазовані лімфатичні вузли

LRFS – місцева виживаність без рецидивів

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Національна загальна онкологічна мережа)

NPV /НПЗ – негативне передбачуване значення

OR / СШ – співвідношення шансів

PPV /ППЗ – позитивне передбачуване значення

PRRT – радіонуклідна терапія пептидними рецепторами

TI-RADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System

TNM – Tumor, Nodus, Metastasis

RET – реаранжування під час трансфекції (REarranged during Transfection)

RR / ВР – коефіцієнт відносного ризику

## ВСТУП

**Обговорення вибору теми дослідження.** Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) розвивається із С-клітин (нейроендокринних, парафолікулярних) щитоподібної залози (ЩЗ) та характеризується агресивним перебігом хвороби [63, 96, 139]. У структурі злоякісних новоутворень ЩЗ медулярний рак становить 5-7%, а смертність від нього в останні роки сягає 14% [64, 103]. За даними GLOBOCAN, у світі щороку виявляють близько 300 000 нових випадків раку щитоподібної залози (РЩЗ), помирають від нього близько 40 тисяч людей [96]. Тривале безсимптомне протікання МРЩЗ призводить до пізньої діагностики, зокрема у половини хворих вже діагностуються регіонарні метастази [96, 129].

МРЩЗ представлений двома формами: спорадичною, яка складає 75-80%, та спадковою, на яку припадає 20-25% випадків захворювань [32, 56, 133]. Практично кожний п'ятий (19,7 %) пацієнт має рецидив захворювання при середньому часі спостереження 35 місяців (від 1 до 69 місяців) [157]. Незалежними доведеними факторами ризику рецидиву МРЩЗ є екстратиреоїдне поширення пухлинного процесу та саме лише хіміотерапевтичне лікування (без хірургічного втручання). Крім цього на виникнення рецидиву захворювання впливає поширення метастазів у лімфатичні вузли VI-VII рівня ( $p < 0,0001$ ) та високий передопераційний рівень кальцитоніну (Кт) у сироватці крові ( $p = 0,009$ ) [157].

Парафолікулярні клітини ЩЗ та клітини пухлин МРЩЗ продукують гормон Кт, який регулює рівень кальцію в крові. Показники Кт в крові повсюдно використовуються з метою діагностики рецидиву та моніторингу прогресування хвороби, хоча існують приклади невідповідності даних показників з рецидивом захворювання [37, 38]. Зниження рівня Кт в крові у пацієнтів в післяопераційному періоді свідчить про радикальність проведеного лікування, а його підвищення у подальшому (вище 100 пг/мл) – про наявність рецидиву хвороби чи метастазування пухлини [80, 175, 187]. Інші дослідники вважають достовірними стимуляційні тести Кт [123]. Також трапляються випадки



біохімічного рецидиву – відсутність клінічного рецидиву при високих рівнях сироваткового Кт [30, 31]. Біохімічна Кт ремісія вважається кращим прогностичним фактором для безрецидивної виживаності [104].

Враховуючи велику кількість прогностичних чинників, доцільно відпрацювати релевантні алгоритми діагностики МР, тести для прогнозування можливих рецидивів після хірургічного лікування, ранньої їх діагностики та методології спостереження за хворими в післяопераційному періоді. Перспективним напрямком є вивчення тканинних пухлинних маркерів кальцитоніну, віментину, хромограніну А та Ki-67, які можуть займати певну роль у розвитку рецидиву, а також можливостях його ранньої діагностики.

Відкриття прогностичного значення плазмової концентрації Кт, а також наявності соматичних RET-мутацій (REarranged during Transfection), можуть бути корисними показниками для оптимізації клінічних рішень в майбутньому, зокрема у застосуванні інгібіторів кіназ [87].

За перебігом захворювання МРЩЗ займає проміжне місце між високодиференційованими та недиференційованими формами раку ЩЗ.

МРЩЗ має високий ступінь клінічної агресивності і характеризується схильністю до рецидиву захворювання [184]. Загальновизнано, що єдиним радикальним методом лікування МРЩЗ є хірургічний, тому початковий вибір адекватного обсягу операції надає можливість покращити показники безрецидивної та загальної виживаності хворих. Дискутабельними залишаються питання обсягу радикального втручання в первинному вогнищі та регіонарних лімфатичних вузлах, а також при первинних і повторних операціях [175, 180]. Водночас у більшості міжнародних рекомендацій мінімальним об'ємом оперативного втручання при МРЩЗ є тиреоїдектомія, а за наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах – лімфодисекція рівнів ураження.

Проблема рецидивного МРЩЗ залишається актуальною та потребує втілення нових підходів у клінічну практику ендокринної онкологічної хірургії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є частиною комплексного дослідження науково-дослідних робіт кафедри хірургії

№1 Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького: «Обґрунтування діагностичної та хірургічної тактики, із застосуванням сучасних технологій, у пацієнтів на хірургічну патологію органів черевної порожнини, ендокринної системи, гнійно-септичними захворюваннями м'яких тканин з метою покращання безпосередніх та віддалених результатів, їх лікування, прогнозування і попередження розвитку ускладнень» (2015-2019 роки, № державної реєстрації 0115U000048) та «Дослідити ефективність застосування сучасних технологій в лікуванні пацієнтів із хірургічною патологією органів черевної порожнини, ендокринної системи та гнійно-септичними захворюваннями м'яких тканин та визначити критерії прогнозування ускладнень» (2020-2024 роки, № державної реєстрації 0120U002133).

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол № 4 від 27 грудня 2016 року.

**Мета дослідження** – покращення віддалених результатів хірургічного лікування хворих на медулярний рак щитоподібної залози шляхом прогнозування рецидивного перебігу, удосконалення методів ранньої діагностики його рецидивів, опрацювання діагностичної та лікувальної тактики, вибору об'єму і техніки проведення хірургічного лікування.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні **завдання**:

1. Вивчити частоту і причини рецидивів медулярного раку щитоподібної залози у пацієнтів Львівської області.
2. Дослідити залежність рецидування від віку, статі, об'єму виконаних операцій, наявності супутніх захворювань.
3. Вивчити показники пухлинних маркерів МРЦЗ кальцитоніну, хромограніну А, віментину та маркеру проліферації Ki-67 і можливість їх використання для прогнозування розвитку рецидивів і їх ранньої діагностики.
4. Оптимізувати хірургічну тактику та хірургічне лікування хворих на рецидивний МРЦЗ.

5. Розпрацювати методологію ведення хворих на МРЩЗ в післяопераційному періоді, спрямовану на ранню діагностику рецидивів.

**Об'єкт дослідження** – хворі на рецидивний медулярний рак щитоподібної залози.

**Предмет дослідження** – можливість прогнозування клінічного перебігу рецидивного МРЩЗ, ранньої діагностики рецидивів та вибору оптимальної лікувальної тактики.

**Методи дослідження:** бібліосемантичні, епідеміологічні, клінічні, інструментальні, лабораторні, гістологічні, імуногістохімічні, концептуального моделювання, статистичні.

**Наукова новизна** одержаних результатів полягає у тому, що вперше в Україні:

- оцінено особливості перебігу захворювання та результати лікування в залежності від гістологічного варіанту та наявності пухлинних маркерів: кальцитоніну, хромограніну А, віментину і Ki-67 в тканині пухлини;
- вивчено роль даних маркерів для оцінки прогнозу виживаності хворих із рецидивним МРЩЗ;
- опрацьовано алгоритм прогнозування рецидивного МРЩЗ;
- оптимізовано хірургічну тактику та хірургічні методи лікування хворих на рецидивний МРЩЗ.

**Практичне значення** результатів роботи полягає у тому, що вони стали підставою для:

а) *опрацювання:* інноваційного алгоритму діагностики рецидивного МРЩЗ;

б) *впровадження та широкого використання:*

- імуногістохімічних методів діагностики МРЩЗ у клінічній практиці;
- оптимальних за обсягом радикальних операційних втручань на первинному вогнищі та регіонарних лімфатичних вузлах, а також при первинних і повторних операціях з приводу МРЩЗ.

Матеріали наукового дослідження впроваджені та використовуються: у практичній роботі закладів охорони здоров'я – 4 акти впровадження: (додаток Б).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант спільно з науковим керівником визначив тему, мету, завдання та програмно-цільову структуру роботи. Автором особисто вибрано необхідні методи дослідження; проведено відбір та огляд сучасних світових і українських релевантних інформаційних джерел літератури, що стосується МРЩЗ; проведено відбір та аналіз даних медичних карт в пацієнтів, які лікувалися у стаціонарі. Здобувач самостійно проводив діагностику, лікування та динамічне спостереження за хворими із МРЩЗ, що дозволило опрацювати та сформулювати алгоритм спостереження за пацієнтами для попередження рецидиву.

Здобувач самостійно зібрав, згрупував первинну документацію, провів статистичний аналіз та оцінку отриманих результатів, сформулював основні положення роботи, висновки і рекомендації щодо подальшого впровадження у практику результатів дисертації, особисто провів розширені оперативні втручання у пацієнтів з МРЩЗ.

**Апробація результатів дисертації,** основних її положень, висновків і практичних рекомендацій здійснювалась на міжнародному і галузевому рівнях (додаток А). Результати дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях (НПК) із міжнародною участю: XVII з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, Полтава, 14–16 листопада 2019 р.; Щорічна традиційна осіння конференція Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні досягнення в отоларингології», Львів, 1–2 жовтня 2018 р.; 68-й конгрес товариства польських хірургів, Краків, Польща, 27–30 вересня 2018 р.; Міжнародний науковий XVII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, Тернопіль, 20–22 вересня 2018 р.; Всеукраїнська НПК з міжнародною участю, присвячена 40-річчю кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького та 70-річчю Львівського обласного державного ендокринологічного центру «Проблемні

питання діагностики та лікування ендокринних захворювань», Львів, 31 травня – 2 червня 2018 р.; Щорічна традиційна весняна конференція Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в отоларингології», Одеса, 14–15 травня 2018 р.; НПК «Сучасна онкологія в еру скринінгових програм», Львів, 17–19 квітня 2018 р.; II Ogólnopolska Konferencja „Innowacje w otolaryngologii: wyzwania-możliwości-perspektywy”, Kołobrzeg, 2017.; XIII з'їзд онкологів та радіологів України, Київ, 26–28 травня 2016 р.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них: 7 статей у наукових фахових виданнях, у тому числі 1 – у виданні, що входить до бази «Scopus»; 9 друкованих праць, що відображають апробацію матеріалів дисертації.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 188 сторінках друкованого тексту, в тому числі на 134 сторінках основного тексту. Робота складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, основної частини, до якої входять вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації. Робота містить список 191 використане джерело літератури (166 латиною та 25 кирилицею). Робота ілюстрована 62 рисунками, 12 таблицями, містить 2 додатки.

## РОЗДІЛ 1

### МЕДУЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ВПЛИВ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ НА ЙОГО ПЕРЕБІГ, ВИЖИВАНІСТЬ ТА РЕЦИДУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Медулярний рак щитоподібної залози / медулярна карцинома (МК) належить до класу рідкісних нейроендокринних агресивних пухлин, виникає з парафолікулярних клітин (С-клітин), що відповідають за вироблення та секрецію численних пептидів, включаючи кальцитонін та раково-ембріональний антиген щитоподібної залози. Він є третім за поширеністю типом раку щитоподібної залози, негативні прогностичні параметри якого залежать від стадії захворювання при діагностиці, метастазування в лімфатичні вузли чи віддалені органи та повноти резекції пухлини [32, 63, 67, 96, 132, 139, 168, 170, 173]. При тому, що його частка становить менше 10 % усіх злоякісних новоутворів щитоподібної залози у світі [56, 64, 103, 139], а в Америці – лише 3–5 % [127], проте 13,4 % смертей пов'язані з МК серед усіх онкопатологій щитоподібної залози [56, 64, 103, 129]. Рівень первинної захворюваності на МРЩЗ у світі становить 0,19 / 100 тис. нас. на рік, загальна захворюваність – 3,8 / 100 тис. нас. [63, 67].

Незважаючи на те, що відомим медулярний рак вже є понад 100 років (в 1906 р. був вперше описаним вченим Жаке як „злаякісний зоб з амілоїдом” [139]), при цьому до сьогодні існують протилежні думки щодо впливу віку та статі хворих на перебіг та прогноз хвороби. Зокрема, згідно з одними публікаціями, вік негативно впливає на результати лікування [10, 22], іншими – не відіграє значної ролі [42]. Також щодо статі пацієнтів, то одні автори вважають, що рівень 10-річної виживаності в чоловіків у 2 рази вищий, ніж у жінок [101, 169], а жіноча стать та літній вік безпосередньо корелювали з більш запущеним захворюванням після встановлення діагнозу ( $p < 0,001$ ) [96, 175]; на думку інших – виживаність серед жінок була більшою як впродовж 5, так і 10 років [181, 183]. На загал, аналіз літературних даних показав, що виживаність

пацієнтів на МК щитоподібної залози коливається в широких межах: 5-річна – від 51 % до 97 %, 10-15-річна – від 32 % до 88 %, 20-річна – від 30 % до 72 %.

У більшості випадків це залежить від наявності метастазів, які, на думку Eun Hae Estelle Chang та ін. (2016), присутні в 39,7 % пацієнтів, тоді як 60,3 % пацієнтів мали локалізований МРЩЗ [96]. Зокрема, є дані, що 10-річна виживаність пацієнтів, пухлини яких не виходять за межі щитоподібної залози, є досить високою та становить 95,6 %, тоді як при метастазах в шийні лімфатичні вузли така виживаність вже знижується до 75,5 %, а при віддалених метастазах – лише до 40 % пацієнтів можуть вижити протягом 10 років [129].

Більшість пацієнтів на МРЩЗ (близько 75 %) мають спорадичний (не успадкований) медулярний рак щитоподібної залози; решта (25 %) – спадковий (сімейний або фамільний), що базується на посиленні функціональної мутації протоонкогену RET [32, 56, 63, 133].

Спорадичні МРЩЗ найчастіше виникають в проміжку 40–60 років життя, але можуть з'являтися в будь-якому віці. Серед спорадичних випадків часто трапляються метастази до середостіння, а 10–20 % пов'язано з іншими віддаленими метастазами хвороби, що знижує шанси на тривалу виживаність. Важливим також є те, що 40-60 % спорадичних МРЩЗ демонструє соматичні мутації протоонкогену RET [135].

Спадковий МРЩЗ може бути ізольованим (власне його називають сімейним медулярним раком щитоподібної залози, якому, як правило, передують неопластична гіперплазія С-клітин) або асоційованим із синдромом множинної ендокринної неоплазії (multiple endocrine neoplasia – MEN) типів 2А та 2В, які успадковуються за аутосомно-домінантним типом з різною пенетрантністю захворювання. Найбільш поширеним синдромом є MEN2А, який пов'язаний, окрім МРЩЗ, ще з феохромоцитомою та гіперпаратиреозом. Проте більш як 95 % пацієнтів на MEN2А мають МРЩЗ.

Діагноз сімейного МРЩЗ раніше ставили тільки із застосуванням суворих критеріїв, які включали обов'язкову наявність у пацієнта зв'язок з більш ніж десятьма членами сім'ї, що також мають МРЩЗ або є носіями гену без ознак

феохромоцитоми або гіперпаратиреозу. Проте виникали труднощі із диференціацією сімейного МРЩЗ та MEN2A, що призвело до змін в класифікації і тому останні рекомендації Американської асоціації щитоподібної залози (American Thyroid Association – ATA) щодо ведення пацієнтів із МРЩЗ рекомендують визнати сімейний МРЩЗ як варіант MEN2A [32, 127, 135]. Спадкові МРЩЗ найчастіше бувають двосторонніми та мультифокальними, порівняно зі спорадичними ( $p=0,0001$ ), та асоційовані з гіперплазією С-клітин (ССН) ( $p=0,005$ ) [25]. Рівень 5-ти та 10-річної виживаності у пацієнтів із MEN 2A становить приблизно 90 % та 75 % відповідно [94].

Важливим різновидом МРЩЗ є також медулярні мікрокарциноми щитоподібної залози (microМРЩЗ), розмір яких становить  $\leq 1$  см. Близько 20 % з усіх МРЩЗ – це мікрокарциноми, причому майже кожний четвертий пацієнт із microМРЩЗ має регіональну або віддалену стадію захворювання, з причини пізньої діагностики [67].

### 1.1 Сучасні методи діагностики МРЩЗ

За рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) та ATA, медулярну карциному щитоподібної залози верифікують за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, проведення тонкоглкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), а також визначення рівня Кт та РЕА в плазмі крові [2, 32, 86, 127, 153]. Для діагностики поширеності пухлини також використовують комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ). Класифікацію МРЩЗ проводять у системі патологічного метастазування пухлинних вузлів (TNM) [8, 189]. Додаткова верифікація результатів ТАПБ може передбачати імуногістохімічне дослідження експресії хромограніну А та Кт на цитологічних зразках [8, 188]. Важливим інструментом під час діагностики МРЩЗ також є секвенсування гена RET (Rearranged during transfection) з метою визначення мутацій [2]. Для виявлення метастазів рекомендованими є методи візуалізації, які включають УЗД шиї, КТ легень і середостіння, КТ або МРТ печінки і МРТ або сцинтиграфію кісток [59, 61, 127].



Ультрасонографія. УЗД використовується для попередньої оцінки вузлів щитоподібної залози, з метою розмежування доброякісних та злоякісних вузлів [51, 98, 172, 174], а також його проводять усім пацієнтам перед тиреоїдектомією з приводу МРЩЗ, зокрема УЗД центральних та бічних відділів лімфатичних вузлів шиї [127]. УЗД на передопераційному етапі дозволяє визначити підозрілі шийні лімфатичні вузли у 20–31 % випадків, потенційно змінюючи хірургічний підхід у 20 % пацієнтів [193]. На сьогодні існує кілька систем класифікацій для стандартизації оцінки вузлів щитоподібної залози. Найпоширенішою є система звітності та даних візуалізації зображень щитоподібної залози (Thyroid Imaging Reporting and Data System – TI-RADS) для розподілу вузлів щитоподібної залози відповідно до ризику злоякісних утворень, запропонована Horvath, Park et al. у 2009 р. та модифікована в 2017 році в Китаї в Інституті раку та лікарні Тяньцзіньського медичного університету. Вузли класифікують на УЗД за складом, ехогенністю, наявністю кальцифікації, краєм, формою та васкуляризацією і розподіляють за категоріями: від TI-RADS 1 (нормальна щитоподібна залоза, відсутність вузликів) до TI-RADS 6 (злоякісний вузлик (ризик 100 %), підтверджений цитологією або патологією) [15, 89, 137, 145, 155, 157].

ТАПБ. Підозрілі вузлики щитоподібної залози, зафіксовані під час УЗД, слід оцінювати за допомогою ТАПБ. Дані, отримані з літератури, щодо цінності цього методу є суперечливими. Деякі автори показали, що це хороший метод діагностики, які дозволяє з високою ймовірністю одержати дані про наявність онкології [93]. Наприклад, Chang et al. [26] дослідили цитологію з ТАПБ у 34 хворих із МРЩЗ і виявили, що діагноз був правильним у 82,4 % випадків, у 5,9 % – зразки були підозрілими на МРЩЗ і лише 3 випадки (8,8 %) були неправильно діагностовані. Інше дослідження китайськими вченими 91 пацієнта показало, що 89,0 % випадків МРЩЗ були правильно діагностовано цитологічно після ТАБП [100]. На противагу цьому, мета-аналіз 15 досліджень (разом 641 випадок ТАПБ для МРЩЗ) показав низький рівень виявлення МРЩЗ – лише 56,4 % [95% довірчий інтервал (ДІ): 52,6-60,1 %] було підтверджено цитологічно після ТАБП

[41]. Більшість вчених вважає, що точнішим методом діагностики МРЩЗ за допомогою ТАБП є вимірювання кальцитоніну в аспіратному зразку. Так, мета-аналіз 12 досліджень (413 проведених ТАБП) довів у 97,9 % діагноз МРЩЗ за допомогою дослідження кальцитоніну [159].

Методи радіологічної візуалізації (рентгенографія, комп'ютерна томографія, магнітно-ядерна томографія). Для діагностики МРЩЗ також використовують оглядову рентгенографію та комп'ютерну томографію шиї, які допомагають виявити кальцифікати [50, 86, 117, 188]. Більшість практикуючих лікарів онкологів-ендокринологів рекомендують при високому доопераційному рівні кальцитоніну (більше 400 пг/мл) проводити візуалізацію шиї та грудної клітки за допомогою КТ з контрастуванням, а також для виявлення метастазів кісток, печінки чи інших внутрішніх органів використовувати МРТ із контрастуванням черевної порожнини. Цей метод є найчутливішим для виявлення таких метастазів. Дані методи діагностики є важливими для визначення подальшої тактики лікування і необхідності хірургічного втручання [3, 61, 86, 117, 136].

Позитронно-емісійна томографія. У позитронно-емісійній томографії (ПЕТ), яка чутливіша від комп'ютерної томографії, використовуються в ролі індикаторів трансмембранні транспортні амінокислотні системи: фтордезоксиглюкоза (FDG) або дигідроксифенілаланін (DOPA), позначені  $^{18}\text{F}$ , для візуалізації метастатичних нейроендокринних пухлин, таких як карциноїди та МРЩЗ [131, 142].  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET має вищу чутливість (76-96 %) і специфічність (79-83 %), порівняно з морфологічними методами візуалізації, і, як правило, використовується післяопераційно для виявлення метастазів МРЩЗ, особливо в шийні та середостінні відділи [40, 62, 136].  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET є кориснішим для виявлення метастазів у лімфатичні вузли, особливо у пацієнтів із повільно прогресуючими МРЩЗ [1, 87, 120, 136]. Інше дослідження довело ефективність ще одного індикатора: галію-68 1,4,7,10-тетраазаціклододекан-1,4,7, 10-тетраоцтова кислота тирозин-3-октреотату ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE): загальна

чутливість 88,1%, який виявився більш корисним для діагностики кісткових метастазів [148].

Аналіз ДНК для виявлення RET-мутації зародкової лінії. Всі пацієнти з діагнозом МРЩЗ мають пройти генетичне консультування та аналіз ДНК для виявлення потенційних мутацій протоонкогену RET. Виявлення цього відомого біомаркера МРЩЗ, RET-мутації зародкової лінії, використовується для діагностики MEN2. RET-мутації зародкової лінії вказують на спадковий МРЩЗ і визначають ризик розвитку МРЩЗ протягом життя, який становить майже 100 % для носіїв RET-мутацій. Тому генетичний скринінг проходить не тільки пацієнт, а й всі члени сім'ї по чоловічій лінії. При ідентифікації носіїв мутації RET зародкової лінії проводять профілактичну хірургічну операцію, а також біохімічне спостереження за метастатичними та рецидивуючими МРЩЗ [58, 73, 127].

Дослідження, проведене італійськими вченими у 2020 році, показало більшу кількість пацієнтів з метастатичними захворюваннями в групі анеуплоїдних випадків гену RET, тоді як більша кількість носіїв без ознак захворювань була при наявності диплоїдних пухлин [125]. У іншому дослідженні була підтверджена висока поширеність (90 %) соматичних мутацій RET у пухлинах, які пізно були виявлені [126].

Експрес-гістологія (гістологія заморожених зрізів). Бувають випадки, коли діагноз МРЩЗ ставлять вже після резекції щитоподібної залози (гемітиреоїдектомії з резекцією перешийка), і матеріал віддають на експрес-гістологію. Ці пухлини мають характерну морфологію, представлену твердим, гніздовим ростом нейроендокринних пухлин у багатьох місцях. МРЩЗ мають фолікулярну архітектуру, псевдопапілярний малюнок або онкоцитарний вигляд, дисперсну структуру клітин, азурофільні цитоплазматичні гранули та надзвичайно ексцентрично розміщені ядра з грубим зернистим хроматином та амілоїдом. Клітини МРЩЗ дискогезивні, можуть бути веретеноподібними, плазмоцитоїдними, полігональними, трикутними чи еліфелоїдними і можуть

бути неправильно діагностовані, тому імуногістохімія кальцитоніну, хромограніну або РЕА є необхідною для підтвердження діагнозу [16, 45, 127].

Імуногістохімія та біомаркери. Біомаркер – це фактор, який може бути об'єктивно вимірний та оцінений як показник нормальних або патогенних біологічних процесів або фармакологічних реакцій на визначене терапевтичне втручання. Біомаркери використовують для виявлення захворювання, моніторингу реакції на лікування, визначення прогнозу, рецидивів, передбачення відповіді на певні терапевтичні агенти. Імуногістохімічні маркери пухлин щитоподібної залози поділяють на дві категорії: ті, що належать до типів клітин, і ті, що належать до типу патології. На практиці маркери, пов'язані з типом клітин, набагато корисніші, ніж маркери, пов'язані із захворюваннями. Найважливішими маркерами МРЩЗ, що належать до типів клітин, є кальцитонін, РЕА та хромогранін А. Маркерами другої категорії, які мають прогностичне значення при медулярних карциномах, є кальцитонін, bcl-2 та N-тус [112, 130, 139].

Vcl-2. Вчені з Белфасту (Велика Британія) дослідили експресію bcl-2, вах, с-тус у МРЩЗ та клітинній лінії пухлини. Імуногістохімічне фарбування пухлин показало, що як онкопротеїни bcl-2, так і с-тус, були сильно виражені у всіх досліджених МРЩЗ. Дослідники висловили припущення, що дерегуляція запрограмованої загибелі клітин може бути найважливішим компонентом багатоступеневого пухлинного розвитку МРЩЗ і що часта експресія онкопротеїну Vcl-2 у цих пухлинах може сприяти їх патогенезу. Генетичне доповнення одночасно дерегульованих bcl-2 та с-тус може бути причетне до багатоступеневого пухлинного аналізу МРЩЗ людини [14].

Кальцитонін. Згідно з сучасними рекомендаціями провідних медичних організацій, всім пацієнтам, у яких підозрюють МРЩЗ, необхідно вимірювати базовий передопераційний рівень кальцитоніну та рівень РЕА у сироватці крові. Кальцитонін – це пептидний гормон, який виробляється і секретується С-клітинами щитоподібної залози. Переважна більшість МРЩЗ синтезує та виділяє кальцитонін. Таким чином, кальцитонін є високо специфічним

імуногістохімічним біомаркером для гістологічної діагностики МРЩЗ [80, 91, 97, 127, 135, 176]. Передопераційний рівень кальцитоніну в сироватці крові допомагає в ранній діагностиці та прогнозі розвитку МРЩЗ, тоді як післяопераційний рівень Кт в сироватці крові вказує на наявність стійких або рецидивуючих пухлин [108]. Післяопераційний рівень кальцитоніну через 5 діб після операції можна використовувати для оцінки ефективності оперативного лікування [182].

Норма циркулюючого зрілого кальцитоніну становить нижче 10 пг/мл, хоча деякі лікарі використовують 20 пг/мл як граничну величину. Підвищений рівень кальцитоніну в базальній плазмі вказує на ССН / МРЩЗ, але підвищений рівень кальцитоніну також може бути виявлений у пацієнтів із нецитоподібними захворюваннями (у 3-10 % пацієнтів) та у деяких здорових дорослих людей. Так, рівень кальцитоніну в сироватці крові може бути підвищений у пацієнтів з нирковими захворюваннями, аутоімунними процесами та іншими видами раку. Рівень кальцитоніну вищий у чоловіків, ніж у жінок, а також підвищений у дітей до 3 років [107, 121, 122, 161, 186].

АТА вказує, що значення  $Kt > 100$  пг/мл слід вважати підозрілим і є показом до подальших обстежень та лікування. Тоді як ЕТА зараз виступає за скринінг Кт лише за наявності клінічних факторів ризику [37, 127]. Дослідження Кохена виявили, що кальцитонін у сироватці крові нижче граничного рівня кальцитоніну в 100 пг/мл асоціюється із середнім розміром пухлини 0,3 см, тоді як для рівня кальцитоніну  $> 100$  пг/мл – 2,0 см [109].

Корейські вчені (2016) проводили післяопераційне клінічне та візуалізаційне спостереження за пацієнтами для виявлення рецидивів пухлини (середня тривалість – 31,9 місяців). Зокрема, порівнювали вузлики МРЩЗ з нормалізованим та ненормованим післяопераційним рівнем кальцитоніну (норма:  $< 5$  пг/мл для жінок,  $< 8,4$  пг/мл для чоловіків) і встановили, що середній розмір вузликів із підвищеним передопераційним рівнем кальцитоніну був значно більшим, ніж у вузликів без підвищеного передопераційного рівня кальцитоніну ( $21,0 \pm 12,8$  проти  $8,3 \pm 7,6$  мм;  $p < 0,001$ ). Як рецидив пухлини, так і

метастазування в лімфатичні вузли (ЛВ), були більш поширеними у пацієнтів без нормалізації післяопераційного кальцитоніну, ніж у тих, що мали нормалізацію ( $p = 0,001$ ) [156].

Інше дослідження корейських вчених показало, що передопераційні рівні кальцитоніну 20, 200 та 500 пг/мл були пов'язані з наявністю іпсилатерального бічного метастазування у лімфатичні вузли (МЛВ), контралатерального бічного МЛВ та віддаленого метастазування відповідно. Доведено, що передопераційний рівень кальцитоніну корелює із ступенем захворювання та має діагностичне значення для прогнозування ступеня МЛВ. Таким чином, передопераційний рівень кальцитоніну можна використовувати для визначення оптимального обсягу хірургічного втручання [110].

Післяопераційний високий рівень кальцитоніну крові вказує на стійкий МРЦЗ, який трапляється у 30-60 % пацієнтів після первинної операції. Післяопераційний кальцитонін  $>29$  пг/мл прогнозував структурні захворювання зі 100 % чутливістю, 90,5 % специфічністю та 100 % негативним прогностичним значенням. Крім того, у 5-12 % пацієнтів, які спочатку були біохімічно вилікувані, через кілька років після тотальної тиреоїдектомії базальний рівень кальцитоніну в плазмі збільшувався, що вказувало на рецидив захворювання [31, 35, 75, 88, 119].

Дослідження київських вчених (2013) довело залежність концентрації кальцитоніну від величини пухлини, її метастатичного і інвазійного потенціалу. Базальний рівень кальцитоніну в крові хворих із МРЦЗ до операції коливався від 29 до 1906 пг/мл (в середньому  $672 \pm 129$  пг/мл). Була зафіксована гендерна різниця у ступені збільшення рівня кальцитоніну: у 49,5 раза для жінок ( $643 \pm 153$  пг/мл при нормі до 13 пг/мл) і у 25,7 раза для чоловіків ( $772 \pm 152$  пг/мл при нормі до 30 пг/мл). При рецидиві МРЦЗ впродовж року концентрація кальцитоніну була меншою, ніж при пізньому виявленні ускладнень ( $569 \pm 138$  пг/мл проти  $1029 \pm 68$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Також була виявлена подібна закономірність і при віддалених метастазах: рівень кальцитоніну у крові був вищим у пацієнтів з метастазами, ніж без них ( $1198 \pm 17$  пг/мл проти  $773 \pm 94$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) [175]. Це

збігається з думкою інших вчених, що підвищення рівня кальцитоніну до 1000 пг/мл і вище у прооперованих хворих може свідчити про наявність віддалених метастазів. Таким чином, зниження рівня кальцитоніну в крові пацієнтів у післяопераційному періоді свідчить про радикальність проведеного лікування, а його підвищення у подальшому (вище 100 пг/мл) – про наявність рецидиву хвороби чи метастазування пухлини [160, 175].

Вимірювання кальцитоніну в рідинах для вимивання аспірату вузликкових залоз (ТАПБ) вважають одним із точних методів для виявлення МРЦЗ. Оптимальним граничним значенням Кт при ТАПБ встановлено межу в 23 пг/мл для діагностики метастазів у ЛВ (чутливість 100%; специфічність 100%) [78, 140, 159].

Важливим є проведення тесту на стимуляцію кальцитоніну з використанням кальцію або пентагастріну для визначення справжніх позитивних випадків [39, 107, 161]. Отримані дані Кохранівського систематичного огляду вказують на те, що як базальний, так і стимульований тест на кальцитонін здатний виявити майже всіх людей з медулярною карциномою щитоподібної залози. Однак існує велика ймовірність того, що рівень кальцитоніну буде помилково позитивним: на кожні 10 000 осіб із захворюваннями вузлів щитоподібної залози 23 людини будуть мати медулярну карциному щитоподібної залози, тоді як 280 людей матимуть хибнопозитивний результат тесту. Це може призвести до непотрібного хірургічного втручання на ЩЗ з необхідністю довічного вживання гормонів щитоподібної залози та ризиком ускладнень. З використанням стимуляційного тесту можливість зменшення хибнопозитивного результату тесту може бути зменшена [21, 38]. Після стимуляції кальцієм верхньою межею норми у пацієнтів, що не мають МРЦЗ, значення кальцитоніну становило 67,6 пг/мл у пацієнтів жіночої статі та 544 пг/мл – чоловічої статі [2, 123, 124, 127]. Дослідження італійських вчених (2013) показало, що після стимуляції пентагастріном значення Кт коливались між 61,5 та 1262 нг/л (медіана 245,0 нг/л) [65].

Іноді у пацієнтів на МРЩЗ може бути відсутнім імуногістохімічно діагностований кальцитонін («атиповий МРЩЗ») або, ще рідше, у пацієнтів гістологічно підтверджений МРЩЗ, але немає патологічного підвищення рівня кальцитоніну в сироватці крові («несекреторний МРЩЗ») [5, 24, 30, 66, 111, 115, 135, 163].

Інший біохімічний маркер – прокальцитонін (ПКт), попередник Кт, представлено як потенційний маркер МРЩЗ. Оцінка негативного прогнозуючого значення (NPV) ПКт, як маркера першого рівня при МРЩЗ, показала, що ПКт у сироватці крові має сильну NPV і може бути хорошим кандидатом для першого скринінгового тесту для виключення МРЩЗ у пацієнтів із підозрілими вузликами щитоподібної залози або сугестивними симптомами: NPV ПКт становили 98,1% (0,05 нг/мл), 96,3% (0,10 нг/мл) та 95,4% (0,15 нг/мл) відповідно [72].

РЕА. Крім кальцитоніну, раково-ембріональний антиген (РЕА) також вважається важливим онкомаркером у пацієнтів на МРЩЗ, оскільки його концентрація в сироватці крові безпосередньо корелює з масою клітин С [13, 53, 135, 163]. Граничний поріг РЕА для МРЩЗ становить 12,66 нг/мл зі специфічністю 100,0 %, чутливістю 57,9 %. Проте, незважаючи на те, що РЕА можна розглядати як еквівалентну альтернативу для вимірювання кальцитоніну, варто зазначити, що діагностичне значення РЕА набагато нижче і може бути в межах норми навіть у пацієнтів із розвиненим метастатичним МРЩЗ. Тому його слід використовувати лише як додатковий маркер [25, 160]. РЕА є неспецифічним біомаркером для МРЩЗ, оскільки він може бути підвищений з причини куріння, запальних захворювань кишківника або нетиреоїдної злоякісної пухлини [146]. Проте його можна використовувати для оцінки прогресування захворювання у пацієнтів після первинної ти реїдектомії [146]. Передопераційний рівень РЕА, що перевищує 30 нг/мл, асоціювався з неможливістю досягнення біохімічного виліковування у пацієнтів лише з хірургічним втручанням, а рівні РЕА понад 100 нг/мл, як правило, пов'язані зі значним ураженням лімфатичних вузлів та віддаленими метастазами [79]. В



іншому дослідженні передопераційний підвищений рівень РЕА у плазмі крові понад 5–10 нг/мл є пов'язаний з розміром пухлини, кількістю метастазів у лімфатичні вузли, рецидивом МРЩЗ та прогнозом [4, 90]. Дослідники з Польщі (2017) встановили, що у пацієнтів з активним захворюванням рівень РЕА був від 1,64 до 1000,0, медіана 21,22 нг/мл; пацієнти в стадії ремісії мали рівні 0,52-12,40, медіана 1,45 нг/мл [46].

Хромогранін А. Для діагностики МРЩЗ також використовують інший загальний нейроендокринний маркер, такий як хромогранін А (СgА). Його поріг для діагностики МК становить 75,66 нг/мл зі специфічністю 83,3 % та чутливістю 75,0 % [25, 53, 135, 160, 163]. Вчені з Дрездену за допомогою ROC аналізу розрахували граничне значення хромограніну А 22 Од/л. Встановили, що середні значення концентрацій хромограніну А корелювали з масою пухлини та / або кількістю метастазів у хворих із МРЩЗ та нейроендокринними пухлинами [27]. Дослідники з Польщі (2017) довели, що у пацієнтів з активним захворюванням рівень СgА становив 38,0–9127,0 нг/мл (медіана 125,01 нг/мл), а пацієнти в стадії ремісії мали рівні від 26,14–387,95 нг/мл (медіана 49,1 нг/мл). Менше третини пацієнтів, у яких був дуже розвинений метастатичний МРЩЗ, мали показник СgА, який перевищував удвічі верхню межу норми [46].

Вченими з Франції було встановлено, що у 2 із 23 хворих із МРЩЗ, які вважались на момент дослідження вільними від захворювань, рівень СgА був підвищений (більше 160 нг/мл). Отримані результати дозволяють припустити, що у пацієнтів на МРЩЗ СgА може бути корисним маркером у сумнівних випадках для диференціації пацієнтів на МРЩЗ від пацієнтів з іншою патологією [28].

Віментин. Група вчених під керівництвом Fathi Anan (2013) вивчали експресію віментину при МРЩЗ і порівнювали його рівні з клініко-патологічними змінними на момент операції. Рівень віментину був високий у 54 % випадків пацієнтів із 2 стадією захворювання, решта 46 % – у пацієнтів із 3 і 4 стадією МРЩЗ і були пов'язані з наявністю метастазів у регіонарних

лімфатичних вузлах. Була виявлена асоціація між експресією віментину та прогресуванням пухлини [9].

Ki-67. Китайські дослідники (2014) довели, що високий рівень експресії Ki-67 був пов'язаний з розміром пухлини, наявністю метастазів у лімфатичних вузлах, стадією захворювання і Кт. Також зростання Ki-67 відіграє важливу роль в проліферації пухлин і їхній міграції, що дозволяє використовувати Ki-67 як прогностичний маркер і терапевтичну мішень для медулярного раку щитоподібної залози. Важливим також є те, що 5-річна виживаність була нижчою у пацієнтів з високим рівнем експресії Ki-67 [69].

Caterina Mian із італійськими вченими (2011) проводили оцінку прогностичного впливу молекулярних та імуногістохімічних маркерів на спорадичні МРЩЗ. Вони встановили, що високий рівень Ki-67 асоціювався з позатиреоїдним поширенням ( $p < 0,05$ ), метастазами у лімфатичні вузли ( $p < 0,05$ ) та віддаленими метастазами ( $p < 0,001$ ), запущеною стадією ( $p = 0,01$ ) та низькою загальною виживаністю ( $p = 0,01$ ). У пацієнтів із персистуючим захворюванням наявність віддалених метастазів була суттєво пов'язана з рівнем Ki-67  $> 25$  клітин/мм<sup>2</sup> (із 100 % чутливістю та 81 % специфічністю), а ризик смерті від МРЩЗ був суттєво пов'язаний з межею Ki-67  $> 50$  клітин/мм<sup>2</sup> (із 100 % чутливістю та 93 % специфічністю) [34].

Металопротеїнази. Вчені університету Сан-Паул в Бразилії довели наявність ферментів металопротеїназ 2 типу (МП-2) та тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМП-2) у зразках медулярної карциноми щитоподібної залози та підтвердили нове використання імуногістохімічного фарбування для МП-2 як маркера прогнозу захворювання МРЩЗ. Металопротеїназа-2 є основною і, можливо, найважливішою МП, активною в новоутвореннях, оскільки є маркером злякисного фенотипу, а ТІМП-2 є її специфічним інгібітором тканин. У пацієнтів, в яких зразки МРЩЗ показали вищий рівень ТІМП-2, ніж імуногістохімічна експресія ММП-2, були кращі прогнози, тоді як у пацієнтів, зразки яких мали пропорційну імуногістохімічну експресію для 2 маркерів, були докази гіршого прогнозу [23, 47, 70].

HIF-1 $\alpha$ . Нідерландські вчені (2017) довели суттєву кореляцію експресії HIF-1 $\alpha$  з несприятливим прогнозом МРЩЗ, дослідивши 111 первинних пухлин, з яких 49 (44,1 %) були HIF-1 $\alpha$ -негативними, а 62 (55,9 %) – HIF-1 $\alpha$ -позитивними. П'ятирічна виживаність пацієнтів позитивної групи HIF-1 $\alpha$  з МРЩЗ зменшилася з 94,0 % до 65,9 % ( $p = 0,007$ ). У групі пацієнтів із хворобою IV стадії МЛВ позитивність до HIF-1 $\alpha$  також асоціювалась із гіршим прогнозом: зменшення 5-річної виживаності від 88,0 % – до 49,3 % ( $p = 0,02$ ) [52].

МікроРНК. Відомо, що мікроРНК (miR) регулюють прогресування МРЩЗ. Доведено, що рівні експресії miR-592 були значно підвищені в тканинах та клітинних лініях МРЩЗ порівняно з нормальними тканинами та клітинними лініями. Пацієнти з високим рівнем експресії miR-592 демонстрували менш сприятливий прогноз порівняно з пацієнтами із низьким рівнем експресії miR-592. Таким чином, miR-592 може служити онкогеном при МРЩЗ [74].

## 1.2. Маркери пухлинного процесу у діагностиці медулярного раку та його рецидивів

Клінічний перебіг МРЩЗ, як правило, є прогресуючим. Проте МРЩЗ є дуже повільно зростаючою пухлиною, тому більшість пацієнтів виживає навіть при віддалених метастазах протягом тривалого часу. Однак виживаність пацієнтів на МРЩЗ суттєво залежить від розмірів пухлини та розростання її в інші органи чи системи на момент постановки діагнозу. Зокрема, МРЩЗ, обмежений щитоподібною залозою, у понад 95 % випадків прогнозує довготривалу виживаність, тоді як МРЩЗ з метастазами в шийні та/або верхні відділи лімфатичних вузлів середостіння на момент встановлення діагнозу має значно гірший прогноз [112]. Загальна 10-річна виживаність становить близько 75 % [10]. Понад 50 % МРЩЗ мають місцеві або віддалені метастази [85]. Найчастіше віддалені метастази, що виникають у процесі захворювання, переважно локалізуються в легенях, печінці, кістках та надниркових залозах, іноді можуть метастазувати у мозок та інші м'які тканини. При встановленні діагнозу 15 % пацієнтів на МРЩЗ мають місцеві симптоми компресії або зміни

в травному або дихальному тракті, такі як осиплість голосу або дисфагія. Іншими неспецифічними клінічними симптомами МРЩЗ можуть бути збільшення щитоподібної залози та збільшення лімфатичних вузлів. У близько 40 % хворих із МРЩЗ системні симптоми, такі як діарея та здуття, виникають при важкій формі хвороби з причини секреції пептидних гормонів (кальцитоніну, серотоніну чи інших) [10, 85, 135, 151, 152].

Однією з форм МРЩЗ є мікромедулярний рак ЩЗ, частота якого, за даними Національного інституту раку з нагляду, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) США, зросла протягом останніх років на 39 % серед усіх МРЩЗ. Середній розмір пухлини становить 5,7 мм, 31 % пухлин є мультифокальними, а 7,8 % мали екстратиреоїдне поширення. Локальні пухлини без метастазів траплялись у 20 % пацієнтів, метастази в лімфатичні вузли мали 37 % пацієнтів, 5 % – віддалені метастази. Загальні показники 10-річної виживаності пацієнтів з локалізованою, регіональною та віддаленою стадіями захворювання були відповідно 96 %, 87 % та 50 % ( $p < 0,001$ ). Дане дослідження доводить, що мікроМРЩЗ мають суттєві показники негативних прогностичних характеристик, які впливають на виживаність пацієнтів на МРЩЗ [67, 95].

Цікавим є дослідження рідкісного випадку поєднання медулярного раку та папілярної карциноми в одного пацієнта. Такий випадок описали румунські вчені на чолі з Ionela Pașcanu (2013). Мова йде про 58-річну жінку з еутиреоїдним багатовузловим зобом, у якої при ультразвуковому дослідженні було виявлено дифузне збільшення щитоподібної залози із підозрілим вузликом (гіпоехогенний, з нерівними краями, наявні кальцинати та внутрішньо вузлова гіперваскуляризація) 9,8x11,7 мм у верхній третині лівої частки щитоподібної залози. Наявними також були інші мікровузли, гіпо- чи ізоехогенні в обох частках ЩЗ. Маркери МРЩЗ були підвищеними (КТ 78-82 пг/мл). Гістологічне дослідження матеріалу після тотальної тиреоїдектомії з дисекцією центрального відділу шиї підтвердило діагноз медулярного раку щитоподібної залози та папілярної мікрокарциноми в обох частках. Метастазів у лімфатичних вузлах не виявлено. Після операції рівень КТ та РЕА в сироватці крові знизився до норми.

Таким чином, тісний взаємозв'язок одного з вогнищ папілярної карциноми з МРЩЗ дозволяє думати про змішану пухлину [33].

Питання виживаності при МРЩЗ є дуже актуальним та вивчається багатьма науковцями. Так, в Університетській лікарні Гельсінкі дослідження проводилось з 1990 по 2009 рік, за пацієнтами стежили до смерті або до останньої дати спостереження (3,4–23 роки). П'ятирічна та 10-річна виживаність захворювання становила 84 % та 76,2 %. Пов'язаними з виживаністю були розширена T-стадія ( $p = 0,004$ ), метастази в лімфатичні вузли ( $p < 0,001$ ), віддалені метастази ( $p < 0,001$ ), стадія захворювання ( $p < 0,001$ ) та підвищений післяопераційний кальцитонін ( $p < 0,001$ ). Усі пацієнти, які не мали рецидиву захворювання, мали нормальний післяопераційний рівень кальцитоніну та не мали метастазів у ЛВ. І навпаки, усі пацієнти, які померли від МРЩЗ, мали віддалені метастази та IV стадію захворювання при діагностиці [77].

Подібне масштабне довготривале дослідження проводилось в Україні з 1979 р. по 2012 р. в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України. Рівень 2-, 5-, 10-, 15- і 20-річної виживаності серед усіх пацієнтів на МК становив 89,4 %, 85,5 %, 81,0 %, 76,5 % і 57,5 % відповідно. Було доведено, що негативними прогностичними чинниками для МРЩЗ є спорадична форма хвороби, чоловіча стать пацієнтів, метастази до регіонарних лімфовузлів, розмір пухлини понад 2 см.

Групою вчених Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України на чолі з Товкай О.А. на основі аналізу розподілу хворих за діапазонами розмірів пухлин було виявлено наступне: більше половини (54,5 %) випадків спостерігаються в діапазоні розмірів пухлин, менших від обраного порогу відсікання, причому кількість випадків метастазування становить 16,7 %. Натомість доля випадків перевищення порогу відсікання ( $> 1,9$  см) становить 45,5 %, а метастазування спостерігається у 53,8 % хворих з цього діапазону [167]. Показники «Сумарний розмір пухлин  $> 2,69$  см», «Доопераційний рівень кальцитоніну (КТ)  $\geq 1497,9$

пг/мл», наявність багатофокусності та чоловіча стать свідчать на користь наявності метастазів (Mtc+) [178].

Побудова багатофакторної моделі Кокса (враховували вік, розмір пухлини, екстратиреоїдне розширення, N стадію та M стадію як незалежні коваріати). Група китайських вчених у 2019 році побудувала номограми, які прогнозували загальну виживаність (ЗВ) та специфічну виживаність (СВ), пов'язану з МРЩЗ. Незалежними факторами ризику було визначено літній вік, пухлина понад 4,0 см, екстратиреоїдне розширення, метастазування у лімфатичні вузли. У той же час стать, раса, мультифокальність, хірургічне втручання та стадія Т не були прогностичними факторами [44].

Інші китайські дослідники у 2020 році опублікували дані щодо побудови номограмної моделі як інструменту прогнозування виживаності при МРЩЗ, зазначивши, що у пацієнтів віком понад 65 років знижується рівень виживаності із щорічним зростанням ризику смерті на 5,2 %. Згідно з їхнім аналізом, наявність віддалених метастазів знижує 5-річну виживаність до 26 %, 10-річну – до 10 % [105].

Доведено, що як тільки хвороба виходить за межі щитоподібної залози і з'являються метастази у лімфатичних вузлах, ефективність лікування значно знижується. Це особливо точно, якщо є ураження контрлатеральної частини шиї, при якій пацієнти вважаються невиліковними незалежно від підходу до лікування. Проте все ж й у цих пацієнтів можна очікувати довготривалої 10-річної виживаності у понад 70 % випадків [113].

Метастазування в лімфатичні вузли може відбуватися на ранніх стадіях захворювання і є одним з найважливіших негативних прогностичних параметрів. Найчастіше (98 %) метастази трапляються у ЛВ VI–VII рівнів, тоді як лише близько 10 % пацієнтів мають метастази в іпсилатеральні ЛВ I V рівнів без ураження ЛВ VI – VII рівнів, 38 % – ураження до 9 ЛВ та 77 % пацієнтів – понад 10 ЛВ [81].

Дослідження Merima Heras та ін. (Австрія, 2016) довело зв'язок метастатичного прогресування захворювання та вищої агресивності МРЩЗ з

білком SSTR2A. На момент первинної операції 25,8 % пацієнтів мали метастази в лімфатичні вузли, розмір пухлини коливався від 0,5 до 90 мм із середнім розміром 13,9 мм. Наявність метастазів у лімфатичні вузли суттєво корелювала з експресією білка SSTR2A ( $p=0,009$ ) та не була доведена з експресією білка SSTR5. Проте експресія білка SSTR5 достовірно корелювала з прогресуванням стадії МРЩЗ ( $p=0,023$ ). Таким чином, висока експресія SSTR2A та SSTR5 може бути поганою прогностичною характеристикою подальшого розвитку захворювання на МРЩЗ [54].

Дослідження, проведене на даних загальнонаціональної датської когорти пацієнтів на МРЩЗ між 1997 і 2014 рр., показало гіршу виживаність при наявності віддалених метастазів (співвідношення шансів  $OR = 12,3$  [ДІ 6,0–25,0]), тоді як відсутність регіонарних метастазів у лімфатичні вузли ( $OR = 40,1$  [ДІ 12,0–133,7]) було єдиним незалежним прогностичним фактором для довгострокового медикаментозного лікування та тривалої виживаності [143].

Ще одне тривале (1988–2018 рр.) дослідження американських вчених показало кореляцію клінічних та патологічних даних із специфічною виживаністю (СВ), локальною виживаністю без рецидивів (LRFS) та виживаністю без віддалених метастазів (DMFS). Метастази в лімфатичні вузли були у 58 % пацієнтів, віддалені метастази – у 6 % пацієнтів, середній розмір пухлини становив 1,8 см (у межах від 0,2 до 11 см), збільшення розмірів щитоподібної залози було виявлено у 31 % осіб. Однофакторний аналіз довів, що гірші СВ, LRFS та DMFS були пов'язані з більшим розміром пухлини, некрозом пухлини, станом вузлів, розміром найбільших вузлових метастазів та підвищеним післяопераційним сироватковим кальцитоніном ( $p < 0,05$ ). При багатфакторному аналізі єдиними незалежними предикторами для СВ були некроз пухлини та мітотична активність (5 мітозів / 10 HPF як межа поділу на групи) ( $p=0,008$  та  $0,026$ , відповідно). Некроз пухлини також був єдиним незалежним прогностичним фактором для LRFS та DMFS ( $p=0,001$  та  $0,003$  відповідно). Таким чином, було доведено, що наявність некрозу пухлини та висока мітотичність є потужними незалежними прогностичними факторами

рецидування МРЩЗ і перевершують такі фактори, як рівень кальцитоніну та стадія МРЩЗ [57].

Ретроспективне багатоцентрове дослідження ізраїльських вчених щодо пацієнтів на МРЩЗ, яким була проведена тотальна тиреоїдектомія з лімфодисекцією шиї з 1984 по 2016 рр., довело, що частка резектованих лімфатичних вузлів (LNR) з метастазами є важливим параметром для прогнозування результату при МРЩЗ. Метастази у LNR позитивно корелювали з розміром пухлини ( $p=0,018$ ) і зворотно – з віком на момент встановлення діагнозу ( $p=0,024$ ). Більш високий рівень LNR був пов'язаний з віддаленими метастазами ( $p<0,001$ ), екстратиреоїдним розширенням ( $p<0,001$ ), післяопераційним рівнем кальцитоніну ( $p<0,001$ ) та РЕА ( $p=0,011$ ), мультифокальністю ( $p=0,001$ ), двобічною пухлиною ( $p=0,002$ ) та рецидивом пухлини ( $OR=14,7$ ;  $p<0,001$ ). Таким чином, менша виживаність у групі даних пацієнтів була пов'язана з пухлиною більше 20 мм при діагностиці ( $p=0,013$ ), спорадичною формою МРЩЗ ( $p=0,01$ ) та віком понад 40 років на момент встановлення діагнозу ( $p=0,004$ ). Це підтверджує думку, що LNR добре корелює з характеристиками пацієнта та пухлини і прогностичними змінними [147].

Останнє дослідження китайських вчених (2021) з використанням багатоваріантного регресійного аналізу Кокса показало, що незалежними факторами ризику рецидиву МРЩЗ були екстратиреоїдне поширення та відсутність біохімічного рецидиву. Рецидив захворювання був негативно пов'язаний з відсутністю біохімічного рецидиву ( $p<0,0001$ ) і позитивно – з екстратиреоїдним поширенням ( $p=0,047$ ), стадією N ( $p=0,003$ ) та передопераційним рівнем Кт у сироватці крові ( $p=0,009$ ). При середньому часі спостереження 35 місяців (від 1 до 69 місяців) частота рецидивів МРЩЗ становила 19,7 %. Не було доведено зв'язку рецидивів із статтю, віком, розміром пухлини, мультифокальністю та стадією T. Аналіз Каплана-Мейєра показав, що середній час без рецидивів був очевидно меншим у пацієнтів з екстратиреоїдним поширенням ( $p=0,002$ ) та доведено довшим у пацієнтів з відсутнім біохімічним рецидивом ( $p=0,001$ ) [157].



Віддалені рецидиви також досліджувались японськими авторами Yasuhiro Itoetal (2016) у період з липня 1991 року по квітень 2014 року. Вік пацієнтів при початковій операції становив 18–78 років, при появі віддаленого рецидиву – 37–78 років. Після рецидиву протягом періоду всього дослідження жодному з пацієнтів не вводили інгібітори тирокінази (ІТК), лише одному пацієнту було проведено зовнішню променеви терапію метастазів у кістках після їх виявлення. Усі пацієнти померли від МРЩЗ через 8–93 місяці після виявлення віддаленого рецидиву, з них 46 % померли з причини прогресування метастатичних уражень після їх виявлення. Час подвоєння кальцитоніну (Кт-ДТ) у цих пацієнтів був низьким і становив від 0,25 до 1,25 років для перших чотирьох часових точок та від 0,25 до 1,58 років для всіх точок після виявлення віддалених метастазів. Таким чином автори стверджують, що клініцисти повинні розглядати пацієнтів на МРЩЗ з віддаленими рецидивами як кандидатів на введення ІТК, коли їх Кт-ДТ короткий або  $1/\text{Кт-ДТ}$  високий. Значення cut-off для розгляду питання про введення ІТК може становити близько 1,5 року для короткого Кт-ДТ та близько 0,67 року для високого  $1/\text{Кт-ДТ}$ [20].

### 1.3. Лікувальна тактика при різному перебігу МРЩЗ

Хірургічне втручання є основним методом лікування МРЩЗ, воно може проводитись з терапевтичною або профілактичною метою [141, 185, 190]. Обсяг та терміни хірургічного лікування залежать від багатьох чинників, до основних з них належать результати візуалізації та генетичного тестування, в т.ч., що визначають вид та ступінь захворювання, рівні біомаркерів тощо [32, 43, 76, 113].

Основними хірургічними тактиками при медулярному раку щитоподібної залози є [65, 149]:

- тотальна тиреоїдектомія з лімфодисекцією шії VI–VII рівнів – є стандартом лікування для всіх пацієнтів на медулярний рак щитоподібної залози;
- лімфодисекція I–V рівнів – проводиться пацієнтам з мінімальними або відсутніми регіонарними метастазами;

– хірургічне паліативне втручання – тільки для зняття компресії трахеї та місцевого болю;

– повторне хірургічне втручання проводять для пацієнтів із ознаками рецидивуючих чи персистуючих захворювань, підвищенням рівня післяопераційного кальцитоніну в сироватці крові або при загрозі інвазії у трахею чи компресії [65, 149].

Враховуючи публікації джерел доказової медицини, зупинимось детальніше на хірургічному лікуванні. Вирішальне значення для прогнозу розвитку МРЦЗ має характер першого операційного втручання. Повнота хірургічної резекції є важливим детермінантом результату, в той час як залишкові метастатичні лімфатичні вузли є найбільш поширеними ділянками персистенції/рецидиву захворювання [171]. Значна частина хірургів світу схильються до думки, що стандартом первинного хірургічного лікування МРЦЗ повинна бути радикальна тактика: тироїдектомія та двостороння дисекція усіх чотирьох басейнів лімфогенного метастазування [134]. Ця операція визначається як видалення всієї лімфатичної тканини від рівня під'язикової кістки вище рівня безіменної артерії та нижче і медіально від сонних артерій. Частина авторів віддають перевагу лімфаденектоміям меншого обсягу, але принаймні центральний відділ ший (VI–VII рівні) має бути залученим [3, 76, 127]. Важливим питанням є також прецензійне виконання та використання сучасних технологій гемостазу. Після виконання тироїдектомії ризик виникнення кровотечі вищій – 50,6%, або в 1,6 рази, в порівнянні з органозберігаючими операціями – 30,3% [177].

У пацієнтів на МРЦЗ, який обмежений шиєю та шийними лімфатичними вузлами, згідно з останніми директивами АТА 2015 року, рекомендовано проводити дисекцію центрального (рівні VI-VII) та ураженого бічного відділу ший (рівні II–V). Також можливою є контралатеральна профілактична дисекція бічної ділянки ший при високому рівні базального кальцитоніну в сироватці (понад 200 пг/мл) та / або метастазами в іпсилатеральному відділі [12, 127]. У пацієнтів з ознаками ураження шийних лімфовузлів повинна проводитись не

лише дисекція центрального відділу лімфатичних вузлів, а й уражених бічних відділів [127].

Згідно з рекомендаціями Британської асоціації щитоподібної залози 2014 року, усім пацієнтам на доведений МРЩЗ з пухлинами більше 5 мм необхідно провести тотальну тиреоїдектомію та дисекцію центрального відділу шиї. Пацієнтам на МРЩЗ із ураженням ЛВ латерального трикутника шиї виконують селективну дисекцію шиї (Pa-Vb рівнів), пацієнтам з метастазами в центральний вузол – іпсилатеральну профілактичну дисекцію бічних вузлів. Члени їхніх сімей при позитивному генетичному скринінгу підлягають профілактичній тиреоїдектомії [82]. Українські вчені також рекомендують проведення комбінованої центральної та бокової лімфодисекції, особливо при пухлинах розміром до 2 см, оскільки як наслідок отримано найкращі результати щодо виживаності пацієнтів у перші 10 років після операції.

Наведені результати підтверджено ретроспективним оглядом випадків з діагнозом медулярного раку щитоподібної залози, зареєстровані у Кувейтському центрі контролю раку у 1987–2017 роках. Зокрема, доведено, що оптимальною операцією була тотальна тиреоїдектомія з дисекцією центрального відділу шиї, яка проводилась у 29 % випадків. Крім того, у 38,7 % пацієнтів виконували тотальну тиреоїдектомію з дисекцією центрального відділу шиї та односторонньою дисекцією шиї та у 32,2 % пацієнтів – комплексну дисекцію шиї з тотальною тиреоїдектомією. Медіана спостереження була 79 місяців, середня ЗВ становила 93 місяці, медіана виживаності без прогресування незалежно від стадії – 62 місяці, 5-тирічна виживаність – 61 % [11].

Аналіз даних, отриманих з Каліфорнійського реєстру ракових захворювань та Управління державного планування та розвитку охорони здоров'я за 1999–2012 роки, показав, що з 609 пацієнтів на МРЩЗ, які перенесли операцію на щитоподібній залозі, лише 35,5 % мали центральну дисекцію шиї на момент початкової тиреоїдектомії. Повторна операція проводилась 16,3 % особам, медіана часу до повторної операції становила 6,4 місяця. Встановлено, що наявність метастазів у лімфатичні вузли збільшувала ризик повторної операції

(коефіцієнт ризику (RR) = 3,4; 95% ДІ [2,0-5,9]), тоді як дисекція центральної та бічної шиї, навпаки – знижувала (RR=0,5; 95% ДІ [0,3-0,9]). У 45,5 % пацієнтів, яким проводили повторну операцію, при середньому спостереженні 7,7 років не було більше рецидивів хвороби. На рівень смертності не впливало проведення повторної операції. Смертність у перші 5 років від хвороби становила 13,5 % серед всіх досліджуваних. Незалежними факторами ризику смертності від МРЦЗ були старший вік, розмір пухлини більше 2 см, наявність регіональної та метастатичної хвороби [128].

Встановлено, що смертність пацієнтів залежить від виду операційного втручання, яке, знову ж таки, пов'язано з важкістю захворювання: при тиреоїдектомії із центральною лімфодисекцією шиї – 7,4 %, при тиреоїдектомії із боковою дисекцією шиї – 48,9 % випадків. Також важливу роль відіграє розмір пухлини: при МК до 2 см – смертність у 1,5 – 15 разів нижча, ніж при пухлинах більшого розміру [175].

За даними багатьох зарубіжних вчених, тільки одна третина досягне біохімічного виліковування після первинного операційного втручання, решті потрібна повторна операція для лікування рецидивного або постійного МРЦЗ. Повторна операція при МРЦЗ із захопленням шийних лімфатичних вузлів призводить до загальної 5-річної виживаності 97 % пацієнтів, 10-річної – 94 % пацієнтів, проте ця тривала виживаність не завжди вела до повного видужання: багато пацієнтів переносять не одну повторну операцію, оскільки мають стійке рецидивуюче захворювання [55, 84, 92].

Українські вчені (Львів, 2013), порівнюючи 5-річну виживаність пацієнтів на МРЦЗ при первинній та повторній операції, довели, що застосування хірургічного втручання зразу ж при первинному зверненні порівняно з операціями, які виконували тільки після повторного звернення за допомогою, збільшує частоту 5-тирічної загальної виживаності на 29,4 % ( $p=0,024$ ), безрецидивної виживаності – на 45,6 % ( $p<0,0001$ ) [186].

Таким чином, не завжди первинне хірургічне втручання приводить до видужання пацієнтів. Так, дослідження корейських вчених, які використовували

для аналізу всю базу онкологічних захворювань країни, показало, що серед всіх хворих із МРЩЗ тотальну тиреоїдектомію при початковому хірургічному лікуванні мали 65,4 % пацієнтів, з них 11 % у подальшому отримали променеви терапію, повторні операції були у 2,7 % пацієнтів із середнім значенням 1,9 року спостереження (міжквартильний діапазон від 1,2 до 3,4 років) [154].

Профілактичне (елективне) хірургічне втручання. Профілактична дисекція ший при МРЩЗ рекомендується у всіх випадках cN0, оскільки рівень окультних захворювань високий, а метастази у ЛВ трапляються дуже часто [127]. Настанови АТА 2015 року вказують, що у пацієнтів, які не мають клінічних ознак метастазів у шию та віддалених метастазів, показом до профілактичної дирекції лімфатичних вузлів у бічних відділах (рівні II – V) є рівень кальцитоніну в сироватці > 200 пг/мл [127]. В той же час за наявності метастазів у центральний вузол ший (cN1a) профілактична бічна дисекція ший є вкрай необхідною. Маченс та ін. [81] довели, що у пацієнтів з 1 – 3 позитивними центральними лімфатичними вузлами залучення іпсилатеральної бічної ший збільшується з 10 % до 77 % випадків, при 4 і більше – у 98 % пацієнтів. Отже, за наявності кількох залучених центральних вузлів ший слід розглянути питання про профілактичну бічну дисекцію ший. В даний час міжнародні рекомендації рухаються від профілактичної центральної дисекції ший до профілактичної бокової дисекції ший при МРЩЗ [12, 35, 81, 113,158].

Також профілактична операція рекомендується пацієнтам, які підтверджено є носіями мутації протоонкогену RET. Таким пацієнтам важливо провести тотальну тиреоїдектомію, включно з резекцією всієї тканини щитоподібної залози із середньої та верхньої часток, де в більшості й локалізуються С-клітини [60, 83].

У пацієнтів на MEN2A існує 20-35 % ймовірності розвитку первинного гіперпаратиреозу, тому важливим є аутотрансплантація паращитоподібної залози в суміжну м'язову тканину під час хірургічного втручання, оскільки при цьому використовується той самий розріз і це не призводить до ризику подальшого гіперпаратиреозу [116].

Особливе місце посідає питання проведення профілактичних операцій у дітей. В першу чергу це стосується дітей з MEN2A. Таким дітям, при низькому рівні кальцитоніну (менше 40 пг/мл) та відсутності метастазування в лімфатичні вузли, рекомендовано проводити тиреоїдектомію без дисекції центральних лімфатичних вузлів [114, 117, 127, 166].

Нехірургічне лікування. Необхідність медикаментозного лікування МРЩЗ виникає у випадках недоцільності хірургічного втручання через ступінь захворювання або високий ризик післяопераційних ускладнень, особливо після багаторазових повторних операцій. Ефективна медикаментозна терапія може збільшити частку пацієнтів, які досягають біохімічного лікування, та зменшити кількість пацієнтів із симптоматичними рецидивами, які не піддаються повторній операції [49, 84, 113].

Існує багато форм і методів нехірургічної терапії неоперабельного, рецидивуючого захворювання або з наявністю метастазів МРЩЗ, зокрема ІТК (вандетаніб та кабозантиніб, схвалені FDA), радіотерапія, променева терапія (EBRT) тощо [149].

Єдиний препарат, який, за даними багатьох проведених клінічних випробувань, є значною мірою неефективний для МРЩЗ, – це радіоактивний йод. Проте й до сьогодні дехто з дослідників пропонує його як допоміжне лікування МРЩЗ у пацієнтів, які постійно мають підвищений рівень Кт та залишкове мікроскопічне захворювання. Однак їхні висновки були обмежені невеликою популяцією досліджень та коротким інтервалом спостереження. То ж наявні дані свідчать, що радіоактивний йод не принесе великої користі при лікуванні МРЩЗ [112, 118].

Поява мало молекулярних інгібіторів кінрази зробила революцію в лікуванні МРЩЗ. Такі препарати першої лінії хіміотерапевтичних засобів, як вандетаніб та кабозантиніб, спричиняють регресію хвороби у значної частини пацієнтів і можуть подовжувати виживаність без прогресування захворювання у пацієнтів із запущеним, нерезектабельним МРЩЗ або із прогресуючими віддаленими метастазами [19, 29, 36, 83, 133, 163]. Дані інгібітори кінрази на

сьогодні є затверджені Управлінням з контролю за продуктами та ліками США для лікування МРЩЗ. Щоденна доза 300 мг вандетанібу індукувала об'єктивні відповіді у 20 % пацієнтів з нерезектабельним МРЩЗ [162]. За даними другого дослідження – доза 100 мг на добу у пацієнтів із розвиненим спадковим МРЩЗ була ефективною в 68 % пацієнтів [164]. Також були повідомлення, що у III фазі випробувань обох препаратів у пацієнтів з метастатичним МРЩЗ виживаність була значно більшою без прогресування захворювання, ніж у групі плацебо [18, 19, 71, 163]. Крім того, дані досліджень показали, що кабозантиніб (у дозі 140 мг перорально щодня) був найбільш клінічно корисний пацієнтам із мутацією RETM918T або RAS [36, 149]. Ще один інгібітор кіназ сельперкатиніб також є схваленим для прогресуючого або метастатичного RET-мутованого МРЩЗ у пацієнтів віком від 12 років, яким потрібна системна терапія [103].

Інші інгібітори кінази, які належать до другої лінії хіміотерапевтичних засобів, такі як сунітиніб та сорафеніб, також дають надію пацієнтам на МРЩЗ, які прогресують в інших видах лікування, проте клінічні дослідження з ними ще продовжуються [84, 163]. У 2008 р. Келлер і Макдермотт повідомили про лікування сунітинібом пацієнта з метастатичним МРЩЗ, що призвело до помітного зменшення розміру пухлини та поліпшення клінічних симптомів [68].

Цитотоксичні хіміотерапевтичні засоби використовуються для лікування метастатичних МРЩЗ вже понад 30 років, проте ефективність ще досі є суперечливою. Доксорубіцин (Адріаміцин) і дакарбазин є двома найпоширенішими препаратами [150]. Хоча доксорубіцин індукує часткові морфологічні реакції пухлини у значної частини пацієнтів на МРЩЗ, проте його застосування є суттєво обмеженим через серцеву токсичність. Капецитабін є попередником 5-фторурацилу, який перетворюється в тканинах-мішенях за допомогою тимідилатфосфорилази і вибірково накопичується в пухлинах, а не в плазмі або м'язовій тканині. На сьогодні даний препарат ще проходить випробування, але є повідомлення про стабілізацію захворювання при лікуванні ним [99].

Променева терапія (ПТ, EBRT) застосовується епізодично при лікуванні МРЩЗ вже більше 40 років, але в даний час вона не належить до стандартного лікування з причини обмежених клінічних випробувань [84]. Шварц та співавт. опублікували результати лікування пацієнтів з МРЩЗ, яким після тотальної тиреоїдектомії та дисекції шиї проводили ПТ в період з 1995 по 2004 рік. Коефіцієнт 5-річної виживаності у цих пацієнтів становив 62 %, загальний коефіцієнт виживаності – 56 %, без рецидивів – 87 % випадків. Це доводить важливу роль ПТ у пацієнтів з високим ризиком місцевого рецидиву МРЩЗ [106]. У подібному дослідженні Martinez et al. ПТ не впливала на загальну виживаність [6]. На даний час Американська асоціація щитоподібної залози пропонує використовувати ПТ післяопераційно у пацієнтів, які мають високий ризик локарегіонарних рецидивів, і пропонувати його пацієнтам, які мають значні метастази, в ролі паліативного лікування [86, 138].

Радіонуклідна терапія рецепторами пептидів використовується як терапевтичний варіант при МРЩЗ і також може бути корисною для зниження вираженості місцевих симптомів у пацієнтів з неоперабельним захворюванням. Радіонуклідна терапія пептидними рецепторами (PRRT), на думку дослідників, є вартим доповненням до лікування МРЩЗ. У клінічних випробуваннях пацієнти з МРЩЗ, які отримували до 5 процедур PRRT (радіоактивно мічені ітрієм ( $^{90}\text{Y}$ ) або лютецієм ( $^{177}\text{Lu}$ ) аналоги соматостатину), з усієї когорти досліджуваних продемонстрували найбільш перспективні відповіді на лікування із сприятливою рентгенологічною відповіддю (стабілізація захворювання, часткова відповідь або повна відповідь) у понад 60 % випадків у поєднанні з низькою токсичністю. Загалом PRRT відіграє ефективну роль і може бути розглянутий у терапевтичній стратегії прогресуючого, рецидивного або метастатичного МРЩЗ [7, 82,83,102].

Терапія з радіоміченими антитілами проти РЕА застосовується на додаток до хірургічного лікування МРЩЗ і вважається успішним прикладом ціленаправленої терапії з використанням біомаркерів у МРЩЗ [48]. В останніх дослідженнях встановлено, що у пацієнтів з високим ризиком прогресування



МРЩЗ лікування антитілами проти РЕА збільшувало загальну виживаність порівняно з нелікованими пацієнтами [144, 158].

### **Висновки**

МРЩЗ є захворюванням з високим рівнем смертності, тому його рання діагностика та ефективне лікування на сьогодні є актуальним питанням. Прогноз захворювання за різної тактики хірургічного втручання залишається надто складним, зважаючи на дискусійність питання щодо правильності динамічного спостереження за пацієнтами з МРЩЗ.

У наступні роки вивчення МРЩЗ продовжуватиме розвиватися, оскільки й надалі є потреба визначати оптимальний обсяг та терміни хірургічних втручань, тактику реабілітації та попередження появи рецидивів.

Станом на сьогодні існує потреба у подальших наукових дослідженнях щодо вивчення впливу сучасних прогностичних біомаркерів (самостійно, а також в поєднанні з іншими діагностичними критеріями МРЩЗ) на появу, перебіг, рецидивування та результати лікування захворювання.

### ***Результати досліджень розділу 1 наведено в публікаціях:***

1. Анапластичний рак щитоподібної залози – актуальні питання сьогодення (згідно рекомендацій NCCN) / Галай О.О., Білинський Б.Т., Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Шмідт М.Р. *AML*. 2019. Том 25, № 1. С. 76-81. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.076>

2. Хірургічне лікування хворих на рак щитоподібної залози (стан проблеми). Ю. М. Стернюк, В. С. Процик, О. О. Галай, О. Р. Дуда. *Клиническая онкология*. 2013. №2 (10) С. 92-97. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/8547/xirurgichne-likuvannya-xvorix-na-rak-shhitopodibnoi-zalozhi-stan-problemi>

3. Апудоми: медулярний рак щитоподібної залози – клініка, діагностика, лікування. Н.І. Бойко, Ю.І. Шаваров, О.Р. Дуда, Р.В. Кемінь, А.П. Ревура, Ю.П. Довгань, І.Ф. Залеський. *AML*. 2010. Vol. XVI. № 4. С. 135-138.

4. Арозійні кровотечі в осіб із пухлинами голови та шиї – причини, наслідки та профілактика. Галай О.О., Бондаренко С.Г., Друзюк О.В., Дуда О.Р., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Буковинський медичний вісник*. 2012. т. 16, №3 (63), ч.1. С.190-195. DOI: <https://doi.org/10.24061/215508>

5. Гіпербарична оксигенація при лікуванні хворих з пухлинами голови та шиї / Галай О.О., Керунчик В.Т., Бондаренко С.Г., Дуда О.Р., Друзюк О.В., Карп С.Ю., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Матеріали щорічної традиційної осінньої конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні досягнення в отоларингології»*. Львів, 1-2 жовтня 2018 р. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2018. №5-с. С.16-17.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Етапи роботи та загальна характеристика груп хворих, яким проводились дослідження

Вирішення питань лікування та попередження рецидивів медулярного раку щитоподібної залози є різнобічною і складною проблемою, для реалізації якої було поставлено важливі завдання, визначено методи, об'єкти і предмети дослідження та розпрацьовано поетапний план її виконання.

*Перший етап дисертаційної роботи* полягав у вивченні світового досвіду науковців щодо проблеми медулярного раку щитоподібної залози та його рецидивів. Пошук здійснювався в загальнодоступних релевантних інформаційних джерелах зарубіжної та української наукової літератури, зокрема до пошуку були включені мета-аналізи, клінічні рандомізовані дослідження, дослідження типу випадок-контроль чи когортні дослідження та офіційні повідомлення, опубліковані за останні 10 років, які висвітлювали особливості перебігу цього захворювання, нових методів діагностики та оптимізації лікування й профілактики рецидивів.

*Другий етап дослідження* передбачав розробку методологічного інструментарію та визначення напрямів дослідження. На цьому етапі було визначено мету, завдання, окреслено обсяг та методи наукової роботи: бібліосемантичні, епідеміологічні, клінічні, інструментальні, лабораторні, гістологічні, імуногістохімічні, концептуального моделювання, статистичні (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Методологічне забезпечення наукової роботи

№ з/п	Використані методи	Етапи дослідження
1.	Бібліосемантичний	I – V
2.	Епідеміологічний	II, III

3.	Клінічний	III, IV, V
4.	Інструментальний	III, IV, V
5.	Лабораторний	III, IV, V
6.	Гістологічний	III, IV, V
7.	Імуногістохімічний	IV
8.	Концептуального моделювання	V
9.	Статистичний	III, IV, V

На третьому етапі роботи проведено аналіз частоти рецидування та клінічних особливостей МРЩЗ у пацієнтів Львівської області за період 2010 – 2020 років. Спочатку здійснювалось викопійовування інформації з Національного канцер-реєстру України, а в подальшому проводився аналіз медичних карт стаціонарного хворого (ф. № 003/о), відібраних із архівів закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), де здійснювалось лікування таких пацієнтів: Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр (ЛДОРЛДЦ), Львівська обласна клінічна лікарня (ЛОКЛ) та Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті. Всього за цей період було проліковано 52 хворих із підтвердженим діагнозом МРЩЗ, які й були включені у дослідження, з них більшість (94,5%) мали спорадичний МРЩЗ, лише троє пацієнтів (5,5%) мали спадковий медулярний рак. Середній вік пацієнтів становив  $55,2 \pm 15,1$  років (від 21 до 82 років), з них було 17 чоловіків та 35 жінок, практично кожний шостий (17,3%) мав рецидив, а 15,4% померло (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл за статтю пацієнтів на МРЩЗ, які лікувалися в стаціонарах Львівщини

Показник	Чоловіки	Жінки	Всього
Кількість (%)	17 (32,7%)	35 (67,3%)	52 (100%)
Вік, років	$56,5 \pm 14,9$	$54,6 \pm 15,4$	$55,2 \pm 15,1$

Четвертий етап дисертаційної роботи включав проведення

проспективного 10-тирічного (120 місяців) дослідження, в якому брали участь 25 пацієнтів, що проходили лікування з приводу медулярного раку щитоподібної залози у ЛДОРЛДЦ, ЛОКЛ та у Вінницькому обласному онкологічному диспансері (ВООД). Забір матеріалу проводився під час першого операційного втручання, класифікація за групами (живий / померлий; з рецидивом / без рецидиву) здійснювалась після завершення терміну спостереження. У ході дослідження проводились гістологічні та імуногістохімічні дослідження з використанням моноклональних антитіл онкомаркерів кальцитоніну, хромограніну А, віментину та Ki-67.

Первинно гістологічні дослідження підтвердили діагноз МРЩЗ у всіх 25 пацієнтів, проте імуногістохімічні дослідження підтвердили діагноз у 22 пацієнтів: 5 чоловіків (22,7%) та 17 жінок (77,3%). На кінець дослідження померло 4 (18,2%) пацієнти, а рецидиви були у 5 (22,7%) хворих. Частота появи рецидиву чи смерті залежно від статі не відрізнялась ( $p > 0,05$ ).

У роботі враховано поділ категорії Т (Tumour) згідно з класифікацією TNM 8-го перегляду на 4 ступені залежно від розміру пухлини, з яких перших три – обмежені тканиною щитоподібної залози: Т1 – пухлина до 1 см, Т2 – пухлина до 4 см, Т3 – пухлина понад 4 см у найбільшому вимірі; та Т4 – пухлина будь-яких розмірів з поширенням за межі капсули щитоподібної залози.

У пацієнтів, у яких рецидив захворювання не розвинувся, найчастіше траплялась невелика пухлина до 1 см (Т1) – у 41,2% ( $n = 7$ ) випадків. Близько третини (29,4%,  $n = 5$ ) пацієнтів цієї групи мали пухлину до 4 см (Т2), кожний 13-й (17,6%,  $n = 3$ ) – пухлину понад 4 см, яка не виходить за межі щитоподібної залози (Т3) і лише кожний 8-й (11,8%,  $n = 2$ ) мав пухлину з поширенням за межі капсули щитоподібної залози (Т4).

Водночас у пацієнтів, у яких виник рецидив за досліджуваний період, пухлина, що виходила за межі ЩЗ (Т4), зустрічалася в 3,4 раза частіше (у 40,0% осіб), порівняно з пацієнтами, які не мали рецидиву. Пухлина до 4 см у хворих з рецидивом траплялась в 1,4 раза частіше – у 40,0% осіб, проте найменша пухлина до 1 см була найменш поширеною (20,0%) і траплялась в 2,1 раза рідше, ніж у

пацієнтів, у яких не виник рецидив захворювання. Різниця у групах за показником розмірів пухлини (T) не доведено: значення p за результатами обрахунку точного критерію Фішера становило 0,442.

Серед пацієнтів, у яких не розвинувся рецидив за досліджуваний період, більше половини (52,9%, n=9) не мали метастазів у регіонарні ЛВ (N0), тоді як серед пацієнтів, у яких виник рецидив, метастази були відсутні лише в 40,0% осіб (n=2) (рис. 2.1).

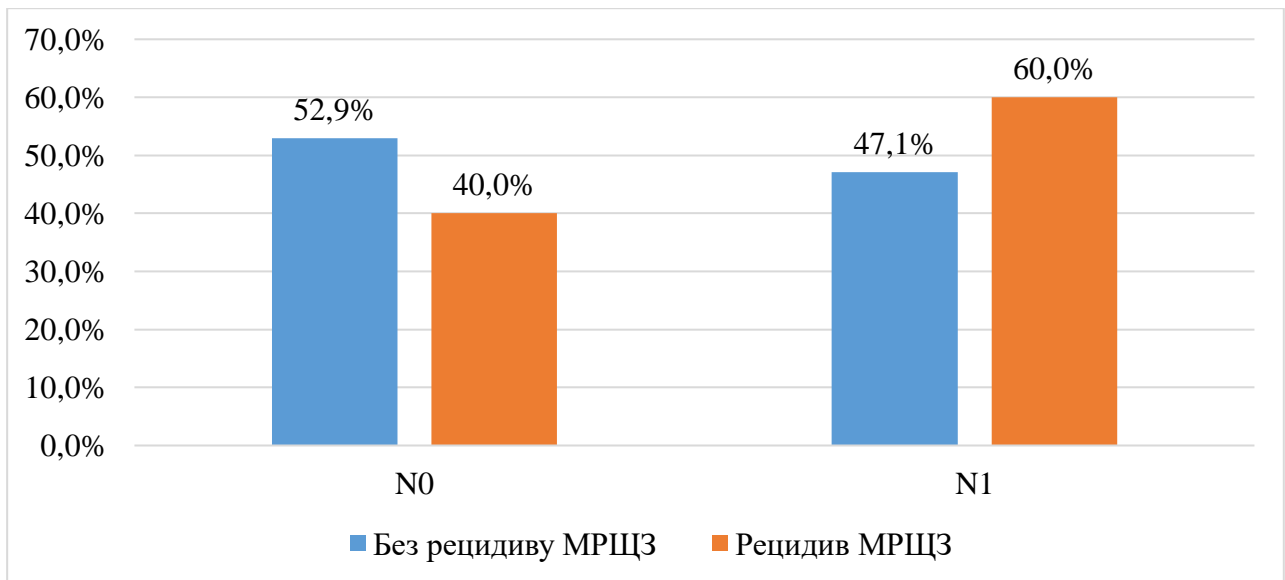


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за категорією N (Nodulus) (%)

Причому практично всі пацієнти з метастазами в регіонарні вузли мали ступінь N1b – метастази в білатеральні шийні лімфатичні вузли, по середній лінії, або в контрлатеральні шийні лімфатичні вузли, або в лімфатичних вузлах середостіння. Лише одна пацієнтка, в якій не розвинувся рецидив та залишалася живою на кінець дослідження, мала ступінь N1a – метастази в одному або кількох гомолатеральних шийних лімфатичних вузлах.

У групі пацієнтів, у яких діагностували рецидив МРЦЗ, метастази в регіонарні вузли (N1) мали 2/3 осіб (60,0%), що в 1,3 раза більше, ніж у пацієнтів, у яких рецидив не виник (47,1%). Проте різниця в групах є недоведена: значення  $p=0,61$  за результатами обрахунку точного критерію Фішера.

Віддалені метастази не виявлено в усіх 22 досліджуваних пацієнтів (M0 згідно з класифікацією TNM).

Найбільша частка хворих в обох групах мала 4 стадію МРЩЗ, але в групі пацієнтів, у яких виник рецидив за період спостереження, таких було в 1,5 раза більше, ніж в групі осіб, що не мали рецидиву до кінця 10-річного терміну: 60,0% проти 41,2% відповідно. Близько третини (29,4%) пацієнтів, у яких не розвинувся рецидив МРЩЗ, мали 1-шу стадію захворювання та 17,6% – 3-тю стадію захворювання. За результатами обрахунку точного критерію Фішера, достовірність різниці між показниками не доведена:  $p=0,219$ .

Результати порівняння показників (МРЩЗ) у групах живих та померлих показали, що половина досліджуваних пацієнтів (50,0%), які померли до кінця періоду спостереження, мали категорію Т2 розвитку пухлини (до 4 см), решта по одному пацієнту (по 25,0%) мали Т3 (більше 4 см у межах щитоподібної залози) та Т4 (поширена пухлина за межі ЩЗ) ступінь розвитку пухлини (рис. 2.2).

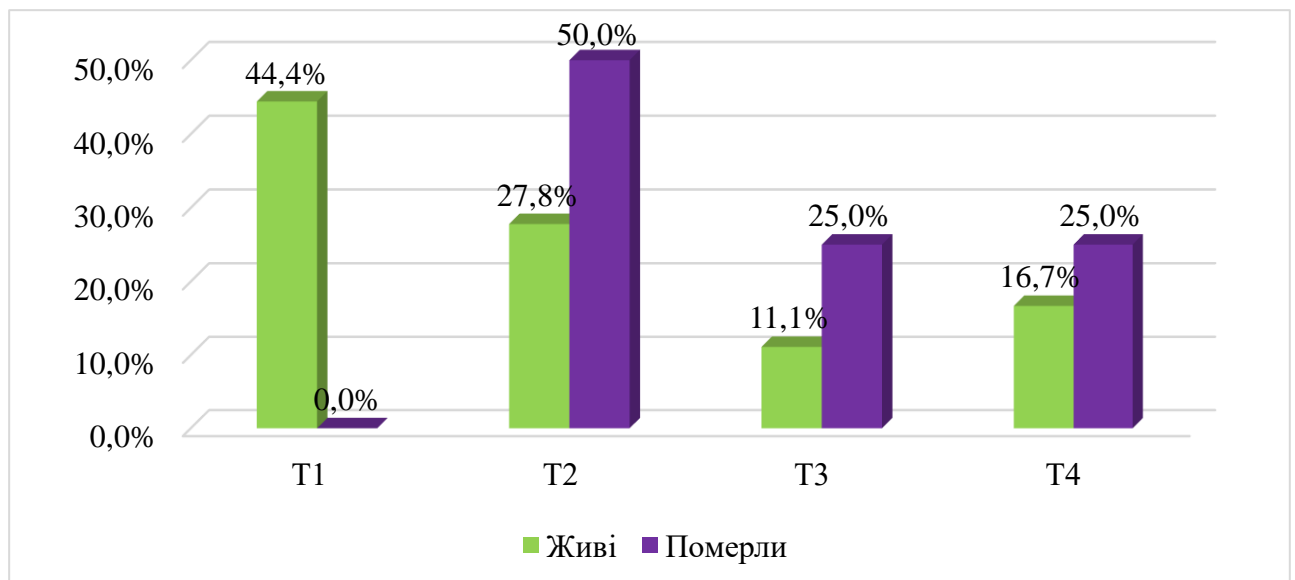


Рисунок 2.2 – Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за категорією Т (Tumour) (%)

Жодний пацієнт із пухлиною до 1 см (Т1) не помер. Всього близько половини (44,4%) пацієнтів, які були живими до кінця періоду спостереження, мали категорію Т1 пухлини. Близько третини (27,8%) цих хворих мали пухлину до 4 см (Т2), кожний дев'ятий (11,1%) – пухлину понад 4 см в межах ЩЗ (Т3),

кожний 6-й (16,7%) – пухлину, яка виходила за межі щитоподібної залози. За результатами обрахунку точного критерію Фішера, різниця у групах не доведена:  $p=0,296$ .

Регіонарні метастази (N1) мали більше половини (55,6%) пацієнтів з групи живих та тільки один пацієнт (25,0%) з числа померлих до завершення періоду спостереження (рис. 2.3).

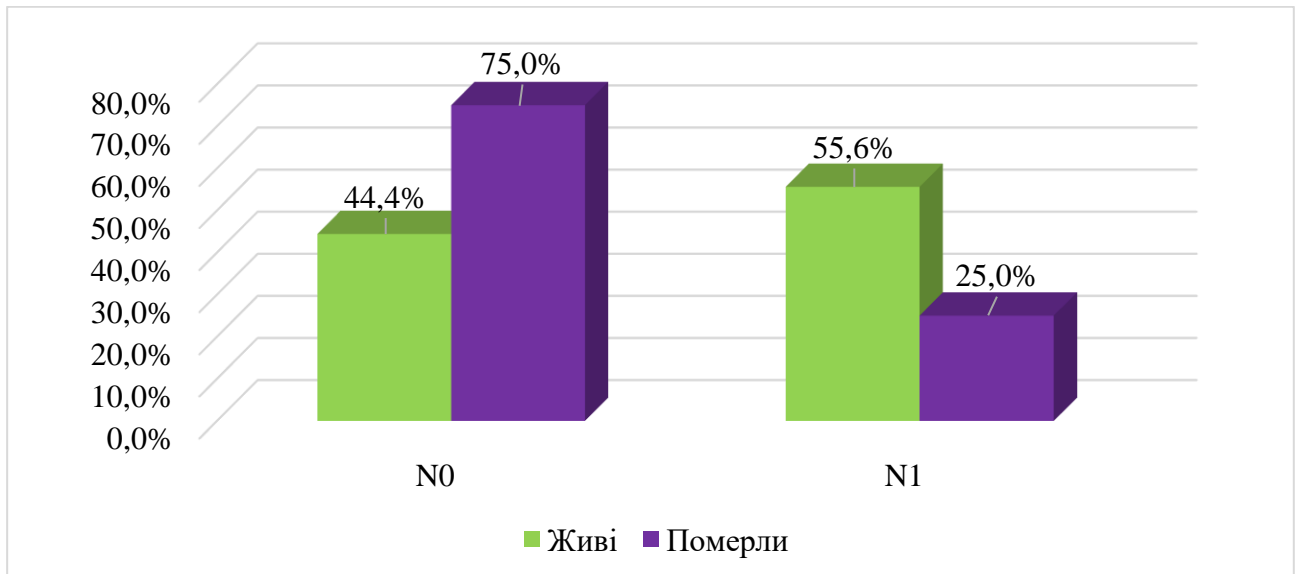


Рисунок 2.3 – Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за категорією N (Nodulus) (%)

Більшість (75,0%,  $n=3$ ) пацієнтів, що померли, не мали регіонарних метастазів у ЛВ, тоді як серед тих, хто залишався живим до завершення часу дослідження, таких хворих було менше половини (44,4%,  $n=8$ ). Проте різниця в групах за цими показниками теж не була доведена ( $p=0,587$ ).

Половина померлих до кінця періоду спостереження мала 2-гу стадію хвороби (50,0%) та ще по одному померлому (по 25,0%) мали 3-тю і 4-ту стадії МРЦЗ. Не було жодного померлого тільки з першою стадією (рис. 2.4).

З-поміж хворих, що були живими на момент завершення дослідження, найбільше пацієнтів було з 4-ою стадією (50,0%). Близько третини (27,8%) пацієнтів з групи живих мали 1-шу стадію захворювання та по двоє (11,1%) хворих цієї групи мали 2-гу та 3-тю стадії МРЦЗ. Незважаючи на відмінності



між показниками у групах живих та померлих до кінця дослідження, їхня різниця статистично була несуттєва ( $p=0,116$ ).

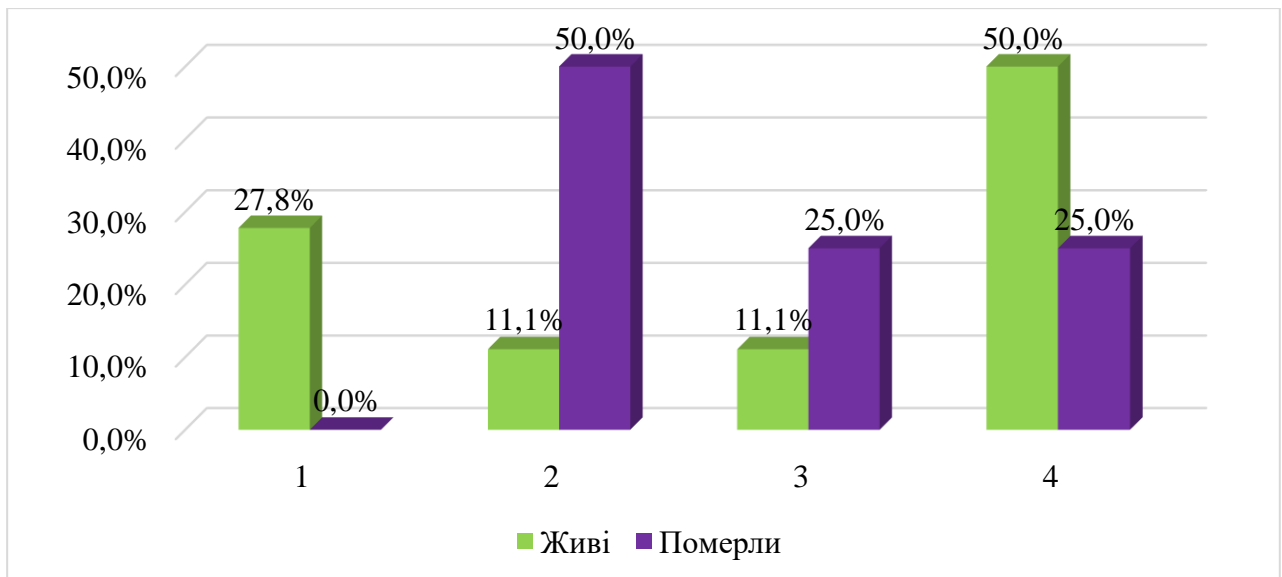


Рисунок 2.4 – Розподіл хворих досліджуваних груп за стадією захворювання (%)

На *п'ятому етапі* роботи здійснювали дослідження удосконалених інноваційних схем діагностики та лікування, що сприяло підвищенню якості операційних втручань, розпрацьовували уніфіковане динамічне спостереження за пацієнтами на МРЦЗ у післяопераційному періоді. Завершенням роботи стало створення моделі ведення хворих із МРЦЗ, що дозволить попередити або зменшити кількість рецидивів та покращити якість життя хворих із МРЦЗ.

## 2.2 Методи дослідження

*Бібліосемантичний метод* застосовувався при вивченні стану проблеми медулярного раку щитоподібної залози і шляхів її розв'язання та базувався на використанні релевантних інформаційних потоків, включно з даними електронних ресурсів.

*Епідеміологічний метод.* Ретроспективне епідеміологічне дослідження проводилось шляхом вивчення поширеності МРЦЗ за даними звернень за медичною допомогою населенням Львівської області з 2010 по 2020 роки.

Опрацювання отриманих даних здійснювалось шляхом аналізу показників захворюваності за статтю, віком, клінічними формами, стадіями, ускладненнями та наслідками.

*Клінічний метод.* У всіх досліджуваних пацієнтів, які проходили лікування у стаціонарах ЗОЗ, проаналізовано анамнез, проведено об'єктивне обстеження. При аналізі клінічної картини враховувались скарги та симптоми пацієнта, акцентувалась увага на наявності осиплості голосу або дисфагії, що є місцевими симптомами компресії або вторгнення в аеродигенальний тракт. Також брали до уваги системні симптоми, такі як діарея та здуття, які виникають при важкій формі хвороби з причини секреції пептидних гормонів. Фізикальне обстеження щитоподібної залози та шиї відіграло важливу роль і мало на меті вчасну діагностику збільшення ЩЗ та збільшення лімфатичних вузлів. За потреби до клінічного огляду залучались інші спеціалісти, які допомагали виявити віддалені метастази в легені, печінку, кістки, надниркові залози. Для формулювання діагнозу використовували рекомендовану для клінічної і наукової роботи в Україні Міжнародну класифікацію TNM 8-го перегляду.

Також у дослідженні проводилось динамічне спостереження (згідно з клінічним протоколом за наказом МОЗ № 554 [179]) за пацієнтами після лікування, що включало обов'язкові огляди кожні 3 – 4 місяці протягом першого року, на 2-й рік – 1 раз на 6 місяців, в наступні роки – 1 раз на рік.

*Інструментальний метод.* Усім первинним хворим із МРЩЗ, згідно з локальним клінічним протоколом підготовки до оперативного втручання під загальною анестезією [179], було проведено рентгенографію органів грудної клітки та електрокардіографію. Одним з основних інструментальних методів діагностики МРЩЗ було ультразвукове обстеження щитоподібної залози та центральних і бічних відділів лімфатичних вузлів шиї, яке проводили з метою попередньої оцінки вузлів щитоподібної залози перед тиреоїдектомією з приводу МРЩЗ. Під час УЗД було виконано забір матеріалу на цитологічне дослідження за допомогою тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії щитоподібної залози.

Під час УЗД враховували параметри вузлів: положення, розмір, межі, ехогенність, кальцифікати, васкуляризацію. Вузол класифікували як ізоехогенний, гіперехогенний або гіпоехогенний для оточуючої паренхіми щитоподібної залози або виражено гіпоехогенним порівняно з прилеглим шийним м'язом. Діагноз ставили за 6-ступеневою категорійністю TI-RADS: 1 – нормальна щитоподібна залоза, відсутність вузликів; 2 – доброякісний вузлик без жодної з шести високо підозрілих ультразвукових функцій; 3 – ймовірно доброякісний, вузлик з однією з шести високопідозрілих ультразвукових функцій (рекомендовано спостереження кожні 6 місяців); 4 – підозрілий злякисний вузлик з 2 – 6 високопідозрілими ультразвуковими ознаками (високий діапазон ризику, рекомендовано операцію); 5 – безумовно злякисний один або кілька підозрілих лімфатичних вузлів, які пов'язані з щитоподібною залозою (операція необхідна); 6 – злякисний вузлик, підтверджений цитологією або патологією [145].

*Лабораторний метод.* Протокол обстеження при МРЩЗ [179] включав обов'язкове проведення загального та біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, визначення рівня гормонів щитоподібної залози і тиреотропного гормону в сироватці крові та антитіл до тиреоглобуліну, визначення рівня кальцитоніну та кальцію.

Рівень кальцитоніну у сироватці крові визначали до і після проведення операційного втручання за допомогою імуноферментного методу.

*Комплексне патоморфологічне дослідження* післяопераційного матеріалу проводилося за гістологічними та імуногістохімічними методиками. Для патоморфологічного дослідження був використаний післяопераційний матеріал з тканиною щитоподібної залози, що містила пухлину, та клітковину шиї з окремо виділеними лімфатичними вузлами за умови проведення лімфодисекції. Післяопераційний матеріал був фіксований у забуферованому 10% формаліні, дегідратований, просвітлений та залитий у парафін згідно з загальноприйнятою гістологічною технікою. На прецензійному ротаційному мікроскопі HM325 (фірми «Thermo Scientific», виробництва США) виготовляли серійні стандартні

зрізи завтовшки 2  $\mu\text{m}$ , які розміщували на звичайні предметні скельця (для гематоксилін-еозинового забарвлення) та адгезивні предметні скельця «Superfrostplus» (“Thermoscientific”, виробництва США) для імуногістохімічних досліджень.

*Гістологічний метод* мав важливе значення для визначення тактики подальшого лікування МРЦЗ, оскільки дозволяв встановити злоякісний характер пухлини та ризик рецидиву. Для діагностики мікроструктури пухлини зрізи пухлини щитоподібної залози забарвлювали гематоксиліном та еозином та оцінювали їхні параметри: клітинність, тип будови, цитоплазматичні включення, розташування ядра, дво- або багатоядерність, характеристики хроматину, ядра, амілоїду, форму та контури клітин [17, 41, 100].

Характерними цитологічними ознаками МРЦЗ були: виявлення значної кількості різних типів клітин за розміром та формою (великі полігональні, округло-овальні, веретеноподібні), виражена гіперхромність ядер (наявні дрібні вкраплення хроматину за нейроендокринним типом, т.з. «сіль з перцем», які переважно розміщувались ексцентрично). Також типовою була присутність великої кількості дрібних ядерців, двоядерних чи багатоядерних клітин, патологічних мітозів. У більшості випадків епітеліальні клітини були розміщені окремо та мали нечіткі контури.

*Імуногістохімічний метод* використовувався для підтвердження діагнозу та для прогнозування перебігу МРЦЗ, оскільки зіставлення результатів експресії різних маркерів дозволило досить точно передбачити поведінку пухлини, ступінь її агресії та допомогло визначити адекватну терапію.

Імуногістохімічні дослідження зрізів пухлини щитоподібної залози виконувалися у парафінових зрізах з використанням моноклональних антитіл. Після депарафінізації зрізів за допомогою ксилену та регідrataції за допомогою спиртів проводили високотемпературне демаскування антигенів шляхом нагрівання протягом 20 хвилин на водяній бані у цитратному (pH=6,0) буфері. Фосфатно-сольовим буферним розчином промивали парафінові зрізи та пригнічували активність ендогенної пероксидази шляхом дії 3% розчину

перекису водню протягом 20 хвилин. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно з інструкціями фірм-виробників, візуалізацію імуногістохімічних реакцій виконували з використанням системи детекції Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase) (Incl. DAB Chromogen) (“Master Diagnostica”, виробництво Іспанії) з 3,3-діамінобензидин тетрагідрохлоридом (хромогеном DAB Quanto). Пізніше зрізи дозобарвлювали гематоксиліном Майєра і вміщували у покривне середовище.

Оцінку результатів імуногістохімічних реакцій проводили два незалежні патогістологи, які не володіли інформацією про пацієнта, за допомогою мікроскопа AxioPlan 2 (“Carl Zeiss”, виробництво Німеччини) та документували цифровою камерою Camedia C5060WZ (“Olympus”, виробництво Японії).

Рівні імуногістохімічної експресії кальцитоніну, хромограніну А та віментину клітинами первинного раку щитоподібної залози, а також площі, яку займали у зрізах пухлин відповідні імунопозитивні клітини, були вивчені у післяопераційних матеріалах 25 пацієнтів з діагнозом медулярний рак щитоподібної залози, які перебували на лікуванні у Вінницькому обласному онкологічному диспансері, Львівському обласному онкологічному центрі та Львівській обласній клінічній лікарні з 2010 по 2020 роки.

Рівень імуногістохімічної експресії кальцитоніну визначали за допомогою моноклонального антитіла Calcitonin (Clone SP17, “ThermoScientific”, виробництво США) у розведенні 1:100; хромограніну А – за допомогою моноклонального антитіла Chromogranin A (Clone SP12, “ThermoScientific”, виробництво США) у розведенні 1:400; віментину – моноклонального антитіла Vimentin (Clone SP20, “ThermoScientific”, виробництво США) у розведенні 1:400.

Оцінку рівня експресії кальцитоніну, хромограніну А та віментину проводили напівкількісним методом з використанням шкали: від “–” – не було позитивно забарвлених клітин до “+++” – дуже інтенсивне забарвлення клітин. Поряд з цим у стандартизованому полі зору мікроскопа AxioPlan 2 (“CarlZeiss”, виробництво Німеччини) при збільшенні x10 проводилася кількісна оцінка

позитивно забарвлених клітин у 5 суміжних полях зору з визначенням відсотку позитивних клітин для кожного маркера.

Проліферативну активність пухлинних клітин щитоподібної залози вивчали з використанням моноклонального антитіла Ki-67 (Clone MIB-1, “DakoFlex”, виробництво США). Результати імуногістохімічної реакції з Ki-67 оцінювали шляхом підрахунку відсотку позитивно забарвлених клітин у стандартизованому полі зору мікроскопа AxioPlan 2 (“CarlZeiss”, виробництва Німеччина) при збільшенні x40, у кожному випадку аналізували 200 клітин у 5 полях зору. Рівень проліферативної активності пухлинних клітин визначали за ядерною експресією (Risberg B. et al., 2002) та виражали у відсотках клітин з імунопозитивними ядрами [9, 46].

Для зручності проведення аналізу отриманих результатів кількість плюсів, визначена за результатами імуногістохімічного дослідження, була переведена у 7-бальну шкалу, де + відповідав 1 балу, +++ відповідали 7 балам (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Шкала переведення інтенсивності забарвлення онкомаркерів з плюсів у бали

Шкала, плюси	Шкала, бали
+	1
+/++	2
++/+	3
++	4
++/+++	5
+++/>++	6
+++	7

*Метод концептуального моделювання* використовували для розробки й формування моделі, яка відображає фактичні процеси обробки інформації, структуру даних з належним рівнем формалізації для забезпечення точності й

однозначності трактування будь-якими практичними фахівцями та спеціалістами (формування моделі «Алгоритм ведення пацієнта з МРЦЗ»).

*Статистичний метод.* Під час роботи використано методи описової та аналітичної статистики. З огляду на дискретний характер даних, малу вибірку та невідповідність нормальному розподілу (встановлено за допомогою критерію Шапіро-Уїлка) центральну тенденцію було представлено у вигляді  $Me [25\%; 75\%]$ , додатково у таблицях вказано мінімальне та максимальне значення. Для перевірки достовірності різниці значення між групами абсолютних показників було використано U-критерій Мана-Уїтні. Для перевірки достовірності різниці між групами категорійних (частотних) показників було використано таблиці частот та точний критерій Фішера. Розрахунок кореляційного взаємозв'язку між досліджуваними групами / ознаками проводили за допомогою методів кореляції Спірмена та Пірсона. Результати вважали достовірними при рівні значущості  $p < 0,05$ .

У роботі розраховували ризик рецидиву та смерті хворих із МРЦЗ, використовуючи логістичні моделі за Каплан-Майером та Коксом [165, 191]. Модель пропорційних ризиків за Коксом, на відміну від аналізу виживаності за Каплан-Майером, не бере до уваги динаміки смертності в кожен конкретний момент часу а оцінює загальний ризик за коваріатами за весь досліджуваний період часу.

Варіант рівняння із одним предиктором виглядає так:

$$h(t) = h_0(t) \times \exp(b_1 x_1)$$

$h(t)$  – функція відношення ризиків за часовий проміжок  $t$ .

$x_1$  – незалежний предиктор.

$h_0(t)$  – показник базового ризику при  $x_1 = 0$ , та, відповідно,  $\exp(b_1 x_1) = 1$ .

При відсутності додаткових факторів  $h_0(t) = 1$ .

$b_1$  – коваріата для предиктора  $x_1$ .

## РОЗДІЛ 3

### ПОШИРЕНІСТЬ МРЦЗ ТА РЕЦИДИВІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ, МЕТОДИ ЇХ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

#### 3.1 Захворюваність на МРЦЗ у Львівській області у 2010-2020 роках

Протягом аналізованого періоду всього у закладах охорони здоров'я Львівської області було проліковано 52 хворих із підтвердженим діагнозом МРЦЗ. Щороку реєстрували від 3 (5,8%) хворих (2017 рік) до 9 (17,3%) хворих із МРЦЗ (2011 рік) (рис. 3.1).

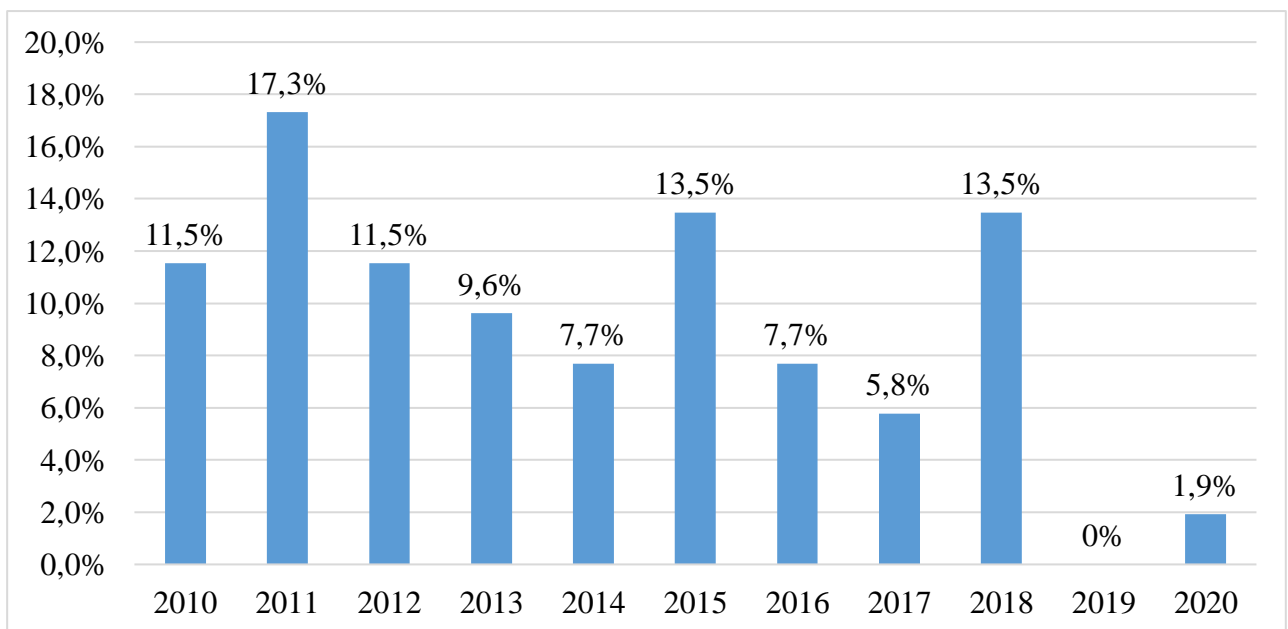


Рисунок 3.1 – Динаміка частоти виявлення випадків МРЦЗ у Львівській області у 2010 – 2020 роках (%)

Динаміка захворюваності на МРЦЗ мала хвилеподібний характер із різким зростанням захворюваності у 2011 (темп росту  $T_p=150,4\%$ ), 2015 ( $T_p=175,3\%$ ) та 2018 роках ( $T_p=232,8\%$ ) після мінімальних рівнів відповідно у 2010, 2014 та 2017 роках. Не було обліковано жодного нового випадку МРЦЗ у 2019 році (тому на наступних рисунках його не подано), та за два місяці 2020 року за медичною допомогою звернувся тільки один пацієнт з МРЦЗ. На загал, за останні 10 років спостерігається тенденція до зниження захворюваності на МРЦЗ у Львівській



області, при світовій тенденції до зростання. Це можна пояснити особливістю Львівщини як області з найбільшою в Україні міграцією, що призводить до реєстрації та лікування українських пацієнтів за кордоном і, як наслідок, зниження числа нових випадків МРЦЗ на теренах області.

Серед досліджуваних була лише третина чоловіків (32,7%), тоді як більша частина хворих із МРЦЗ – жінки (67,3%). Зафіксовано, що близько третини ( $n=5$ ; 29,4%) усіх МРЦЗ у чоловіків ( $n=17$ ) було виявлено у 2011 році, а в інші роки частка захворілих коливалась від 5,9 % ( $n=1$ ) у 2010, 2013, 2020 рр. до 17,6% ( $n=3$ ) у 2018 році. У 2014 та 2016 роках не було зареєстровано жодного випадку МРЦЗ серед чоловіків (рис. 3.2).

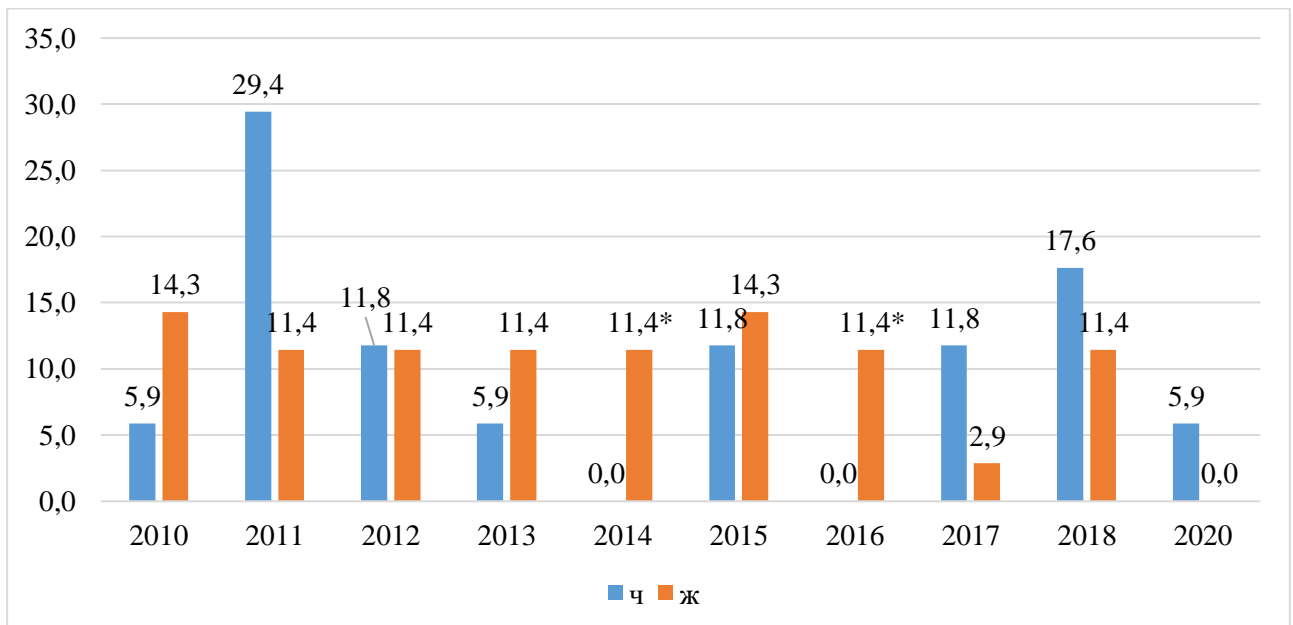


Рисунок 3.2 – Частота виявлених випадків МРЦЗ серед чоловіків та жінок у Львівській області протягом 2010 – 2020 років (%)

Примітка. \* - доведена різниця ( $p<0,05$ ) між показниками груп

Серед жінок ( $n=35$ ) щорічний розподіл нових випадків МРЦЗ не мав таких значних коливань і в більшості років становив 11,4% ( $n=4$ ), окрім 2010 та 2015 років, коли рівень захворюваності на МРЦЗ зріс до 14,3% ( $n=5$ ) та 2017 року – зниження до 2,9% ( $n=1$ ). В останні два роки спостереження випадків МРЦЗ серед жінок не було зареєстровано.

Щорічний аналіз за стадіями захворювання вказав на роки, коли більшість випадків МРЦЗ була виявлена на пізніх 3-х і 4-х стадіях. Зокрема, у 2011 році 4 стадія траплялася в 44,4% випадків (n=4) серед усіх стадій, у 2016-му половина (50,0%, n=2) всіх випадків була в 3 стадії, в 2017 році у всіх трьох МРЦЗ (100%) діагностовано 4 стадію, у 2018 році сумарно 3 і 4 стадії склали 42,9% (14,3% – 3 стадія, 28,6% – 4 стадія), у 2020 році єдиний зареєстрований випадок МРЦЗ був у 3 стадії (рис. 3.3). Таким чином, в останні 5 років (з 2016 року) спостерігається зростання важчих форм МРЦЗ, переважно 3 – 4 стадій.

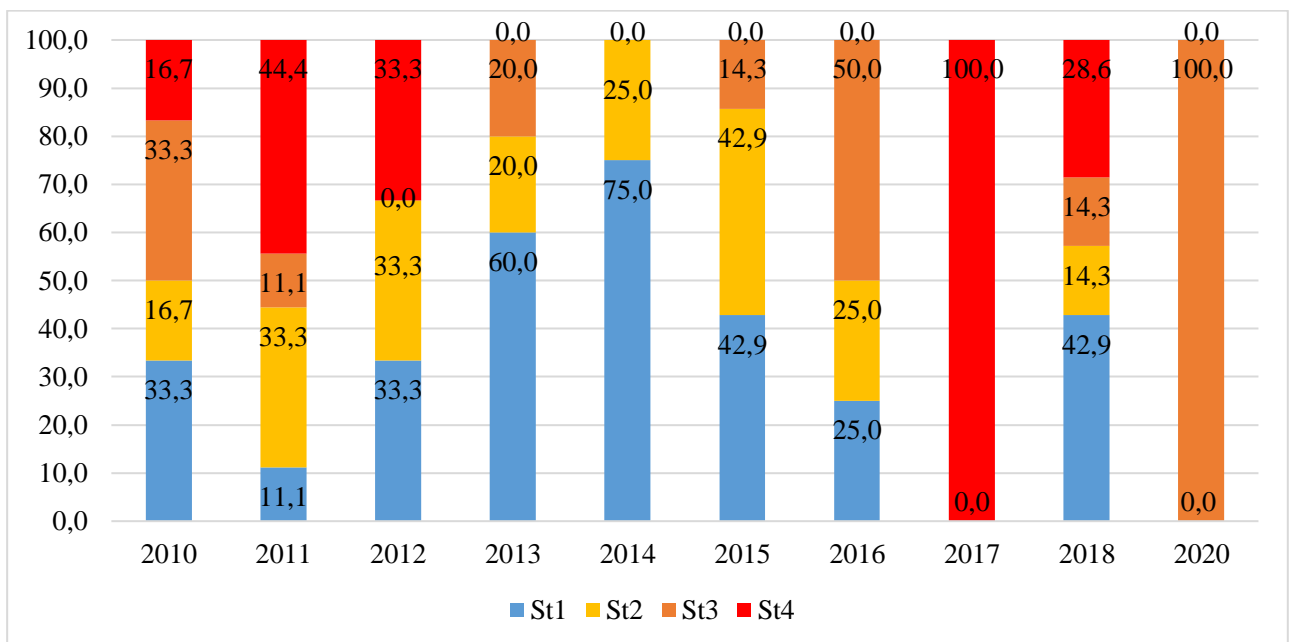


Рисунок 3.3. Щорічний розподіл МРЦЗ за стадіями у пацієнтів Львівської області протягом 2010-2020 років (%)

На рисунку 3.4 зображено розподіл за роками частки всіх померлих (n=8) з причини МРЦЗ та частки пацієнтів, що мали рецидив МРЦЗ (n=9) протягом досліджуваного періоду 2010 – 2020 рр. (роки, в яких не було жодного з наведених параметрів, не представлено).

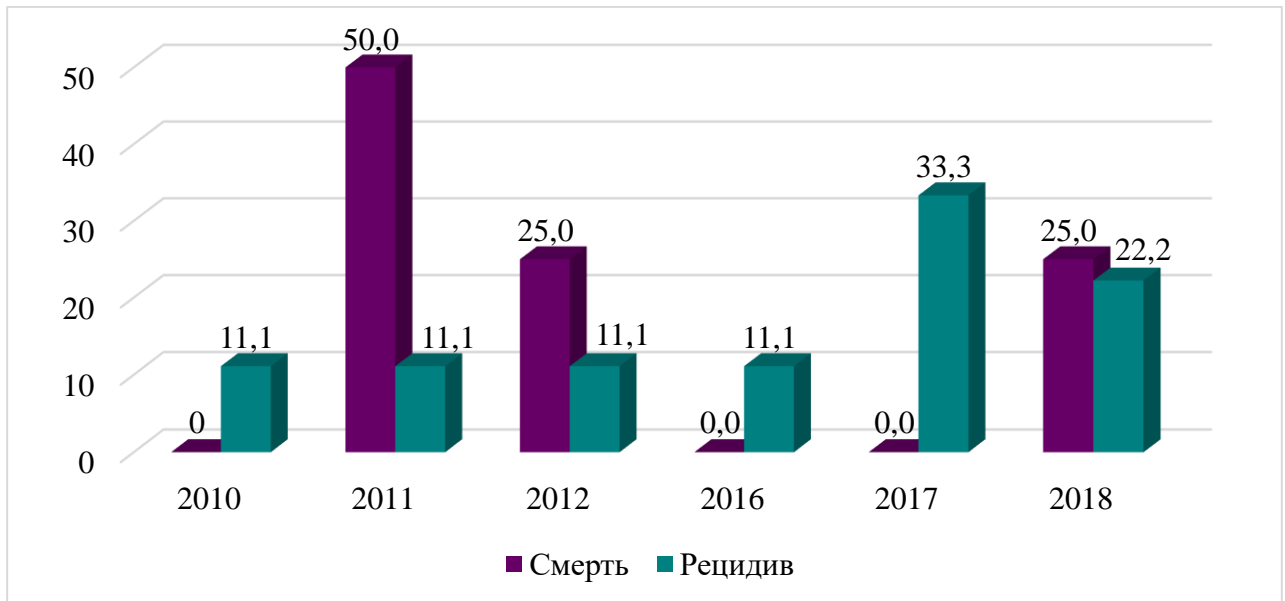


Рисунок 3.4 – Розподіл частки пацієнтів Львівської області, які померли або мали рецидив МРЦЗ протягом 2010-2020 років (%)

Встановлено, що випадки смерті мали місце у 8 (100%) пацієнтів, яким діагноз МРЦЗ був поставлений лише протягом трьох років з усього досліджуваного періоду: у 2011 році (половина (50,0%) серед всіх померлих), у 2012 році (25,0%) та у 2018 році (25,0%).

На відміну від випадків смерті, рецидив МРЦЗ траплявся вже протягом 6-ти років: у 2010 – 2012, 2016 роках – лише по 1 випадку (11,1%). І тільки у 5 пацієнтів з числа останніх років (2017 та 2018 рр.) рецидив МРЦЗ розвинувся у 33,3% (n=3) та у 22,2% (n=2) випадках відповідно, що може бути пов'язано із покращенням діагностики.

### 3.2 Клініко-патогістологічні характеристики хворих на МРЦЗ у Львівській області

Всім 52 пацієнтам Львівщини, які були включені в дослідження, проводилась комплексна доопераційна діагностика та встановлено за клінічною класифікацією TNM відповідні ступені Т (Tumour 1-4), N (Nodulus 0-1), М (Metastasis 0-1). Усім пацієнтам було проведено хірургічне втручання, відібрано матеріал для гістологічного дослідження і кінцево, з врахуванням всіх

досліджень, післяопераційно верифіковано ступені за патогістологічною класифікацією pTNM: оцінки пухлини (pT), метастазів регіональних вузлів (pN), віддалених метастазів (pM) та стадії захворювання Stage (St 1-4).

Найчастіше у досліджуваних пацієнтів мали місце пухлини ступеня pT1 – 38,5% та pT2 – 32,7%. Значно рідше траплялись пухлини вищих ступенів: pT3 – 15,4% та pT4 – 13,5% (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Розподіл за ступенем pT та інформативність доопераційної діагностики

Показники		Ступінь			
		1	2	3	4
pT (%)		20 (38,5%)	17 (32,7%)	8 (15,4%)	7 (13,5%)
Розбіжності Т з pT	К-сть непідтверджених (Т+, pT-)	2 з 21 (9,5%)	0	2 з 9 (22,2%)	3 з 10 (30,0%)
	К-сть невстановлених (Т-, pT+)	1 з 20 (5,0%)	5 з 17 (29,4%)	1 з 8 (12,5%)	0
	Разом розбіжностей	3 (14,5%)	5 (29,4%)	3 (34,7%)	3 (30,0%)
Точність		94,2%	90,4%	94,2%	94,2%

Слід звернути увагу на частоту розбіжностей у клінічній доопераційній діагностиці та патоморфологічній післяопераційній діагностиці, що потребувало подальшого перестадіювання діагнозу. Так, найчастіше перестадіювання проводили для 4 ступеня пухлини: з 10 первинних діагнозів Т4 непідтвердженим виявився практично кожний третій (30,0%). Для третього ступеня не підтвердилось 22,2% діагнозів Т3, для першого – 9,5% Т1. Вагомим є те, що практично третина (29,4%) поставлених патоморфологічних діагнозів pT2 не була виставлена при доопераційній діагностиці; pT3 – 12,5%, pT1 – 5,0% діагнозів [173].

Таким чином, в цілому, при первинній доопераційній діагностиці, яка власне й визначає хід операції, було зареєстровано 7 випадків (13,5%), коли верифікація ступеня пухлини потребувала перестадіювання у післяопераційній діагностиці, з яких у 5 пацієнтів (9,6%) ступінь пухлини був завищеним (у двох пацієнтів початково встановлено ступінь T3, яку в подальшому змінено на pT2, а у трьох ступінь T4 – змінено на pT1, pT2 і pT3) та у 2-х пацієнтів (3,8%) ступінь була заниженою (поставлено T1 замість pT2).

Морфологічне підтвердження метастатичного ураження регіонарних ЛВ pN1 встановлено у близько третини пацієнтів (30,8%). Причому перестадіювання доопераційного діагнозу в післяопераційному періоді було проведено в 5 випадках: у 13,3% (у 2-х пацієнтів з 15) випадків доопераційний діагноз метастазів регіонарних ЛВ не підтвердився в подальшому, у 18,8% (у 3-х пацієнтів з 16) діагноз ураження регіонарних ЛВ не був поставлений до операції, а підтверджений лише під час патоморфологічної діагностики. Відповідно, чутливість доопераційної діагностики метастатичного ураження регіонарних ЛВ та ППЗ були низькими – 81,3% та 86,7% відповідно (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Розподіл за ступенем pN / pM та інформативність доопераційної діагностики

Показник		pN	pM
Ступінь	0	36 (69,2%)	50 (96,2%)
	1	16 (30,8%)	2 (3,8%)
Розбіжності з N1 чи M1	К-сть непідтверджених (N1/M1+, pN1/pM1-)	2 з 15 (13,3%)	0
	К-сть невстановлених (N1/M1-, pN1/M1+)	3 з 16 (18,8%)	1 з 2 (50,0%)
	Разом розбіжностей	5 (32,1%)	1 (50,0%)
Точність		90,4%	98,1%

Віддалені метастази pM1 були у двох пацієнтів (3,8%), причому в одному випадку це не було встановлено до операції, а підтвердження отримано лише при патоморфологічній діагностиці, що й показало чутливість доопераційної

діагностики лише 50,0%. На нашу думку, все ж гіпердіагностика на доопераційному етапі – набагато краще, ніж передопераційне недіагностування важчих ступенів захворювання.

За аналізований період 3 – 4 стадії захворювання було діагностовано 40,4% пацієнтів. Так, практично кожний шостий (17,3%) із досліджуваних пацієнтів мав 3 стадію хвороби, а майже кожний п'ятий (23,1%) – 4 стадію МРЦЗ (рис. 3.5).

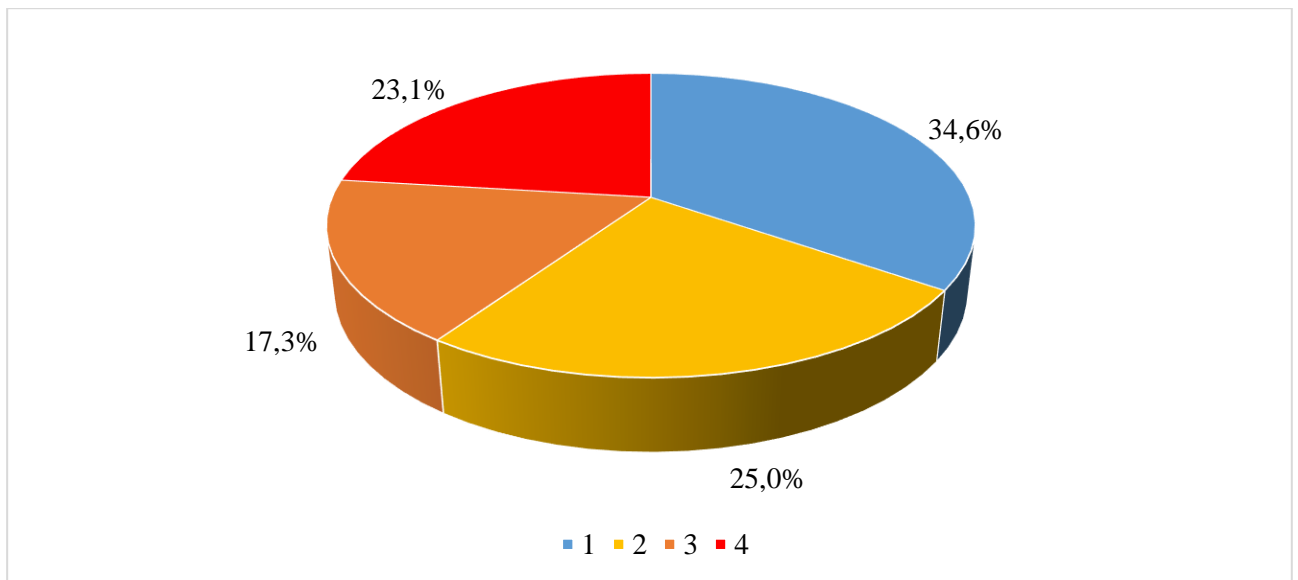


Рисунок 3.5 – Розподіл пацієнтів за стадією захворювання МРЦЗ (%)

Серединний розмір первинної пухлини ЦЗ у пацієнтів на МРЦЗ склав 30,0 [11,5; 40,0] мм із коливаннями від мінімального розміру 5 мм до максимального – 100 мм. Був доведений прямий середньої сили кореляційний зв'язок між розміром первинної пухлини та регіонарними метастазами ( $r=+0,43$ ,  $p=0,004$ ). Тобто більший розмір пухлини поєднувався з регіонарними метастазами. Розмір метастатичної пухлини становив 11,0 [5,8; 22,5] мм при мінімальних 5 мм і максимальних 75 мм.

У восьми пацієнтів (15,4%), окрім МРЦЗ, ще була інша онкопатологія, причому у всіх різна, й виникала вона у різний період часу, як до МРЦЗ, так і після, що не дозволяє висунути гіпотезу про провокаційну дію МРЦЗ щодо виникнення інших онкозахворювань. Серед патологій були: рак прямої кишки,

рак шийки матки, рак тіла матки, рак лівої легені, меланома шкіри гомілки, неходжкінська лімфома з ураженням аксиллярних ЛВ, тимома тощо.

Поєднана патологія траплялась у кожного четвертого пацієнта на МРЩЗ (23,1%, n=12). З числа супутніх захворювань найбільш поширеним був вузловий зоб (11,5%, n=6). Окрім того, троє пацієнтів (5,8%) мали аденому щитоподібної залози, один (1,9%) – аденому паращитоподібної залози, один (1,9%) – феохромоцитому та один (1,9%) – папілярний рак.

Троє пацієнток мали одночасно і поєднану патологію, і другу онкопатологію. Зокрема: аденому щитоподібної залози і рак тіла матки, вузловий зоб і тимому, вузловий зоб і меланому шкіри гомілки. Пацієнтка з наведеною останньою комбінацією померла через 3 місяці після операційного втручання, решта були живими на кінець дослідження і рецидиву захворювання не мали. Таким чином, не встановлено типових комбінацій МРЩЗ із супутніми онкозахворюваннями чи поєднаною патологією та не виявлено доведених зв'язків цих захворювань із подальшим рецидивом чи смертю [173].

Рівень кальцитоніну в крові вимірювали тільки 33 (63,5%) хворим на МРЩЗ, зокрема до операції його контроль проводили 31 пацієнту (59,6%), після операції – 16 пацієнтам (30,8%). Причому парне дослідження (до і після операції) рівня кальцитоніну виконали тільки 14 (26,9%) хворим із МРЩЗ. Серед 16 пацієнтів, яким вимірювали рівень Кт після операції, в 4 випадках його контролювали через 14 місяців після операції, в решті по 1 випадку – через 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 18, 20, 32, 65 місяців. І тільки в двох пацієнтів його дослідження робили двічі після операції – через 2 і 3 місяці та через 1 і 4 місяці, що свідчить про недооцінку пацієнтами важливості проведення даної діагностики (рис. 3.6). На основі цього можна зробити висновок, що існує потреба ретельнішого контролю лікарями первинної ланки за пацієнтами у період спостереження для швидшого виявлення рецидиву.

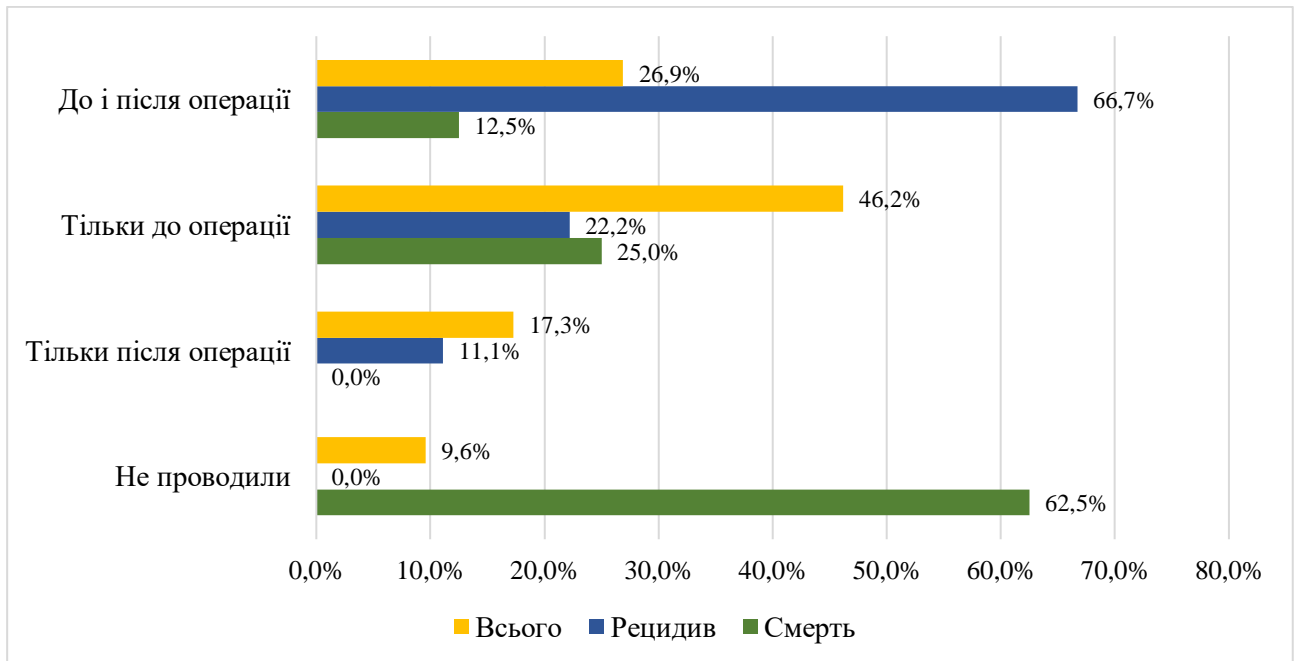


Рисунок 3.6 – Діагностика рівня кальцитоніну в крові пацієнтів з МРЦЗ (%)

Із 8 померлих пацієнтів з МРЦЗ у 7 з них (87,5%) рівень кальцитоніну протягом післяопераційного періоду не контролювали жодного разу – тобто існує низький комплаєнс пацієнта. Серед 9 пацієнтів, які мали рецидив, у 2 (22,2%) рівень Кт після операції також не досліджували. Що ще раз доводить важливість даного онкомаркера для своєчасного виявлення рецидиву захворювання.

На загал дослідження рівня Кт в крові жодного разу не проводили у 9,6% серед всіх пацієнтів, а серед померлих – у 62,5% випадках. Констатуємо, що серед пацієнтів, яким рівень Кт не контролювали у післяопераційному періоді (n=23), 5 осіб (11,6%) мали рецидив, 7 пацієнтів (16,3%) померло.

Оскільки дослідження рівня кальцитоніну проводили у різний період часу та використовували різні методики діагностики, то нами було проведено порівняння показників перевищення норми Кт (кратність у скільки разів). До операції середнє значення перевищення норми Кт становило 27,4 [2,5; 64,7] разів (мінімальне 2,5 разів, максимальне 365,7 разів), після операції – 1,0 [1,0; 1,7] разів (мінімальне 1,4 разів, максимальне 40,7 разів). До операції у 5 осіб із 21 (23,8%), яким проводили дослідження, рівень Кт був у межах норми; після операції – у 5 із 9 (55,6%), з них двоє осіб мали нормальний рівень Кт також до операції.



Вказані результати потребують подальшого дослідження, оскільки вказують на недостатній контроль за одним з найважливіших маркерів захворювання.

Усім 52 пацієнтам виконано операцію, з них у 7 випадках (13,5%) виникла потреба в повторній операції, хоча рецидив захворювання мали 9 хворих. Двоє пацієнтів, які мали рецидив, проте не мали повторного операційного втручання (з причини неможливості хірургічного втручання або відмови хворих), отримували додатково променеву терапію (жінка із 4а стадією була живою на кінець дослідження) або симптоматичну терапію (чоловік, 2 стадія, помер через 20 місяців після операції).

Всього для лікування хворих було використано 3 типи хірургічного лікування: 1) тиреоїдектомія, 2) тиреоїдектомія + лімфодисекція, 3) тиреоїдектомія + розширена лімфодисекція (рис. 3.7).

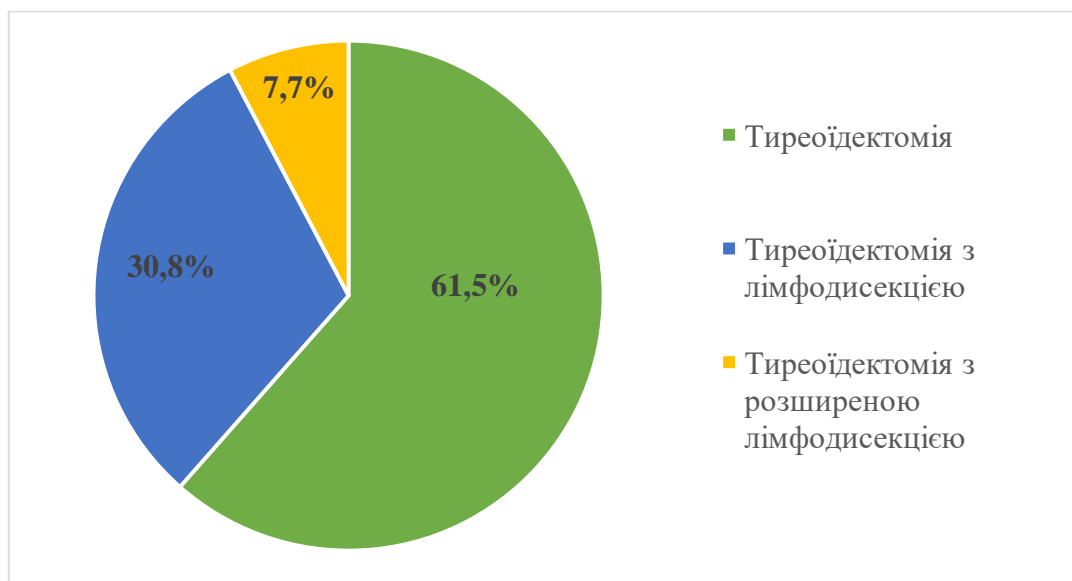


Рисунок 3.7 – Розподіл пацієнтів на МРЦЗ за типами хірургічного втручання (%)

Тип операції обирався на підставі отриманих даних доопераційного обстеження хворих.

32 пацієнтам (61,5%) було застосовано тиреоїдектомію, яку вважають найбільш оптимальним хірургічним втручанням при лікуванні МРЦЗ.

Другий тип операції – тиреоїдектомію із лімфодисекцією – мали 30,8% (n=16) хворих. Зокрема, селективну лімфодисекцію шиї VI – VII рівнів виконали

5 пацієнтам – 2 чоловікам та 3 жінкам, більшість з яких (трьох) мали 3 стадію хвороби, 4 залишались живими до кінця спостереження, один помер через 20 місяців, двоє мали рецидив (через 5 і 19 місяців після хірургічного втручання). Операція Крайля здійснювалась одному пацієнту з 3 стадією, який в подальшому мав рецидив через 22 місяці і помер через 62 місяці після операційного втручання.

Тиреоїдектомію із розширеною лімфодисекцією (3 тип операції) виконали 4 пацієнтам на МРЩЗ (7,7%), з них ларингектомію проводили одному пацієнту з 2 стадією, який в подальшому мав прогресування і рецидив через 15 місяців та помер через 28 місяців. Резекцію передньої частини першого – другого кілець трахеї здійснили одній жінці з 4а стадією хвороби, яка мала рецидив хвороби через 17 місяців, проте на кінець 10-річного спостереження залишалась живою. Стернотомію виконали двом пацієнтам різної статі з 4а стадією хвороби, з яких чоловік мав рецидив через 18 місяців після операції, обоє були живими на кінець дослідження.

Окрім хірургічного втручання, п'яти хворим на МРЩЗ (9,6%) призначали ще променеву терапію. Радіоїодтерапію пацієнтам на МРЩЗ не застосовували, тому що вона при даній патології є неефективною.

Порівняння даних захворювань із типами операційних втручань показало, що тиреоїдектомія (1 тип операції) та тиреоїдектомія з лімфодисекцією (2 тип операції) значно частіше виконувались при середньому розмірі пухлин (30-31 мм), при першій стадії захворювання, наявності 2-ї онкопатології чи поєднаної патології, ніж тиреоїдектомія з розширеним обсягом ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.3).

Розширений обсяг операційних втручань (3 тип операції) частіше проводили при складних випадках захворювання, які супроводжувались рТ4 та St4; ці операції виконували за участю мультидисциплінарної команди та давали шанс пацієнту на одужання чи тривалу ремісію. Проте в подальшому такі пацієнти частіше ( $p < 0,05$ ) мали рецидив.

Таблиця 3.3 – Дані захворювання на МРЩЗ при різних типах операції (% ,  
Me [Q1;Q3])

Показники	Тиреоїдектомія		Тиреоїдектомія + лімфодисекція		Тиреоїдектомія + розширений обсяг	
	n	%	n	%	n	%
pT1	14	43,7 <sup>#</sup>	6	37,5 <sup>#</sup>	0	0,0
pT2	11	34,4	5	31,3	1	25,0
pT3	5	15,6 <sup>#</sup>	3	18,8 <sup>#</sup>	0	0,0
pT4	2	6,3 <sup>#</sup>	2	12,5 <sup>#</sup>	3	75,0
pN0	28	87,5	6	37,5	2	50,0
pN1	4	12,5 <sup>#</sup>	10	62,5	2	50,0
pM0	30	93,8	16	100,0	4	100,0
pM1	2	6,2	0	0,0	0	0,0
St1	14	43,7 <sup>#</sup>	4	25,0 <sup>#</sup>	0	0,0
St2	10	31,3	2	12,5	1	25,0
St3	4	12,5 <sup>#</sup>	5	31,3 <sup>#</sup>	0	0,0
St4	4	12,5 <sup>#</sup>	5	31,3	3	75,0
Променева терапія	2	6,3	0	0,0 <sup>#</sup>	1	25,0
Повторна операція	2	6,3 <sup>#</sup>	3	18,8	2	50,0
2-га онкопатологія	5	15,6 <sup>#</sup>	3	18,8 <sup>#</sup>	0	0,0
Поєднана патологія	6	18,8 <sup>#</sup>	5	31,3 <sup>#</sup>	0	0,0
Аденома ЩЗ	1	3,1	3	18,8 <sup>#</sup>	0	0,0
Вузловий зоб	5	15,6 <sup>#</sup>	1	6,3	0	0,0
Папілярний рак	0	0,0	1	6,3	0	0,0
Рецидив	2	6,3 <sup>#</sup>	4	25,0	3	75,0
Смерть	3	9,4	4	25,0	1	25,0
	Me[Q1;Q3]		Me[Q1;Q3]		Me[Q1;Q3]	
Вік, роки	55,1 [45,5; 65,5]		57,0 [50,8; 65,0]		52,2 [41,9; 63,8]	
Розмір перв. пухлини, мм	31,4 [12,0; 40,0] <sup>#</sup>		30,0 [9,5; 35,0] <sup>#</sup>		65,0 [52,5; 70,5]	
Розмір mts найбільший, мм	13,3 [5,5; 21,0]		10,0 [5,5; 18,8]		25,5 [21,3; 29,8]	
RFS, місяці	7,0 [5,0; 9,0] <sup>#</sup>		12,0 [5,0; 19,8] <sup>#</sup>		17,0 [16,0; 17,5]	

Примітка <sup>#</sup> - доведена різниця (p<0,05) із показниками тиреоїдектомії із розширеним обсягом

Аналіз розподілу розмірів пухлини за статтю показав, що у чоловіків найчастіше траплявся ступінь pT2 – 35,3% випадків, у жінок ступінь pT1 – 42,9% випадків (рис. 3.8).

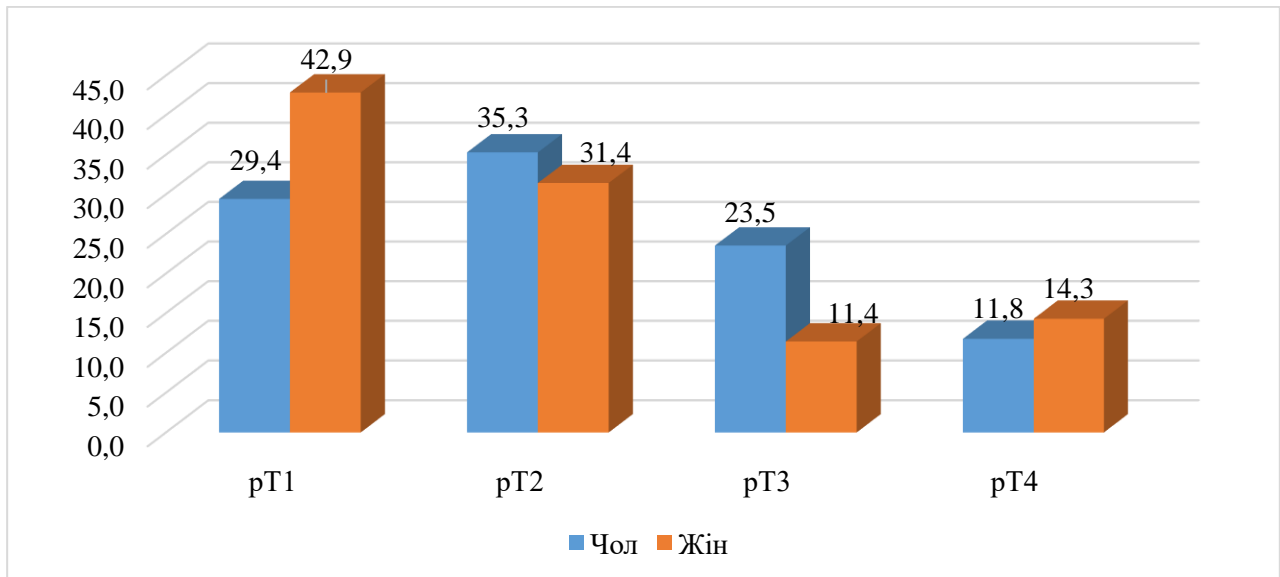


Рисунок 3.8 – Розподіл за ступенем розвитку пухлин (pT) у чоловіків та в жінок на МРЦЗ (%)

Порівнюючи за статтю розміри пухлин, встановлено, що найнижча pT1 та найвищий ступінь пухлини pT4 незначно частіше траплявся у жінок, тоді як проміжні pT2 і pT3 – у чоловіків. Проте суттєвої різниці між розміром пухлини у чоловіків та жінок не виявлено ( $p=0,64$ ).

Слід звернути увагу на розбіжності в первинних діагнозах у чоловіків та у жінок. Так, у 3 чоловіків (17,7%) мало місце перестадіювання розміру пухлини ( $T4 \rightarrow pT3$ ,  $T4 \rightarrow pT2$ ,  $T3 \rightarrow pT2$ ), тоді як серед жінок такі випадки були у двох (5,7%) пацієнток ( $T4 \rightarrow pT1$  і  $T3 \rightarrow pT2$ ). Проте важливим є те, що ще у двох випадках в жінок був первинно діагностовано менший розмір пухлини (T1), тоді як патогістологічне дослідження виявило більший розмір (pT2).

У групі чоловіків регіонарні метастази в 2,1 раза частіше траплялись (47,1%,  $n=8$ ), ніж у групі жінок (22,9%,  $n=8$ ), проте різниця була несуттєва ( $p=0,11$ ). Також у чоловіків значно частіше мали місце невідповідності між первинним і заключним діагнозами: двічі проводили перестадіювання в бік зниження ступеня ( $N1 \rightarrow pN0$ ) та двічі – в бік збільшення ( $N0 \rightarrow pN1$ ). Тоді як серед жінок лише в одному випадку первинно не було виявлено регіонарних метастазів (N0), але в подальшому їх наявність доведена (pN1).

Віддалені метастази діагностували в одного чоловіка та однієї жінки, причому в жінки первинно до операції їх не виявили (M0) і лише після патогістологічного післяопераційного дослідження діагноз змінено на pM1.

Не було встановлено достовірної різниці за статтю при різних стадіях захворювання на МРЦЗ ( $p=0,48$ ). Проте констатуємо, що у чоловіків 4 стадія в 2,1 раза траплялась частіше (35,3%), ніж у жінок (17,1%) і, навпаки, 1 стадія в 1,7 раза була більш поширеною у жінок (40,0%), ніж у чоловіків (23,5%) (рис. 3.9).

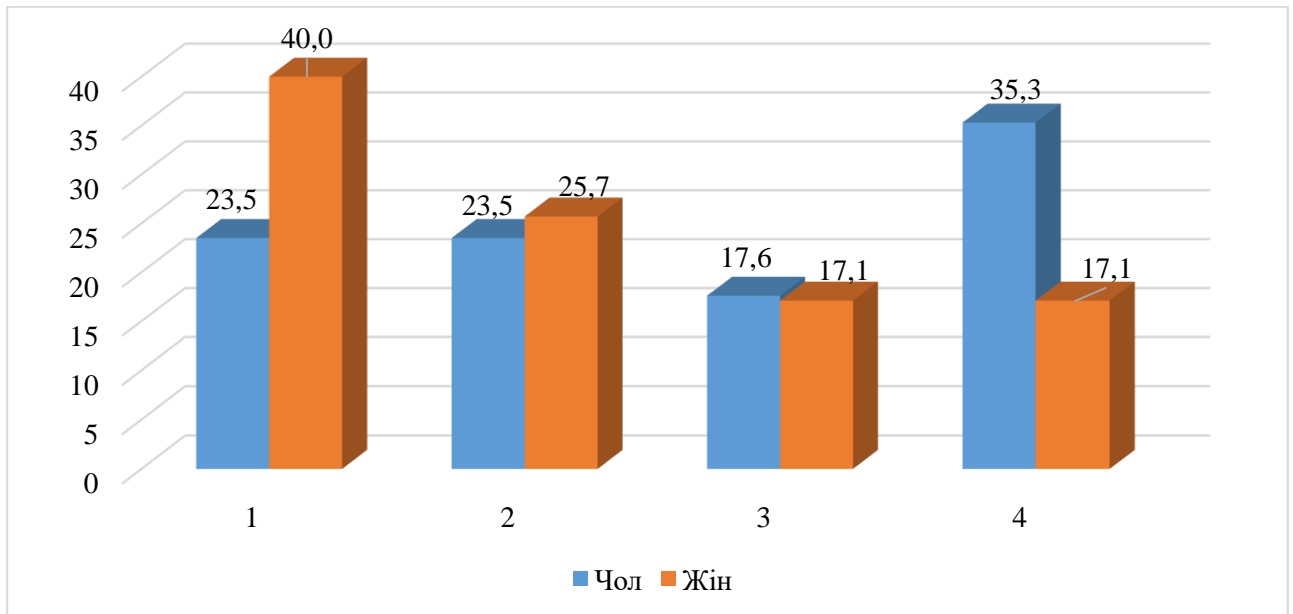


Рисунок 3.9 – Розподіл стадій захворювання на МРЦЗ у чоловіків та жінок (%)

Серединні розміри первинної пухлини та найбільшого метастатичного вузла були незначно більшими у чоловіків: 30,0 [19,8; 39,5] мм та 12,5 [5,0; 17,8] мм відповідно проти 25,0 [11,0; 40,0] мм та 11,0 [6,8; 31,0] мм у жінок.

Друга онкопатологія також несуттєво частіше траплялась у чоловіків (17,6%,  $n=3$ ), ніж у жінок (14,3%  $n=5$ ). Зокрема у чоловіків: рак прямої кишки, неходжкінська лімфома з ураженням аксиллярних ЛВ, рак лівої легені; у жінок: рак шийки матки, рак тіла матки, тимома, меланома шкіри гомілки, рак шкіри.

Поєднана патологія була в 4,9 раза ( $p<0,05$ ) більш поширеною у жінок: 28,6% ( $n=10$ ) проти 5,9% ( $n=1$ ) у чоловіків.

Прогресування та виникнення рецидиву МРЦЗ доведено частіше у 7,2 раза ( $p=0,003$ ) траплялось у чоловіків: 41,2% ( $n=7$ ) проти 5,7% ( $n=2$ ). Причому час

розвитку рецидиву був дещо триваліший у чоловіків, ніж у жінок: медіанні значення відповідно становили: 15,0 [7,0; 18,5] місяців проти 11,0 [8,0; 14,0] місяців ( $p>0,05$ ).

Більша частота виникнення рецидиву у чоловіків відповідно й сприяла частішому проведенню другого операційного втручання: понад третина (35,3%) всіх чоловіків мала повторну операцію. Тоді як серед 35 жінок лише одна (2,9%) пацієнтка перенесла повторне хірургічне втручання ( $p=0,003$ ).

Суттєвих гендерних різниць за типами операцій не було зареєстровано ( $p=0,54$ ), проте тиреоїдектомія дещо частіше проводилась жінкам (68,6%), ніж чоловікам (47,0%) відповідно, а тиреоїдектомія з лімфодисекцією та тиреоїдектомія з розширеним обсягом лімфодисекції – чоловікам (41,2% та 11,8%) порівняно з жінками (25,7% та 5,7%) відповідно, що пов'язано із важчими формами МРЦЗ у чоловіків (рис. 3.10).

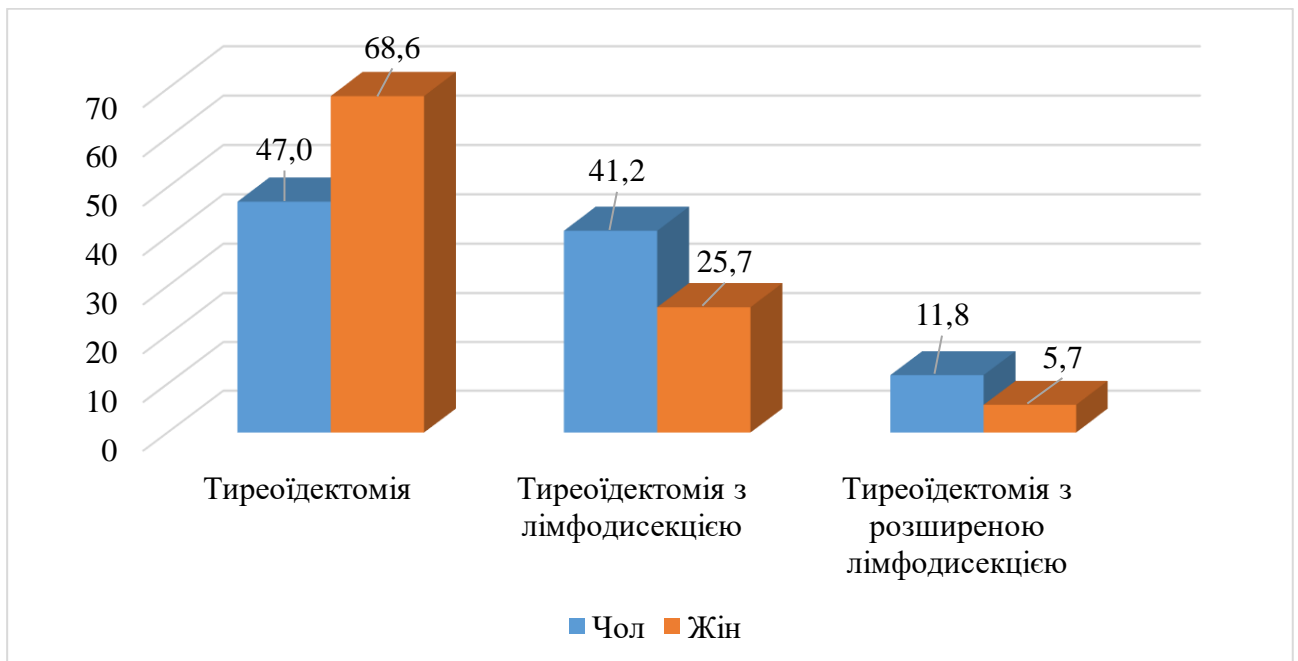


Рисунок 3.10 – Розподіл типів операційних втручань при МРЦЗ у чоловіків та жінок (%)

Додаткові методи лікування, що пов'язано з частішою наявністю супутньої патології, несуттєво ( $p>0,05$ ) частіше призначали чоловікам, ніж жінкам. Променеву терапію отримували 17,6% чоловіків та 5,7% жінок.

### 3.3 Перебіг захворювання на МРЩЗ у групах хворих, які померли та були живими на кінець дослідження

Середній вік пацієнтів, які померли протягом 10-річного періоду спостереження, складав  $64,5 \pm 14,1$  років (у межах від 33 років до 78 років), що є доведено вище ( $p=0,03$ ), ніж у групі пацієнтів, які залишались живими на кінець дослідження –  $53,5 \pm 14,8$  років (у межах від 21 року до 82 років).

Серед чоловіків смертність була в 1,7 раза більшою, ніж серед жінок: 62,5% проти 37,5% відповідно ( $p=0,096$ ).

У групі померлих, половина з яких (50,0%) мала пухлину до 4 см (pT2), чверть пацієнтів (25,0%) – пухлину понад 4 см (pT3) та чверть (25,0%) – пухлину, що виходить за межі ЩЗ (pT4) (рис. 3.11).

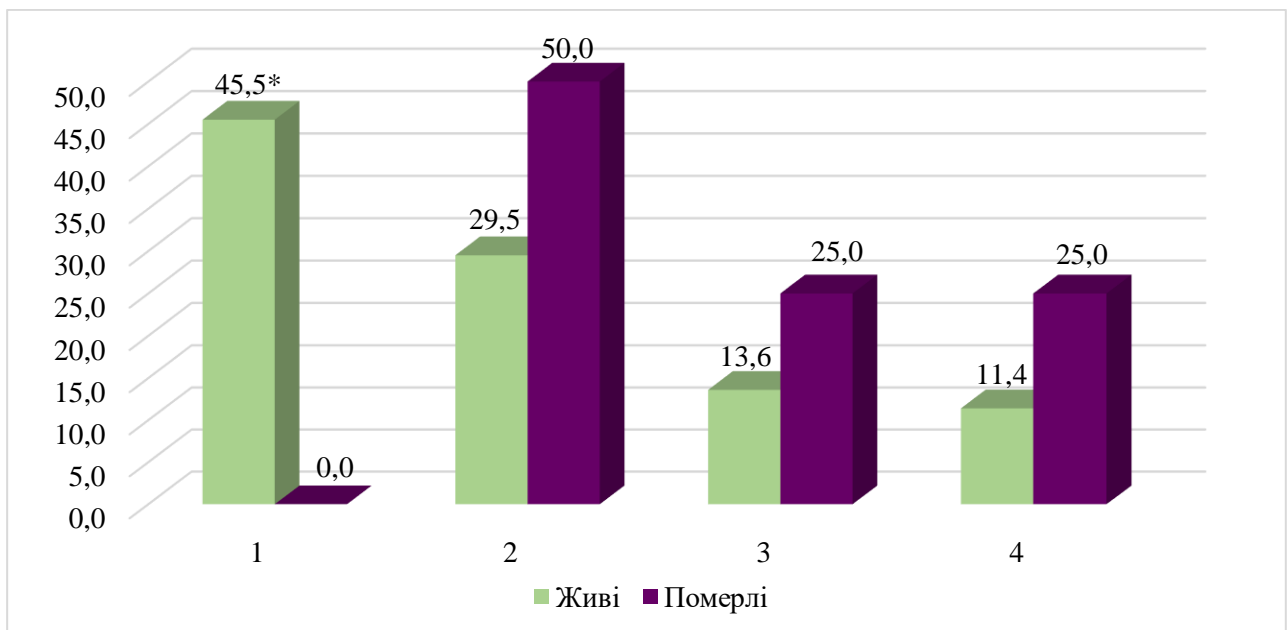


Рисунок 3.11 – Розподіл за розміром пухлини (pT) у групах живих та померлих, %

Примітка. \* - доведена різниця ( $p<0,05$ ) між показниками груп

Серед пацієнтів, які були живими на кінець періоду спостереження, близько половини (45,5%) мали первинну пухлину до 1 см (pT1) (у групі померлих – жодного,  $p<0,001$ ) і лише кожний 10-й (11,4%) – пухлину, що виходить за межі ЩЗ (pT4). При порівнянні показників розмірів пухлини між

групами померлих та живих доведено різницю за точним критерієм Фішера ( $p=0,02$ ) – у померлих пацієнтів первинна пухлина була більшою.

Щодо розбіжностей між первинним та заключним визначенням розміру пухлини, то у групі померлих лише в одного пацієнта проводилось перестадіювання в сторону зниження ( $T3 \rightarrow pT2$ ), тоді як у групі живих в чотирьох було перестадіювання в сторону зниження розміру пухлини, а у двох – в сторону збільшення розміру пухлини ( $T1 \rightarrow pT2$ ).

Аналіз виживаності за методом Каплан-Майєра показав суттєво ( $p=0,013$ ) кращий прогноз для життя у пацієнтів, які мали малі розміри пухлини ( $pT1$ ) (рис. 3.12).

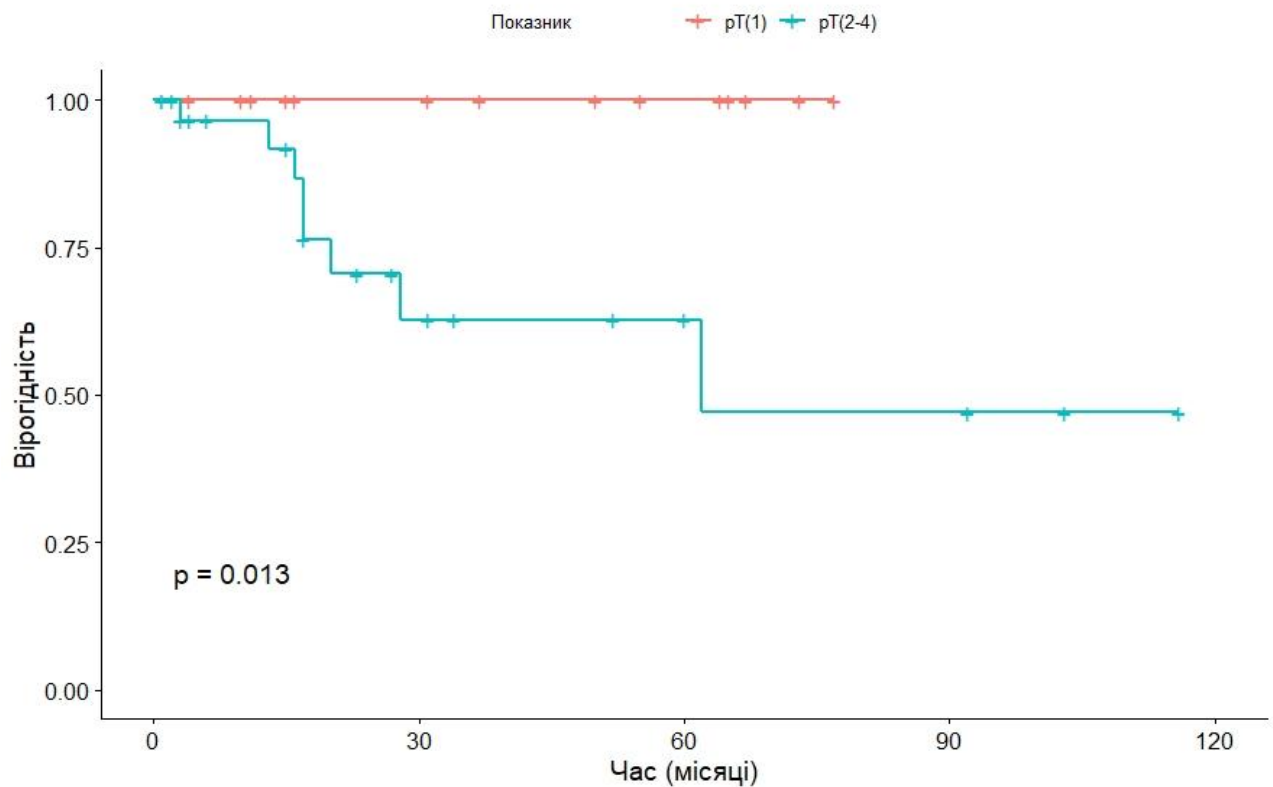


Рисунок 3.12 – Криві виживаності пацієнтів на МРЩЗ залежно від розміру первинної пухлини (у місяцях)

У ході дослідження було проведено попарне порівняння загальної виживаності в групах пацієнтів із малим розміром пухлини до 1 см ( $pT1$ ) та великим ( $pT2$ - $pT4$ ). Точкою відліку була дата виконання операції, кінцевим терміном (час до події – *time to event*) – завершення дослідження тривалістю 120



місяців (10 років). Достовірність між кривими аналізували за log-rank тестом (логарифмічним ранговим тестом).

Медіана очікуваного часу життя (виживаності) для пацієнтів з pT(2-4) склала 62 місяці. Через 10 місяців після операції кумулятивна (загальна) частка виживших становила в групі pT1 – 100,0%, в групі pT(2-4) – 96,6%. Відповідно, через 20 місяців – 100% та 70,6% пацієнтів, через 4 роки (50 місяців) – 100,00% та 62,7% пацієнтів. Через 8,3 років (100 місяців) менше половини (47,0%) пацієнтів з МРЦЗ та пухлиною pT(2-4) мали ймовірність залишитись живими (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Кумулятивні показники виживаності залежно від ступеня розвитку пухлини

Ступені pT	Тривалість життя після операції, місяці				
	10	20	50	100	120
1	100,00%	100,00%	100,00%	NA	NA
2-4	96,6%	70,6%	62,7%	47,0%	NA

На відміну від аналізу виживаності за Каплан-Майєром, оцінка ризиків за моделлю пропорційних ризиків Кокса вказує на різницю ризику настання події, що не залежить від часу настання події. Отже, ризик смерті у пацієнта, що має пухлину pT(2-4), достовірно в 1,9 раза (ДІ [1,0-3,6],  $p=0,04$ ) вищий, ніж у пацієнта, що має пухлину pT1, незалежно від часу спостереження та при однакових умовах.

Регіонарні метастази були у половини (50,0%) пацієнтів, які померли, тоді як в групі живих хворих метастази мали менше третини (27,3%), проте різниця між цими групами не була суттєвою ( $p=0,23$ ). Перестадіювання в сторону зниження ступеня (N1→pN0) проводили в одного померлого пацієнта (12,5%) та в одного живого (2,3%), в сторону підвищення (N0→pN1) – лише у групі живих пацієнтів (6,8%,  $n=3$ ), тоді як в групі померлих таких випадків не було.

Оцінка виживаності за методом Каплан-Майєра показала незначно ( $p=0,08$ ) кращі показники для життя у пацієнтів, які не мали регіонарних метастазів (pN0) (рис. 3.13).

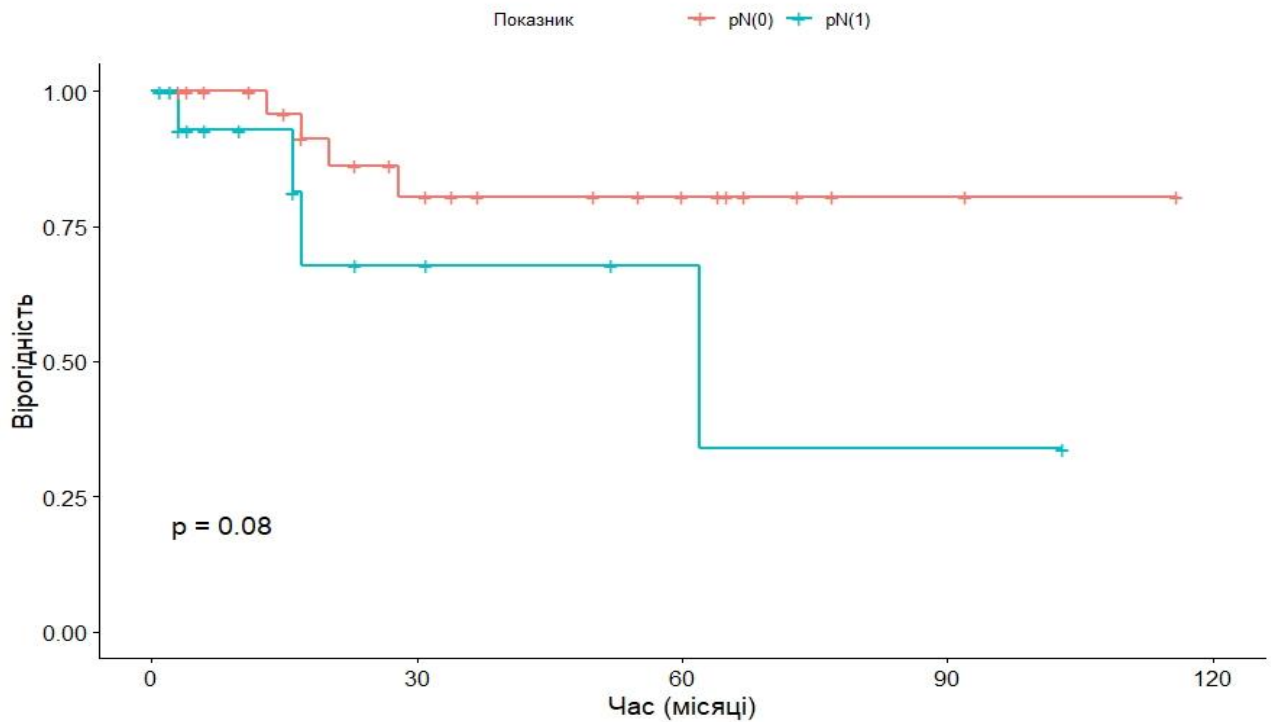


Рисунок 3.13 – Криві виживаності пацієнтів з МРЩЗ залежно від наявності регіонарних метастазів (у місяцях)

Медіана виживаності для пацієнтів з регіонарними метастазами pN1 становила 52 місяці. Кумулятивні показники частки виживих із pN0 через 10 місяців після операції склали 100%, тоді як у групі з pN1 – 92,9% пацієнтів. Уже через 20 місяців після операції у групі з pN0 живими були 86,2% пацієнтів, а у групі з pN1 – лише 67,7% осіб. Хоча й через 50 місяців у групі з pN1 не померло більше жодного пацієнта і, відповідно, кумулятивна частка виживих залишалась на рівні 67,7%; водночас у групі з pN0 число виживих за цей період знизилось до 80,5% і було на цьому рівні до 8,3 років (100 місяців). До 8-річного періоду серед пацієнтів з регіонарними метастазами дожила лише третина – 33,9% осіб.

Ризик настання смерті за Коксом у пацієнтів з регіонарними метастазами був у 5,0 разів (ДІ [1,2-21,2],  $p=0,01$ ) вищим, ніж у пацієнтів без таких метастазів, за умови однакових інших умовах та незалежно від часу спостереження.

Віддалені метастази діагностовано у двох пацієнтів з групи померлих (25,0%), причому в одного з них при первинній діагностиці М1 не було встановлено, а лише при патоморфологічній діагностиці. В групі живих пацієнтів віддалених метастазів не виявляли.

У половини (50,0%) померлих пацієнтів встановлено було 4 стадію МРЦЗ, у 37,5% – 2 стадію та в 12,5% – 3 стадію хвороби. Жодний пацієнт із 1 стадією МРЦЗ не помер (рис. 3.14).

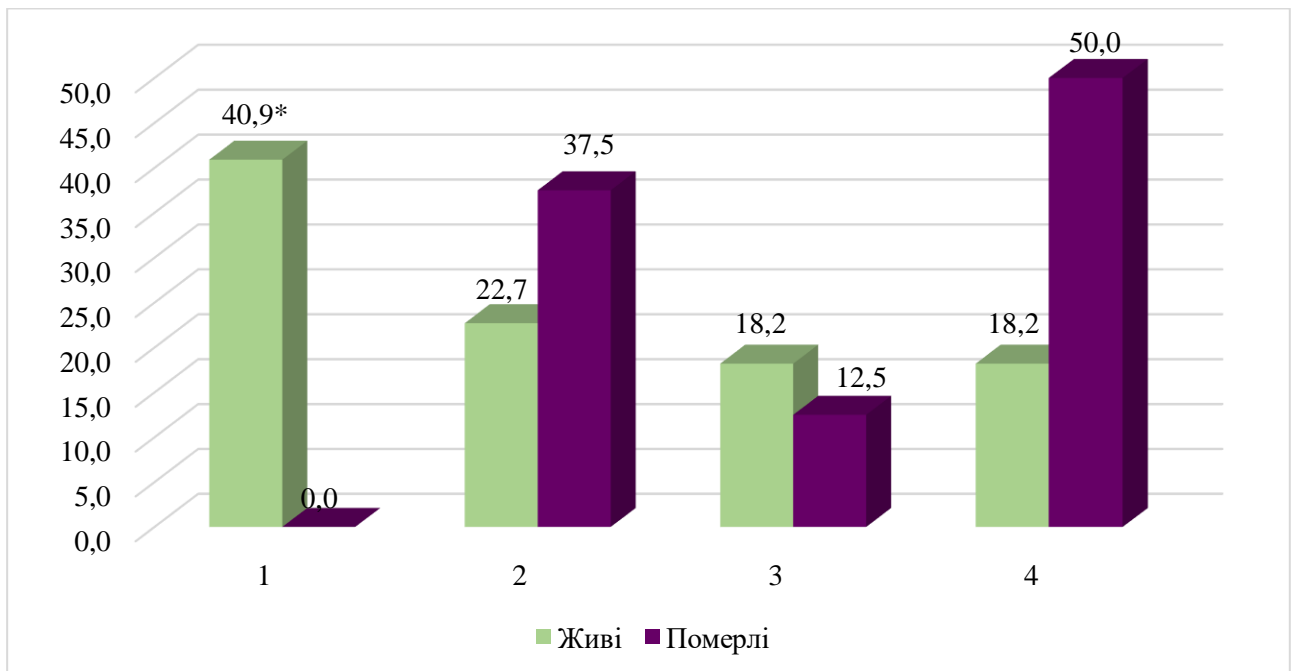


Рисунок 3.14 – Розподіл за стадіями МРЦЗ у групах живих та померлих (%)

Примітка. \* - доведена різниця ( $p<0,05$ ) між показниками груп

Серед пацієнтів із групи живих найчастіше траплялась 1 стадія МРЦЗ – 40,9%, найменше – 3 і 4 стадії: по 18,2% випадки. Встановлено суттєву різницю між стадіями МР у групах живих та померлих: у померлих вони були вищими ( $p=0,03$ ).

Порівняння у групах за стадіями МРЦЗ з використанням методу Каплан-Майєра показало суттєву різницю ( $p=0,015$ ) тривалості виживаності залежно від стадій захворювання на МРЦЗ. Медіана виживаності для St(2-4) склала 62 місяці (рис. 3.15).

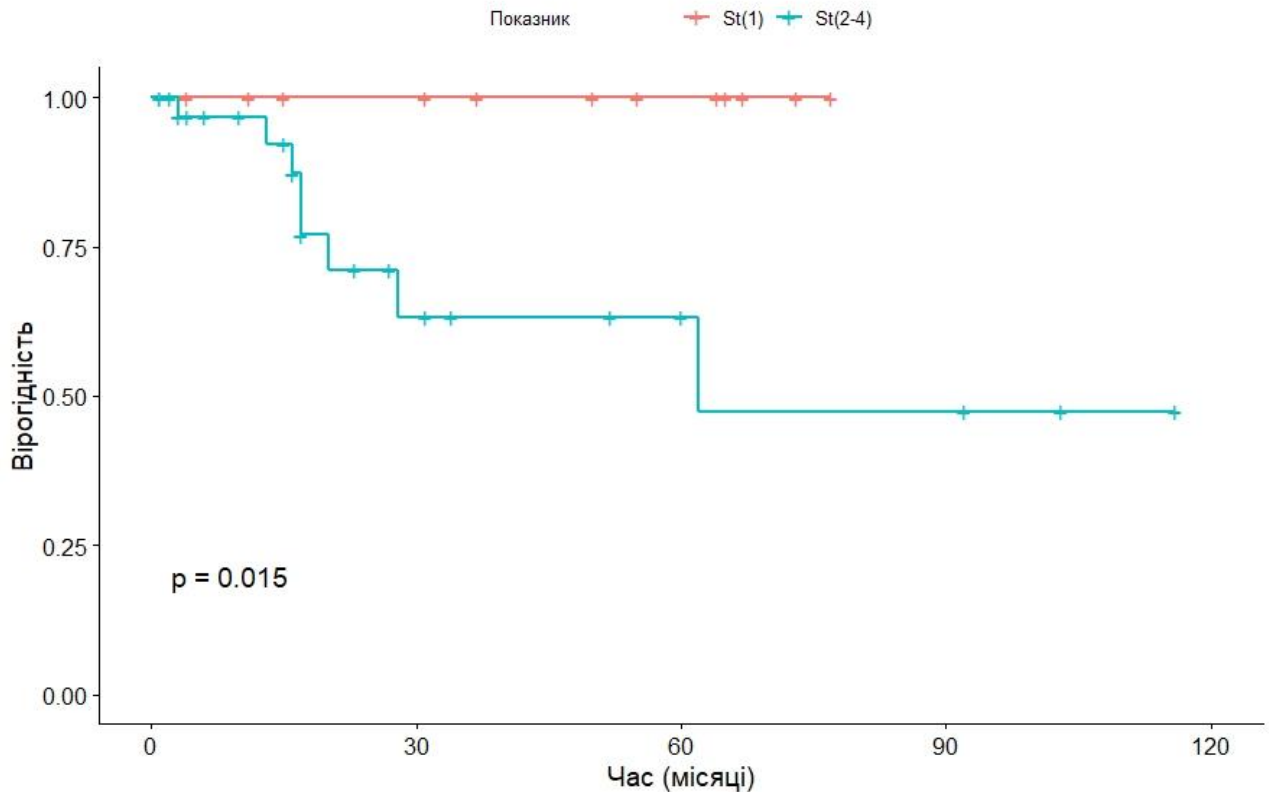


Рисунок 3.15 – Криві виживаності пацієнтів на МРЦЗ залежно від стадії захворювання (у місяцях)

У всіх 100% пацієнтів із 1 стадією захворювання на МРЦЗ загальна виживаність становить понад 4 роки (50 місяців), тоді як у пацієнтів із 2-4 стадіями вже через 10 місяців після операції кумулятивний показник був 96,8%, через 20 місяців – 71,1%, через 50 місяців – 63,2%. До 8-річного післяопераційного періоду (100 місяців) дожило менше половини хворих (47,4%).

Ризик смерті за Коксом у пацієнтів з St(2-4) був у 2,0 рази (ДІ [1,1-3,8],  $p=0,02$ ) вищим, ніж у пацієнтів з St(1).

Чверть померлих пацієнтів (25,0%) мала друге онкологічне захворювання (рак лівої легені та меланома шкіри гомілки), тоді як у групі пацієнтів, що були живими на кінець дослідження, таких було лише 13,6% хворих ( $p=0,59$ ). Хоча поєднана патологія несуттєво ( $p=0,66$ ) частіше траплялась в групі живих пацієнтів (27,3%), порівняно з групою померлих (12,5%).

Розміри первинної пухлини і найбільшого вимірюваного метастазу були несуттєво ( $p>0,05$ ) більшими в групі померлих. Медіана значень відповідно складала 41,5 [32,0; 63,8] мм та 22,5 [13,8; 32,5] мм. У групі живих хворих дані показники були в 1,7 раза та в 2,6 раза меншими: 25,0 [11,0; 40,0] мм і 8,5 [5,0; 17,8] мм відповідно.

Час від моменту операції до смерті пацієнтів на МРЩЗ коливався від 3 місяців до 62 місяців, медіанне значення 17,0 [15,3; 22,0] місяців.

Більше третини померлих хворих (37,5%,  $n=3$ ) мали рецидив захворювання, в групі живих хворих – лише 13,6% ( $n=6$ ,  $p=0,13$ ). З причини прогресування МРЩЗ друге хірургічне втручання проводили чверті (25,0%,  $n=2$ ) пацієнтів із групи померлих та 11,4% ( $n=5$ ) пацієнтів із групи живих. В групі померлих одному пацієнту, який мав рецидив МРЩЗ через 19 місяців з моменту першої операції, другу операцію не проводили з причини значних віддалених метастазів, смерть настала через місяць після підтвердження рецидиву захворювання.

Найпоширенішим типом хірургічних втручань у групі померлих пацієнтів була тиреоїдектомія із лімфодисекцією. Її провели 50,0% хворих, які в подальшому померли. Традиційну тиреоїдектомію виконали 37,5% пацієнтам цієї групи та тиреоїдектомію з розширеним обсягом лімфодисекції – одному пацієнту (12,5%) (рис. 3.16).

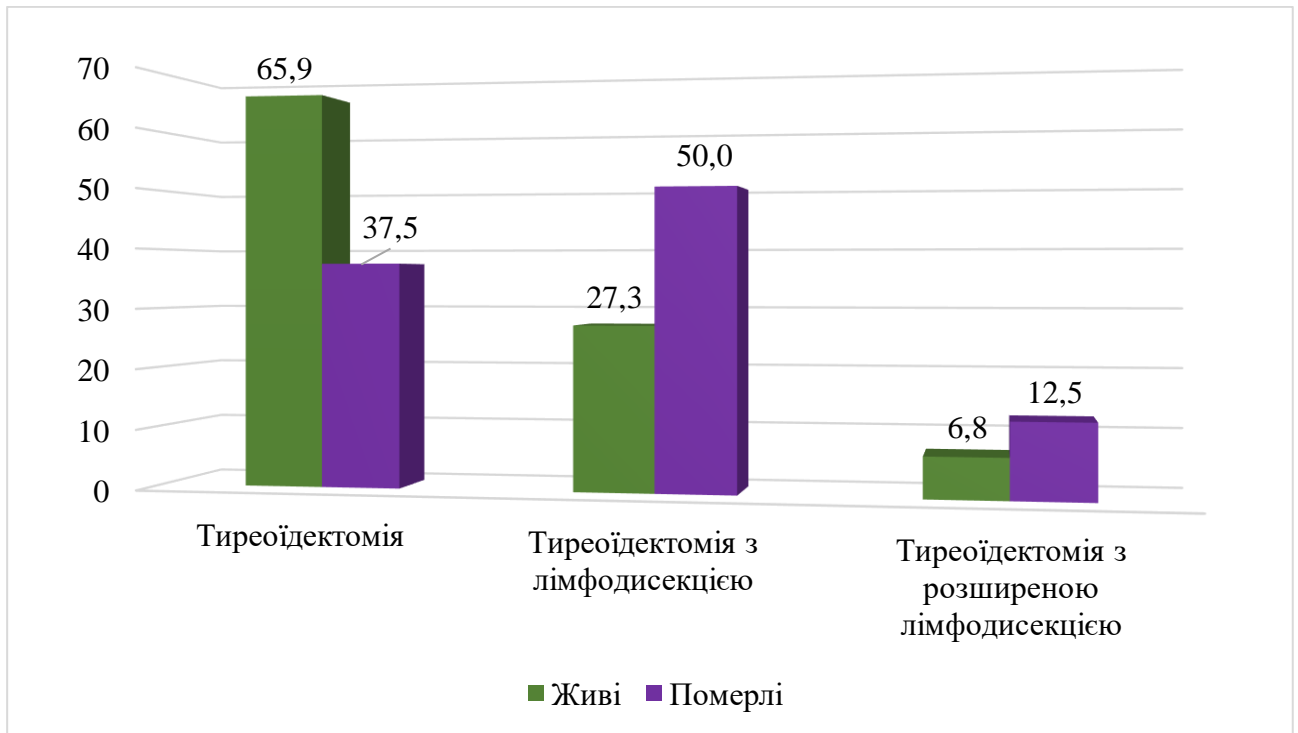


Рисунок 3.16 – Розподіл за типом операції у групах живих та померлих хворих із МРЦЗ (%)

У групі пацієнтів, які залишались живими на момент закінчення дослідження, найпоширенішою була тиреоїдектомія (65,9%), а найрідше проводили 3 тип операції (тиреоїдектомію з розширеним обсягом лімфодисекції) – у 6,8% випадках. Проте доведеної різниці між групами живих та померлих залежно від типу операції не було ( $p=0,42$ ). Також не можна стверджувати, що складніші операції провокували смерть, оскільки тип операції визначався з врахуванням складності захворювання.

Окрім операції, терапевтичні методи лікування частіше отримували пацієнти, які померли, що підтверджує вищенаведене твердження із пов'язаним більш важким перебігом захворювання. Зокрема, чверть (25,0%) із них отримувала променеву терапію, тоді як серед живих пацієнтів променеву терапію мали лише 6,8% хворих.

### 3.4 Клінічні особливості перебігу захворювання у групах пацієнтів із рецидивом та без рецидиву МРЩЗ

Рецидив захворювання на МРЩЗ у досліджуваних пацієнтів (n=52) траплявся доволі часто: його мав практично кожний шостий (17,3%, n=9) хворий із медулярною карциномою. Середній вік пацієнтів з рецидивом та без рецидиву суттєво не різнився:  $55,3 \pm 15,1$  років проти  $55,2 \pm 15,3$  років відповідно. Проте за статтю була доведена різниця ( $p=0,003$ ) у цих групах. Так, у групі чоловіків рецидиви траплялись у 7,2 раза частіше (41,2%, n=7), ніж у групі жінок (5,7%, n=2). Відповідно, і виживаність у чоловіків з рецидивами є суттєво меншою, ніж у жінок ( $p=0,0076$ ) (рис. 3.17).

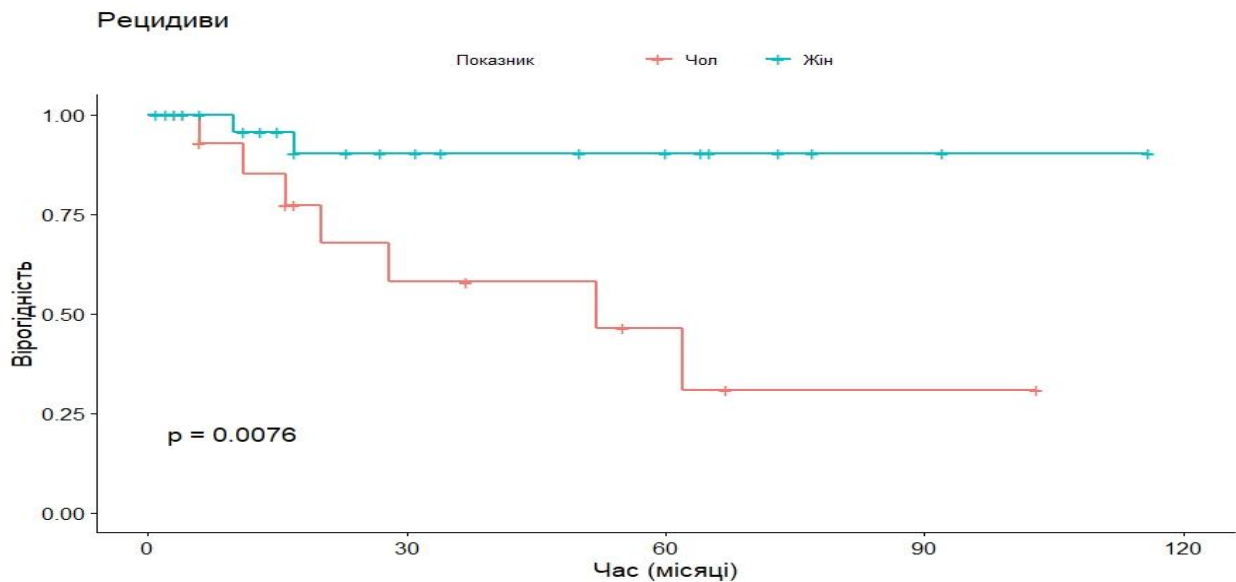


Рисунок 3.17 – Криві виживаності пацієнтів із рецидивом МРЩЗ залежно від статі (у місяцях)

Медіана виживаності для чоловіків, які мали рецидив, становила 52 місяці. Кумулятивний показник частки вижилих через 10 місяців після операційного втручання у жінок складав 95,7%, у чоловіків – 92,9% осіб. Водночас серед жінок частка вижилих до 8-річного періоду (100 місяців) складала 90,3% особи, а серед чоловіків вже через 20 місяців залишилось живими 67,7% осіб, через 50 місяців – 58,0% осіб, а через 8,3 роки (100 місяців) – менше третини (31,0%) чоловіків.

Встановлено, що ризик настання смерті за Коксом у чоловіків з рецидивом є в 6,4 раза (ДІ [1,3-31,0],  $p=0,008$ ) вищим, ніж у жінок з рецидивом МРЦЗ.

При порівнянні розміру пухлини у пацієнтів на МРЦЗ, які мали рецидив, і які його не мали, не було виявлено суттєвих відмінностей ( $p=0,68$ ) (рис. 3.18).

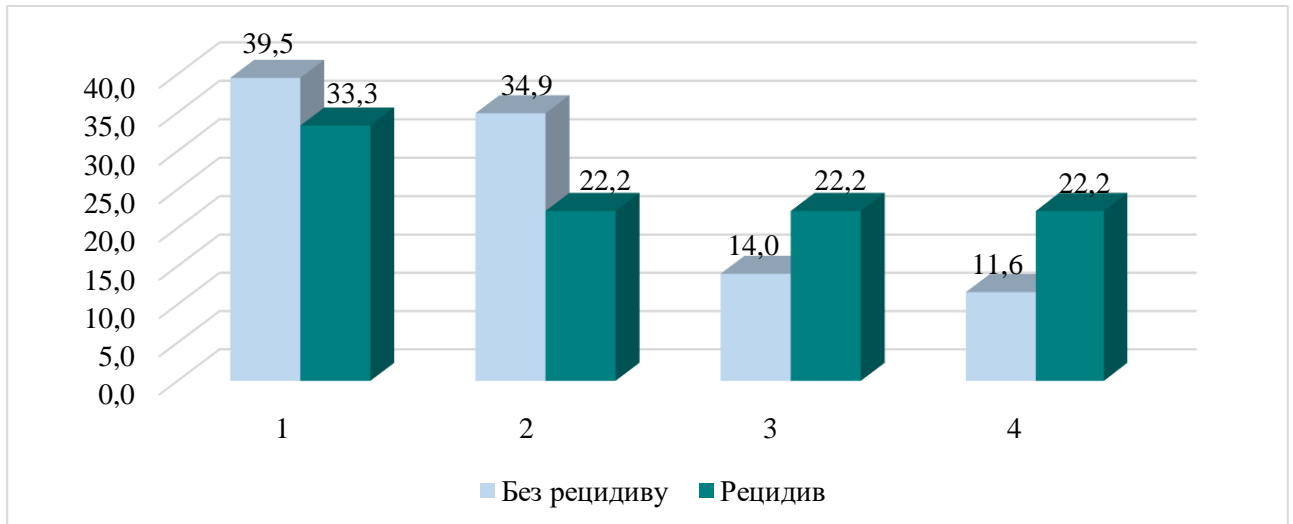


Рисунок 3.18 – Розподіл за розміром пухлини (pT) у групах хворих із рецидивом та без рецидиву МРЦЗ (%)

Проте у порівнянні цих груп видно, що пухлини більшого розміру незначно частіше траплялись у хворих із рецидивом захворювання.

Був зареєстрований тільки один випадок перестадіювання в сторону зниження розміру пухлини ( $T3 \rightarrow pT2$ ), тоді як у групі пацієнтів, які в подальшому не мали рецидиву, було 4 випадки перестадіювання в сторону зниження та у двох випадках – в сторону зростання.

Регіонарні метастази були діагностовано у більшій частині (55,6%) хворих із МРЦЗ, в яких виник рецидив, що в 2,2 раза більше порівняно з пацієнтами без рецидиву (25,6%), проте різниця є недоведена ( $p=0,1$ ). Усі випадки неспівпадіння доопераційної та післяопераційної діагностики регіонарних метастазів були зареєстровані тільки у групі пацієнтів, які не мали рецидиву: 2 епізоди перестадіювання в сторону зниження ступеня ( $N1 \rightarrow pN0$ ) та 3 епізоди – в сторону зростання ( $N0 \rightarrow pN1$ ).



Два випадки віддалених метастазів діагностовано лише у пацієнтів із МРЦЗ, які не мали рецидиву, з яких одному хворому первинно діагноз М1 не був поставлений, і тільки після патоморфологічної діагностики М0 був змінений на рМ1. Серед пацієнтів, які в подальшому мали рецидив, випадків віддалених метастазів не зареєстровано.

Більшість (66,7%) хворих, у яких був рецидив МРЦЗ, мали вищі (3-4) стадії захворювання, тоді як в групі пацієнтів без рецидиву – такі стадії мала лише третина (33,4%) хворих, а найбільш поширеною була 1 стадія (39,5%,  $p=0,03$ ). Проте загалом різниця між групами була несуттєвою ( $p=0,27$ ) (рис. 3.19).

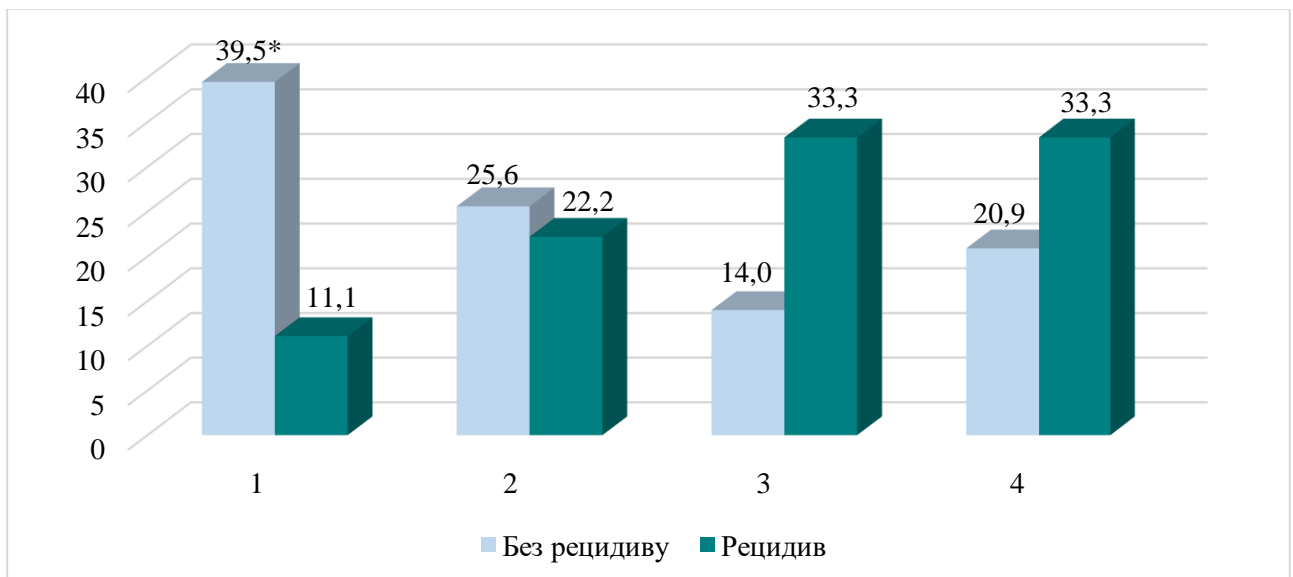


Рисунок 3.19 – Розподіл за стадією захворювання (St) у групах хворих із рецидивом та без рецидиву МРЦЗ (%)

Примітка. \* - доведена різниця ( $p<0,05$ ) між показниками груп

У пацієнтів із рецидивом розмір первинної пухлини та розмір найбільшого метастазу були незначно ( $p>0,05$ ) більшими, ніж у пацієнтів, в яких рецидив не розвинувся: 34,0 [8,3; 42,5] мм та 15,0 [10,0; 17,0] мм проти 26,0 [13,5; 40,0] мм та 10,0 [5,5; 32,0] мм відповідно.

Цікавим є те, що в пацієнтів із рецидивом МРЦЗ рідше виникали друга онкопатологія (11,1%) і поєднана патологія (22,2%), ніж у пацієнтів без рецидиву

(16,3% та 25,6% відповідно), проте різниця цих показників була несуттєвою ( $p>0,05$ ).

Більшість хворих, які мали рецидив, перенесли друге хірургічне втручання (77,8%). Тільки двоє хворих цієї групи не мали повторної операції, з яких один чоловік не був оперований з причини пізнього звернення за медичною допомогою та наявності віддалених метастазів (через 19 місяців після першої операції мав рецидив і через 20 місяців – помер), друга – жінка, яка мала рецидив через 17 місяців та приймала променеву терапію, на кінець досліджуваного періоду була живою.

У переважній більшості (77,8%) пацієнтам, в яких виник рецидив, проводили складні операції, такі як тиреоїдектомія з лімфодисекцією (44,4%) та тиреоїдектомія з розширеною лімфодисекцією (33,3%), тоді як пацієнтам без рецидиву найчастіше здійснювали тиреоїдектомію (69,8%,  $p=0,01$ ) (рис. 3.20).

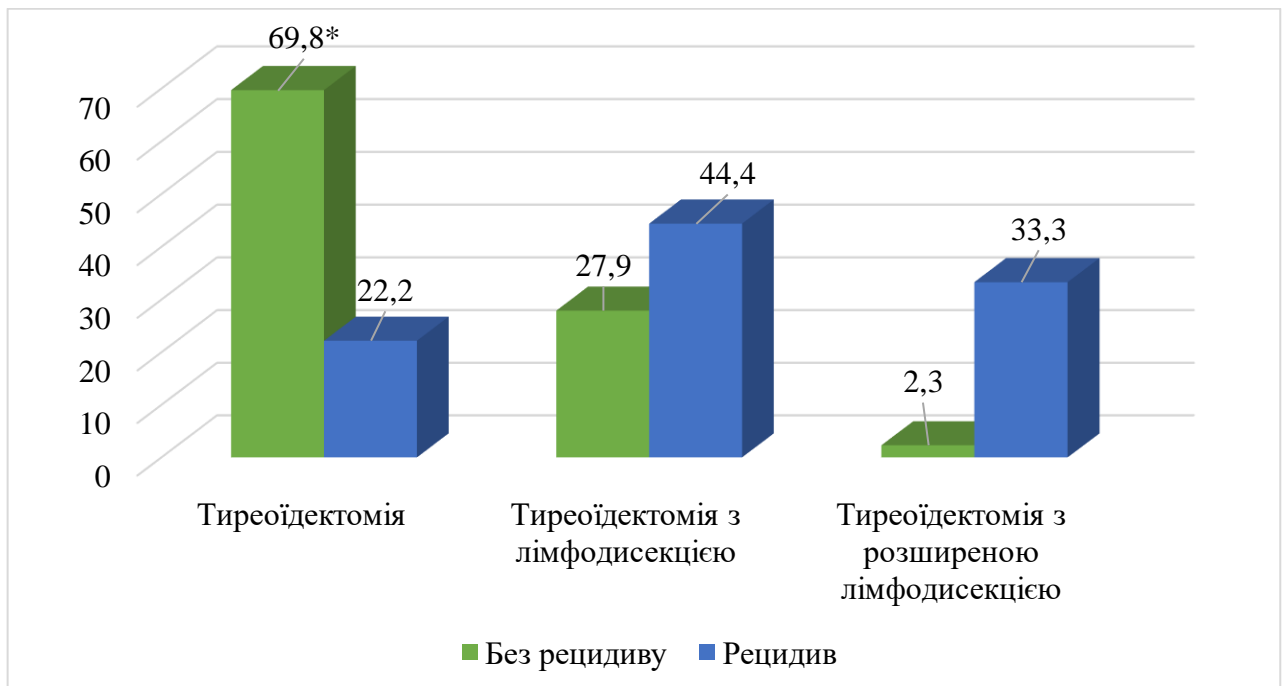


Рисунок 3.20 – Розподіл за типами хірургічного втручання у групах хворих із рецидивом та без рецидиву МРЦЗ (%)

Примітка. \* - доведена різниця ( $p<0,05$ ) між показниками груп

Додаткові методи лікування (променева терапія) в 7,1 рази ( $p=0,08$ ) частіше застосовували пацієнтам, які мали рецидив МРЩЗ: 33,3% хворим з рецидивом проти 4,7% хворим без рецидиву.

### **Висновки до розділу 3**

1. За останні 10 років спостерігається тенденція до зниження захворюваності на МРЩЗ у Львівській області, проте за останні 5 років (з 2016 року) спостерігається зростання частки більш агресивних форм МРЩЗ, які переважно є у 3-4 стадіях. В останні 4 роки (з 2017 року) зафіксовано зростання кількості виявлених випадків хвороби у чоловіків порівняно з жінками, серед яких в останні 2 роки не було жодного випадку МРЩЗ.

2. Рівень кальцитоніну в крові вимірювали до операції тільки у 63,5% пацієнтів, після операції – у 30,8% пацієнтів, парне дослідження (до і після операції) рівня кальцитоніну проводили лише у 26,9% хворих із МРЩЗ. Серед усіх померлих пацієнтів рівень кальцитоніну не контролювали жодного разу протягом післяопераційного періоду у 87,5%, а з-поміж осіб, в яких розвинувся рецидив хвороби, кальцитонін не вимірювали у 22,2%. Зазначені результати вказують на неналежне усвідомлення пацієнтами та лікарями контролю за рівнем кальцитоніну та потребу в опрацюванні алгоритму дій щодо вирішення даної проблеми.

3. Аналіз виживаності за методом Каплан-Майєра показав суттєво кращий прогноз для життя у пацієнтів, які мали малі розміри пухлини (pT1) ( $p=0,013$ ) та 1 стадію захворювання на МРЩЗ ( $p=0,015$ ). Ризик смерті за Коксом у пацієнта, що має пухлину pT(2-4), достовірно в 1,9 рази ( $p=0,04$ ) є вищий, ніж у пацієнта, що має пухлину pT1; у пацієнта з регіонарними метастазами – у 5,0 разів ( $p=0,01$ ) вищий, ніж у пацієнта без таких метастазів; у пацієнта з St(2-4) – у 2,0 рази ( $p=0,02$ ) вищий, ніж у пацієнта з St(1).

4. Рецидив захворювання на МРЩЗ мав практично кожний шостий (17,3%) хворий із медулярною карциномою. Прогресування та виникнення рецидиву МРЩЗ доведено частіше у 7,2 рази траплялось у чоловіків: 41,2% проти 5,7% у

жінок ( $p=0,003$ ). Відповідно їй виживаність у чоловіків з рецидивом є суттєво меншою, ніж у жінок ( $p=0,0076$ ), а ризик смерті – вищим у 6,4 рази ( $p=0,008$ ).

5. Складніші операції (тиреоїдектомія з лімфодисекцією та тиреоїдектомія з розширеним обсягом лімфодисекції) проводили частіше пацієнтам, в яких виник у подальшому рецидив (77,8%), тоді як пацієнтам без рецидиву найчастіше здійснювали класичну тиреоїдектомію (69,8%,  $p=0,01$ ). Проте не можна стверджувати, що складніші операції чи додаткове лікування спровокувало виникнення рецидиву захворювання. На нашу думку, однією з причин виникнення рецидиву є важчий перебіг захворювання, що й власне потребувало проведення наведених методів лікування. Але виникнення рецидиву у більшості випадків, ймовірно, можна було б уникнути, якщо б хворі дотримувались рекомендацій лікаря та проходили своєчасні необхідні діагностично-лікувальні процедури при комплексному динамічному спостереженні за пацієнтами з МРЩЗ.

***Результати досліджень розділу 3 наведено в публікаціях:***

1. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. Принципи стадіювання медулярного раку щитоподібної залози за AJCC TNM 8 редакції. *AML*. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 101-116. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.101>

2. Зміни у клінічних підходах при раку щитоподібної залози згідно рекомендацій NCCN та ATA / Дуда О.Р., Бойко Н.І., Сліпецький Р.Р., Галай О.О. *Матеріали НПК «Сучасна онкологія в еру скринінгових програм»*. Львів, 17-19 квітня 2018 р. С. 6-7.

3. Duda O. «Small» medullary thyroid cancer and its relapses. *Матеріали 68-й конгресу товариства польських хірургів*. Краків, Польща, 27-30 вересня 2018 р. С. 1125.

4. Плоскоклітинний рак щитоподібної залози – рідкісний клінічний випадок / Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. *Матеріали Міжнародного наукового XVII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств*. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р. С. 213.

## РОЗДІЛ 4

### ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ І ПУХЛИННІ МАРКЕРИ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

У дослідження було включено показники 25 пацієнтів, які проходили лікування з приводу медулярного раку щитоподібної залози у Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі, Львівській обласній клінічній лікарні та у Вінницькому обласному онкологічному диспансері. Було проведено проспективне дослідження: забір матеріалу проводили під час операційного втручання, а класифікацію по групах здійснювали після завершення терміну спостереження.

Первинно гістологічні дослідження підтвердили діагноз МРЩЗ у всіх 25 пацієнтів. У подальшому були проведені імуногістохімічні дослідження, які показали, що МРЩЗ діагностовано тільки у 22 пацієнтів. Тобто у 12% випадків (у трьох пацієнтів) мала місце гіпердіагностика МРЩЗ, що доводить важливість проведення імуногістохімічної оцінки [48].

Кінцево в аналіз проспективного дослідження було включено 22 пацієнти на МРЩЗ, з яких 5 хворих мали рецидив захворювання та 4 – померли на кінець 10-річного (120 місяців) періоду спостереження. Причому троє (60,0%) з п'яти осіб, які мали рецидив, померли. З числа всіх 4-х померлих лише один пацієнт не мав підтвердженого рецидиву. Враховуючи вищенаведене, було проведено порівняння отриманих клінічних та імуногістохімічних показників у таких групах:

а) пацієнти з рецидивом (n=5) та пацієнти, в яких рецидив за період спостереження не виник (n=17);

б) у пацієнтів, які померли (n=4), та в осіб, які були живими до кінця дослідження (n=18).

#### 4.1 Дані імуногістохімічного дослідження у хворих на МРЦЗ

Імуногістохімічні дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл онкомаркерів кальцитоніну, хромограніну А, віментину та Ki-67.

Аналіз показників пухлинних маркерів у пацієнтів із МРЦЗ у групах без рецидиву та з рецидивом захворювання показав, що рівень імуногістохімічної експресії кальцитоніну в групі пацієнтів із рецидивом був нижчим і становив 5,00 [5,00; 5,00] балів (що є в межах ++/+++ за інтенсивністю забарвлення) із коливанням від мінімального показника 3 бали до максимального 6 балів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники пухлинних маркерів у групах хворих без рецидиву та з рецидивом МРЦЗ (Me [25%; 75%])

Показник	Група	Me [25%; 75%]	Min	Max
Кальцитонін, бали	без рецидиву	6,0 [6,0; 7,0]	2	7
	рецидив	5,0 [5,0; 5,0]*	3	6
Кальцитонін, %	без рецидиву	100,0 [90,0; 100,0]	45	100
	рецидив	95,0 [80,0; 100,0]	30	100
Хромогранін А, бали	без рецидиву	3,0 [2,0; 5,0]	1	6
	рецидив	2,0 [2,0; 4,0]	1	5
Хромогранін А, %	без рецидиву	90,0 [60,0; 100,0]	8	100
	рецидив	90,0 [70,0; 100,0]	25	100
Віментин, бали	без рецидиву	5,0 [4,0; 7,0]	1	7
	рецидив	7,0 [6,0; 7,0]	4	7
Віментин, %	без рецидиву	25,0 [12,0; 80,0]	0,5	100
	рецидив	2,0 [0,5; 20,0]	0,5	80
Ki-67, %	без рецидиву	10,0 [7,0; 15,0]	5	45
	рецидив	10,0 [9,0; 38,0]	7	39

Примітка 1. Me – медіана, 25% – перший квартиль, 75% – третій квартиль, Min – мінімальний показник у групі, Max – максимальний показник у групі.

Примітка 2. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні значень показника між групами за результатами обрахунку U-критерію Мана-Уїтні.

Тоді як у групі без рецидиву МРЩЗ даний показник був вищим і складав 6,0 [6,0; 7,0] балів (у межах +++/++) із коливаннями від 2 до 7 балів. Різниця між групами за результатами підрахунку U-критерію Мана-Уїтні була статистично значущою ( $p < 0,05$ ).

На противагу доведеної більшій експресії проявів маркера кальцитоніну у відібраному матеріалі від пацієнтів без рецидиву МРЩЗ, частка позитивно забарвлених клітин не мала суттєво більших значень у цій групі ( $p > 0,05$ ): 100,0 [90,0; 100,0] % з коливаннями від 45% до 100% порівняно з групою рецидиву 95,0 [80,0; 100,0] % з коливаннями від 30% до 100% [48].

Для прикладу на наступних рисунках 4.1 – 4.4 зображено різні рівні імуногістохімічної експресії кальцитоніну у взірцях досліджуваних пацієнтів. Так, на рис. 4.1 зафіксовано значну позитивну цитоплазматичну реакцію на кальцитонін у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню кальцитоніну «+++».

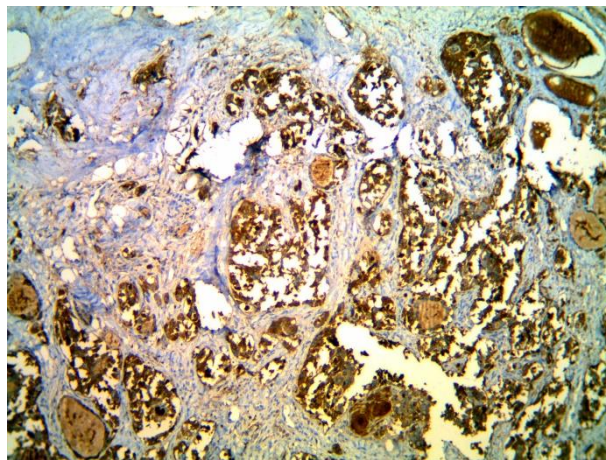


Рисунок 4.1 – Виражена позитивна цитоплазматична реакція на кальцитонін у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню кальцитоніну «+++» у пацієнтки В., pT1bN0M0, I стадія (збільшення x10)

Рівень кальцитоніну «++» у пацієнта з IV стадією МРЩЗ, який свідчить про помірну позитивну цитоплазматичну реакцію на кальцитонін у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, зображено на рис. 4.2.

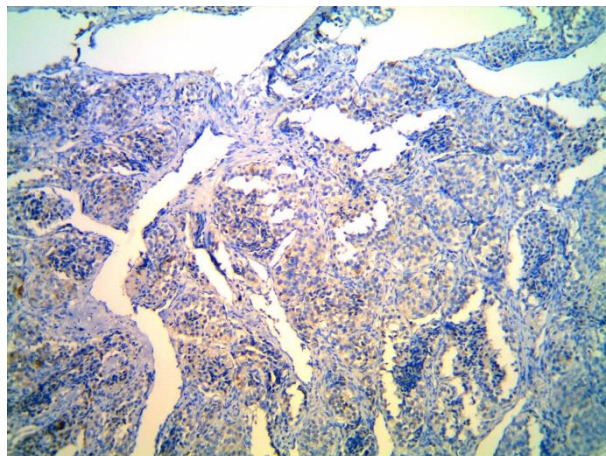


Рисунок 4.2 – Помірна позитивна цитоплазматична реакція на кальцитонін у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню кальцитоніну «++» у пацієнта Т., pT2pN1bM0, IV стадія (збільшення x10)

На рис. 4.3 у пацієнтки з II стадією МРЩЗ зображено слабку позитивну цитоплазматичну реакцію на кальцитонін у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню кальцитоніну «+».

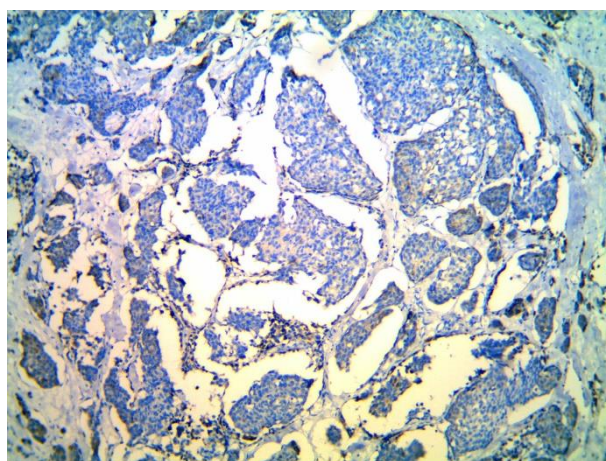


Рисунок 4.3 – Слабовиражена позитивна цитоплазматична реакція на кальцитонін у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню кальцитоніну «+» у пацієнтки Т., pT2N0M0, II стадія (збільшення x10)



У трьох пацієнтів під час гістологічного дослідження діагностовано медулярну карциному щитоподібної залози, яку в подальшому було заперечено імуногістохімічним дослідженням. На рис. 4.4 показано імуногістохімічний зріз матеріалу ЩЗ одного з цих пацієнтів із негативною цитоплазматичною реакцією на кальцитонін у пухлинних клітинах щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню кальцитоніну «-».

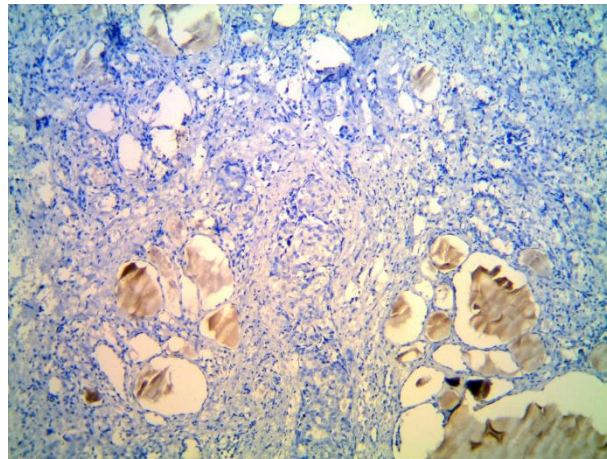


Рисунок 4.4 – Негативна цитоплазматична реакція на кальцитонін у пухлинних клітинах щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню кальцитоніну «-» у пацієнта Я. (збільшення x10). При попередньому гістологічному висновку – медулярна карцинома щитоподібної залози, заперечена імуногістохімічним дослідженням.

Подібно до кальцитоніну, інтенсивність забарвлення взірців хромограніном А також була вищою у пацієнтів, які не мали рецидиву МРЩЗ: 3,0 [2,0; 5,0] бали (інтенсивність забарвлення клітин +/+ ) з коливаннями від 1 до 6 балів, тоді як у пацієнтів з рецидивом МРЩЗ рівень імуногістохімічної експресії хромограніну А був нижчим: +/- (2,0 [2,0; 4,0] бали з коливаннями від 1 до 5 балів). Проте різниця між даними показниками була несуттєвою ( $p > 0,05$ ). Відсоток позитивно забарвлених клітин моноклонального антитіла Chromogranin А в пацієнтів цих груп порівняння був однаковий 90,0%.

Для наочності також представляємо зрізи, фарбовані імуномаркером хромограніном А із вираженою позитивною цитоплазматичною реакцією на

хромогранін А «+++» – рис. 4.5; із помірною позитивною цитоплазматичною реакцією на хромогранін А «++» – рис. 4.6; із слабкою позитивною цитоплазматичною реакцією на хромогранін А «+» – рис. 4.7; та негативною цитоплазматичною реакцією на хромогранін А «-» – рис. 4.8.

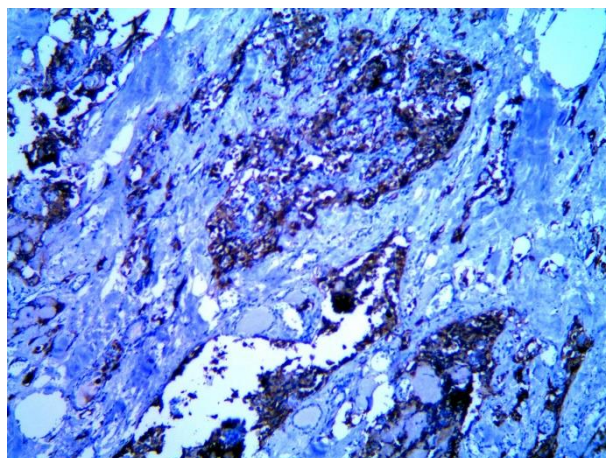


Рисунок 4.5 – Виражена позитивна цитоплазматична реакція на хромогранін А у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню хромограніну А «+++» (збільшення x10) у пацієнтки Б., рТ1аN0M0, I стадія

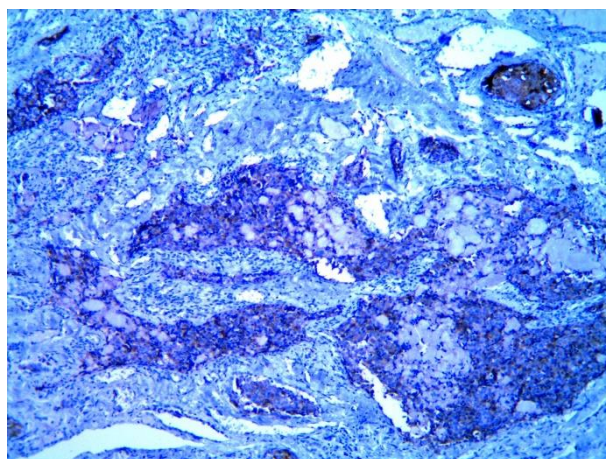


Рисунок 4.6 – Помірна позитивна цитоплазматична реакція на хромогранін А у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню хромограніну А «++» (збільшення x10) у пацієнтки Г., рТ1bpN1bM0, IV стадія

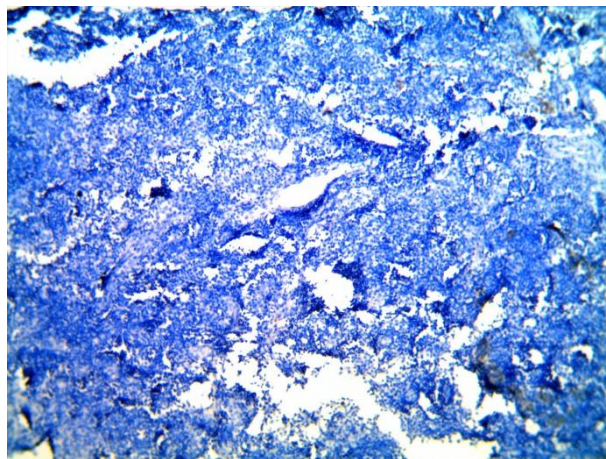


Рисунок 4.7 – Слабка позитивна цитоплазматична реакція на хромогранін А у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню хромограніну А «+» (збільшення x10) у пацієнта Л., рТ2N0M0, II стадія

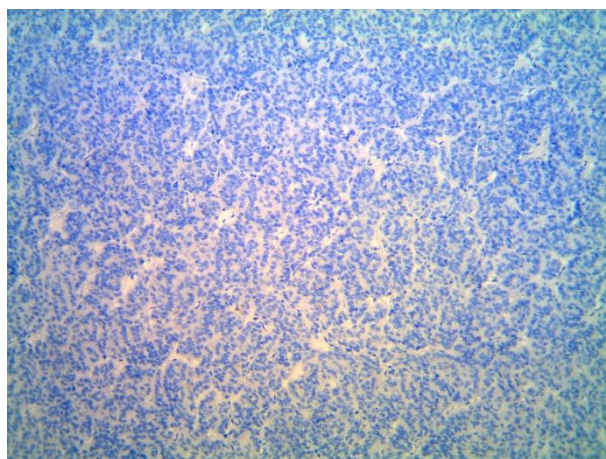


Рисунок 4.8 – Негативна цитоплазматична реакція на хромогранін А у пухлинних клітинах щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню хромограніну А «-» (збільшення x10) у пацієнтки К. Попередній гістологічний висновок – медулярна карцинома щитоподібної залози, заперечена імуногістохімічним дослідженням

Імуногістохімічні дослідження взірців з використанням моноклонального антитіла Vimentin показали більшу інтенсивність забарвлення у пацієнтів із рецидивом: 7,0 [6,0; 7,0] балів з коливаннями від 4 до 7 балів, тоді як у пацієнтів без рецидиву МРЩЗ рівень імуногістохімічної експресії забарвлення був

нижчим: 5,0 [4,0; 7,0] балів з коливаннями від 1 до 7 балів ( $p > 0,05$ ). Проте частка площі із позитивним забарвленням була більшою у пацієнтів без рецидиву (25,0 [12,0; 80,0] %), а у пацієнтів з рецидивом у 12,5 раза меншою (2,0 [0,5; 20,0] %).

Варіанти реакцій на онкомаркер віментин представлено на рисунках: виражена позитивна цитоплазматична реакція на віментин «+++» на рис. 4.9, помірна позитивна цитоплазматична реакція на віментин «++» на рис. 4.10, слабка позитивна цитоплазматична реакція на віментин «+» на рис. 4.11, негативна цитоплазматична реакція на віментин «-» на рис. 4.12.

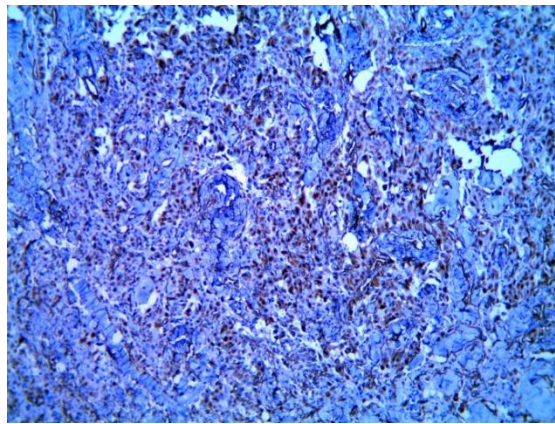


Рисунок 4.9 – Виражена позитивна цитоплазматична реакція на віментин у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню віментину «+++» (збільшення x10) у пацієнтки Б., pT1aN0M0, I стадія

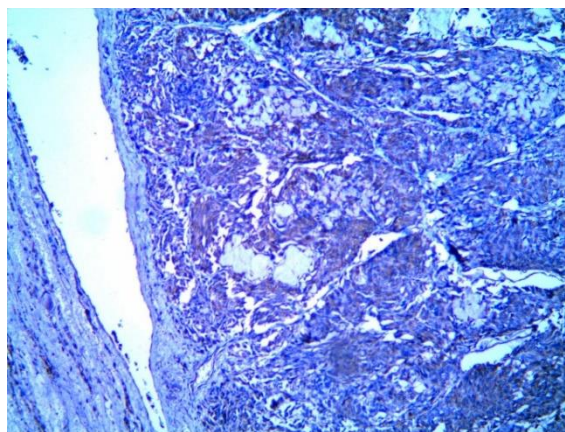


Рисунок 4.10 – Помірна позитивна цитоплазматична реакція на віментин у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню віментину «++» (збільшення x10) у пацієнтки К., pT2N0M0, II стадія

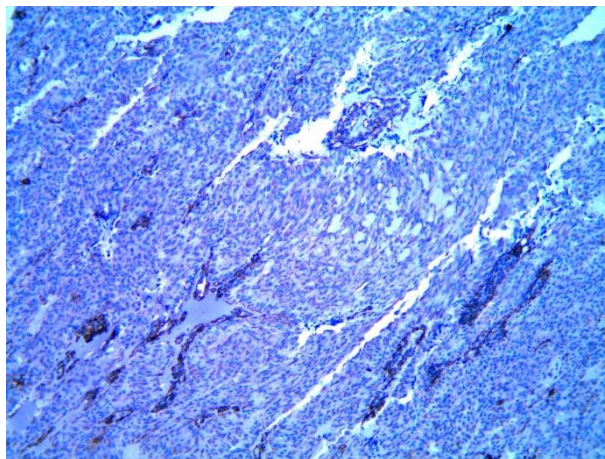


Рисунок 4.11 – Слабка позитивна цитоплазматична реакція на віментин у клітинах медулярної карциноми щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню віментину «+» (збільшення x10) у пацієнтки В., pT1aN0M0, I стадія

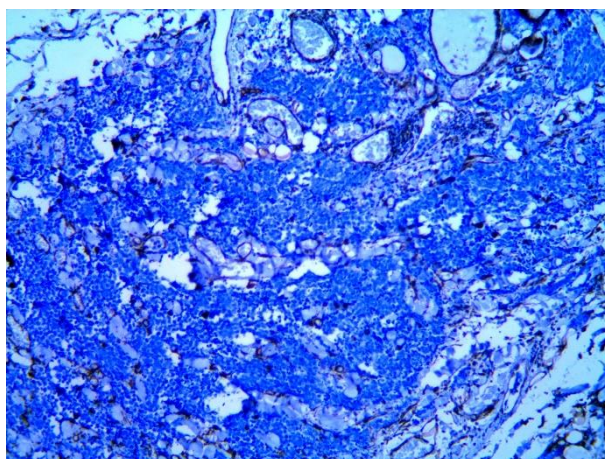


Рисунок 4.12 – Негативна цитоплазматична реакція на віментин у пухлинних клітинах щитоподібної залози, що за шкалою оцінки відповідає рівню віментину «-» (збільшення x10) у пацієнта Г. Гістологічний висновок – медулярна карцинома щитоподібної залози, заперечена імуногістохімічним дослідженням

Проліферативна активність пухлинних клітин щитоподібної залози, визначена за допомогою онкомаркера Ki-67, не мала відмінностей у пацієнтів обох досліджуваних груп: частка позитивно забарвлених клітин у пацієнтів без рецидиву була 10,0 [7,0; 15,0] % (коливання від 5% до 45% клітин з

імунопозитивними ядрами), у пацієнтів з рецидивом – 10,0 [9,0; 38,0] % (у межах від 7% до 39%) [48].

Імуногістохімічне дослідження зрізів з використанням моноклонального антитіла Ki-67 (збільшення x10) проводили у 5 суміжних полях зору при аналізі 200 клітин. У кожному полі зору виявлено частку клітин з імунопозитивними ядрами до Ki-67: 5% (рис. 4.13), 22% (рис. 4.14), 38% (рис. 4.15), 80% (рис. 4.16).

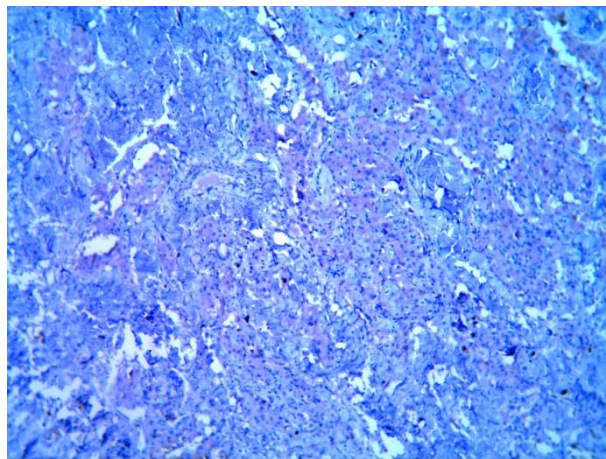


Рисунок 4.13 – Зріз МК у пацієнтки Б., pT1aN0M0, I стадія, в якому виявлено 5% клітин з імунопозитивними ядрами до моноклонального антитіла Ki-67.

Діагноз підтверджено гістологічно та імуногістохімічно

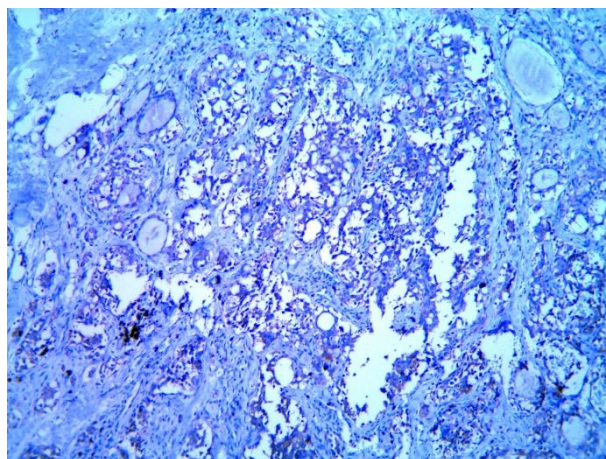


Рисунок 4.14 – Зріз МК у пацієнтки В., pT1bN0M0, I стадія, в якому виявлено 22% клітин з імунопозитивними ядрами до моноклонального антитіла Ki-67.

Діагноз підтверджено гістологічно та імуногістохімічно

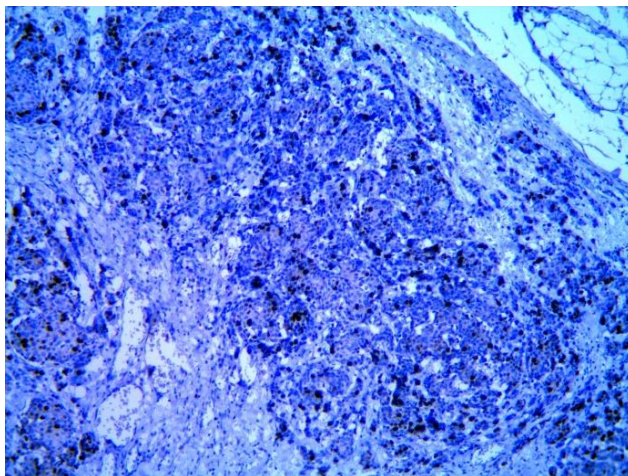


Рисунок 4.15 – Зріз МК у пацієнта О., pT4apN1bM0, IVa стадія, в якому виявлено 38% клітин з імунопозитивними ядрами до моноклонального антитіла Ki-67. Діагноз підтверджено гістологічно та імуногістохімічно

На рис. 4.16 зображено зріз МК у пацієнта, в якого, незважаючи на значну частку імунопозитивних клітин до Ki-67 (80%), діагноз підтверджено тільки гістологічно, однак заперечено імуногістохімічно.

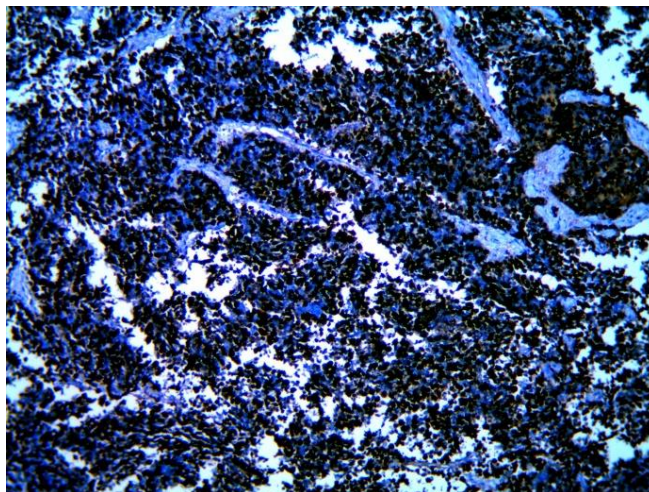


Рисунок 4.16 – Зріз МК у пацієнта Г., в якого виявлено 80% клітин з імунопозитивними ядрами до моноклонального антитіла Ki-67. Діагноз підтверджено гістологічно, однак заперечено імуногістохімічно

Таким чином, можна підсумувати, що в загальному експресія кальцитоніну і хромограніну А була вищою у групі без рецидиву, а віментину – у групі з

рецидивом МРЦЗ. Проте статистично значимою різниця була лише щодо кальцитоніну.

Порівняння експресії кальцитоніну у групах пацієнтів «живі» та «померлі» показало незначно більші медіанні значення у групі пацієнтів, що були живими на кінець дослідження (6,0 [5,3; 7,0] балів з коливаннями від 2 до 7 балів), та відповідно нижчі – у пацієнтів, що померли (5,0 [4,5; 5,3] балів з коливаннями від 3 до 6 балів) ( $p > 0,05$ ). Частка позитивно забарвлених клітин теж була несуттєво більшою на 20 % ( $p > 0,05$ ) у пацієнтів групи «живі», ніж у групі «померлі»: 100,0 [95,8; 100,0] % проти 80,0 [67,5; 85,0] % відповідно (табл. 4.2).

Таблиця 4.2. Показники пухлинних маркерів у групах живих та померлих пацієнтів з МРЦЗ (Ме [25%; 75%])

Показник	Група	Ме [25%; 75%]	Min	Max
Кальцитонін, бали	живі	6,0 [5,3; 7,0]	2	7
	померлі	5,0 [4,5; 5,3]	3	6
Кальцитонін, %	живі	100,0 [95,8; 100,0]	45	100
	померлі	80,0 [67,5; 85,0]	30	100
Хромогранін А, бали	живі	2,0 [2,0; 5,0]	1	6
	померлі	3,5 [2,5; 4,3]	1	5
Хромогранін А, %	живі	92,5 [62,5; 100,0]	8	100
	померлі	75,0 [58,8; 85,0]	25	100
Віментин, бали	живі	5,0 [4,0; 7,0]	1	7
	померлі	6,0 [4,8; 7,0]	4	7
Віментин, %	живі	22,5 [11,3; 77,5]	0,5	100
	померлі	6,3 [0,5; 29,0]	0,5	80
Ki-67, %	живі	10,0 [7,0; 14,3]	5	45
	померлі	23,0 [8,5; 37,5]	7	39

Примітка. Різниці між показниками у групах не доведено ( $p > 0,05$ ).

Експресія хромограніну А у пацієнтів групи померлих за медіанними



значеннями була у 1,5 раза вищою ( $p>0,05$ ) порівняно з групою живих пацієнтів: 3,5 [2,5; 4,3] бала проти 2,0 [2,0; 5,0] бала відповідно. Тоді як частка позитивно забарвлених клітин хромограніном А була в 1,2 раза ( $p>0,05$ ) більшою у пацієнтів, що були живими на момент завершення періоду спостереження: 92,5 [62,5; 100,0] % клітин, при 75,0 [58,8; 85,0] % – у померлих пацієнтів.

Рівень імуногістохімічної експресії онкомаркером віментином також незначно був вищий у пацієнтів, що померли, порівняно з живими пацієнтами: +++/+++ (6,0 [4,8; 7,0] балів з коливаннями від 4 до 7 балів) проти ++/+++ (5,0 [4,0; 7,0] балів з коливаннями від 1 до 7). А частка позитивно забарвлених клітин навпаки була вищою у пацієнтів, що були живими: 22,5 [11,3; 77,5] % проти 6,3 [0,5; 29,0] % у групі померлих до завершення 10-річного періоду спостереження.

Частка позитивно зафарбованих клітин онкомаркером Ki-67 була в 1,2 раза більшою у померлих пацієнтів, ніж у живих пацієнтів: 23,0 [8,5; 37,5] % проти 10,0 [7,0; 14,3] % відповідно ( $p>0,05$ ).

Таким чином, якщо кальцитонін мав інтенсивність забарвлення і площу ураження більшу в групі живих пацієнтів, то хромогранін А та віментин мали вищу інтенсивність забарвлення в групі померлих, а площу позитивно зафарбованих клітин – у пацієнтів, що були живими на кінець дослідження. Проте різниця цих показників у групах була статистично несуттєвою ( $p>0,05$ ).

Дослідження взаємозв'язку методом парної кореляції Пірсона між імуногістохімічними та клінічними показниками у різних комбінаціях не довело наявних зв'язків між характеристиками пухлини за класифікацією TNM та імуногістохімічними онкомаркерами МРЦЗ ( $p>0,05$ ). При підрахунку комбінацій взаємозв'язку між різними специфічними онкомаркерами найчастіше доведений кореляційний зв'язок траплявся з кальцитоніном (табл. 4.3).

Зокрема, встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем експресії кальцитоніну та площею його імунопозитивних клітин ( $r=+0,51$ ,  $p=0,015$ ).

Таблиця 4.3. Кореляційні взаємозв'язки (r) між онкомаркерами у пацієнтів на МРЩЗ

Показники	Кальцитонін, бали	Кальцитонін, %	Хромогранін А, бали	Хромогранін А, %	Віментин, бали	Віментин, %	Ki-67, %
Кальцитонін, бали	-	0,51*	0,49*	0,30	0,25	0,04	-0,52*
Кальцитонін, %	0,51*	-	0,13	0,68*	0,22	0,11	-0,40
Хромогранін А, бали	0,49*	0,13	-	0,17	0,64*	-0,22	-0,18
Хромогранін А, %	0,30	0,68*	0,17	-	0,45*	-0,23	-0,31
Віментин, бали	0,25	0,22	0,64*	0,45*	-	-0,29	-0,02
Віментин, %	0,04	0,11	-0,22	-0,23	-0,29	-	-0,03
Ki-67, %	-0,52*	-0,40	-0,18	-0,31	-0,02	-0,03	-

Примітка. \* - кореляційний зв'язок достовірний ( $p < 0,05$ ).

Також інтенсивність забарвлення клітин моноклональними антитілами Calcitonin була прямо взаємозв'язана з інтенсивністю забарвлення Chromogranin A ( $r = +0,49$ ,  $p = 0,021$ ), а частка імунопозитивних клітин кальцитоніну з часткою імунопозитивних клітин хромограніну А ( $r = +0,68$ ,  $p = 0,001$ ) (рис. 4.17, рис. 4.18).

Також було доведено зворотний середньої сили зв'язок рівня імуногістохімічної експресії кальцитоніну та частки імунопозитивних клітин онкомаркера Ki-67 ( $r = -0,515$ ,  $p = 0,014$ ) (рис. 4.19).

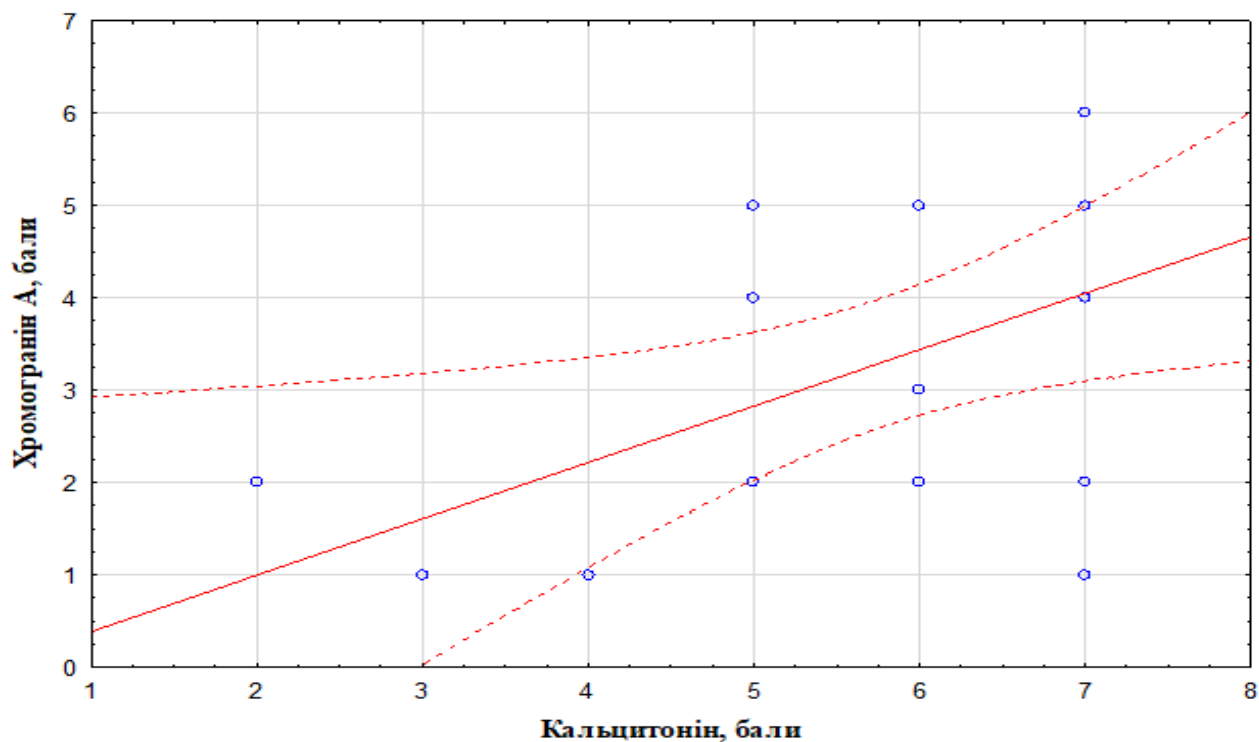


Рисунок 4.17– Кореляційний взаємозв'язок рівня експресії кальцитоніну та рівня експресії хромограніну А

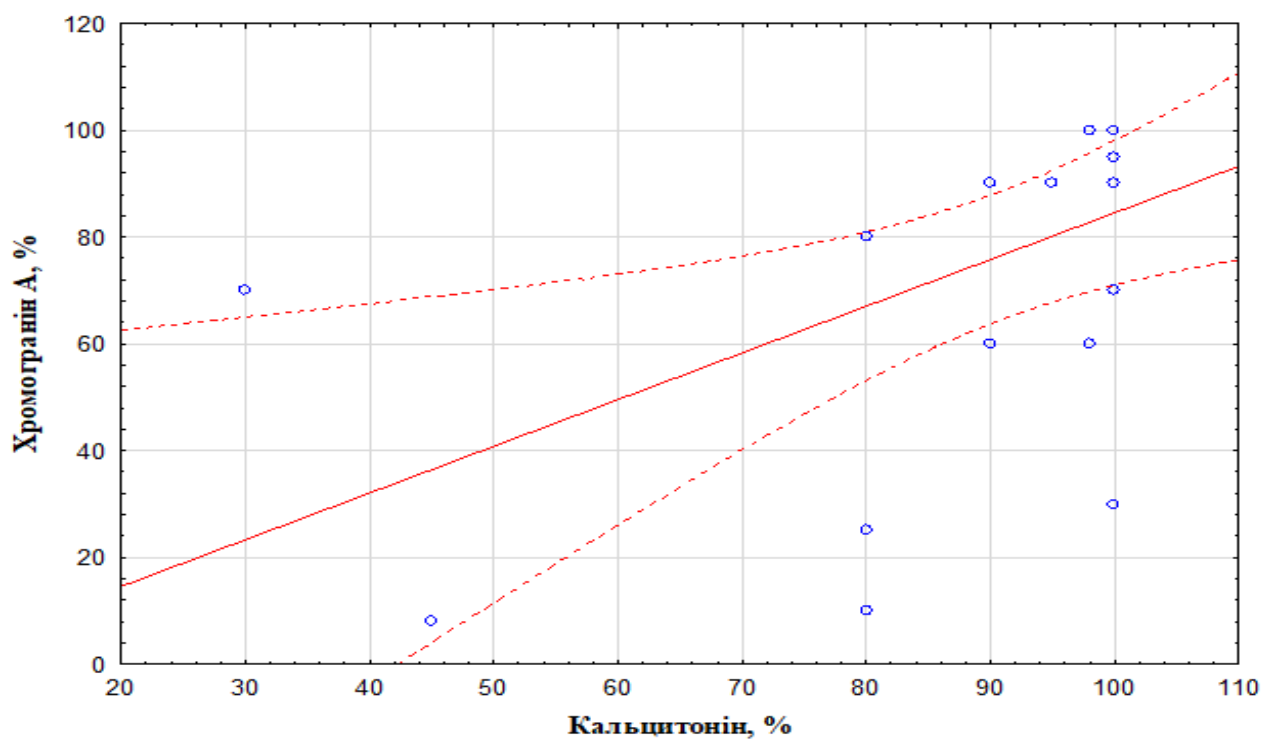


Рисунок 4.18 – Кореляційний взаємозв'язок частки імунопозитивних клітин кальцитоніну та частки імунопозитивних клітин хромограніну А

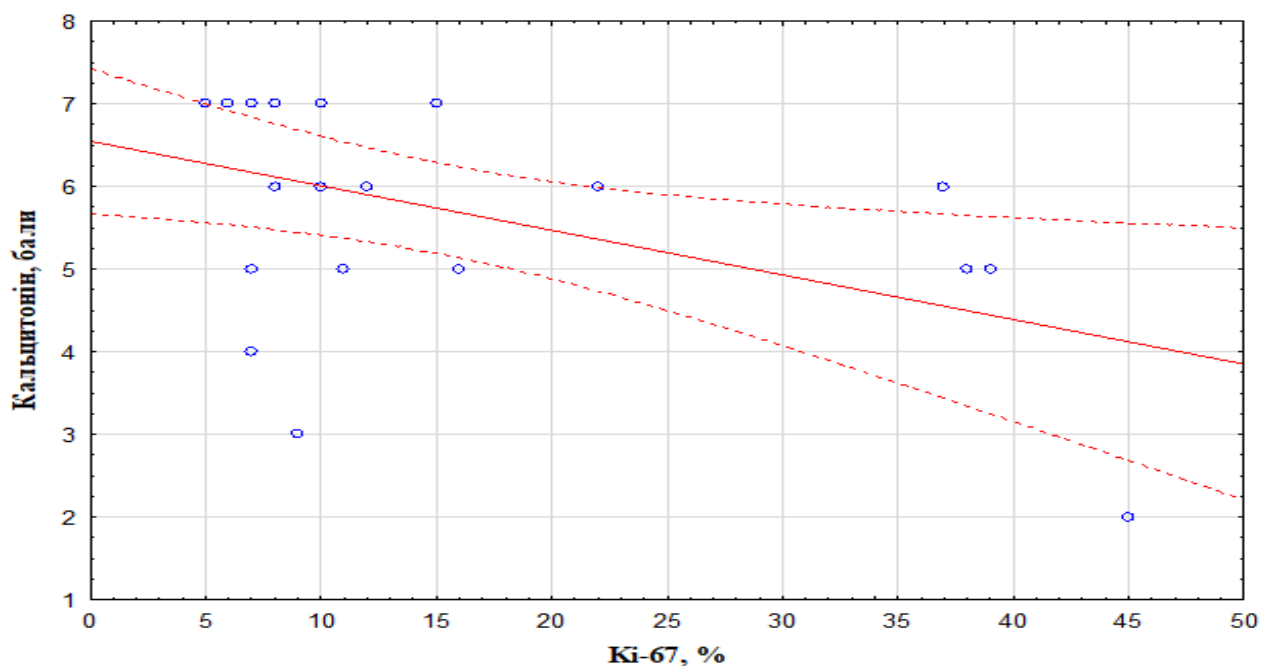


Рисунок 4.19 – Кореляційний взаємозв'язок рівня експресії кальцитоніну та частки імунопозитивних клітин Ki-67

Кореляційний зв'язок рівня експресії кальцитоніну одночасно із двома іншими онкомаркерами зображено на рис. 4.20.

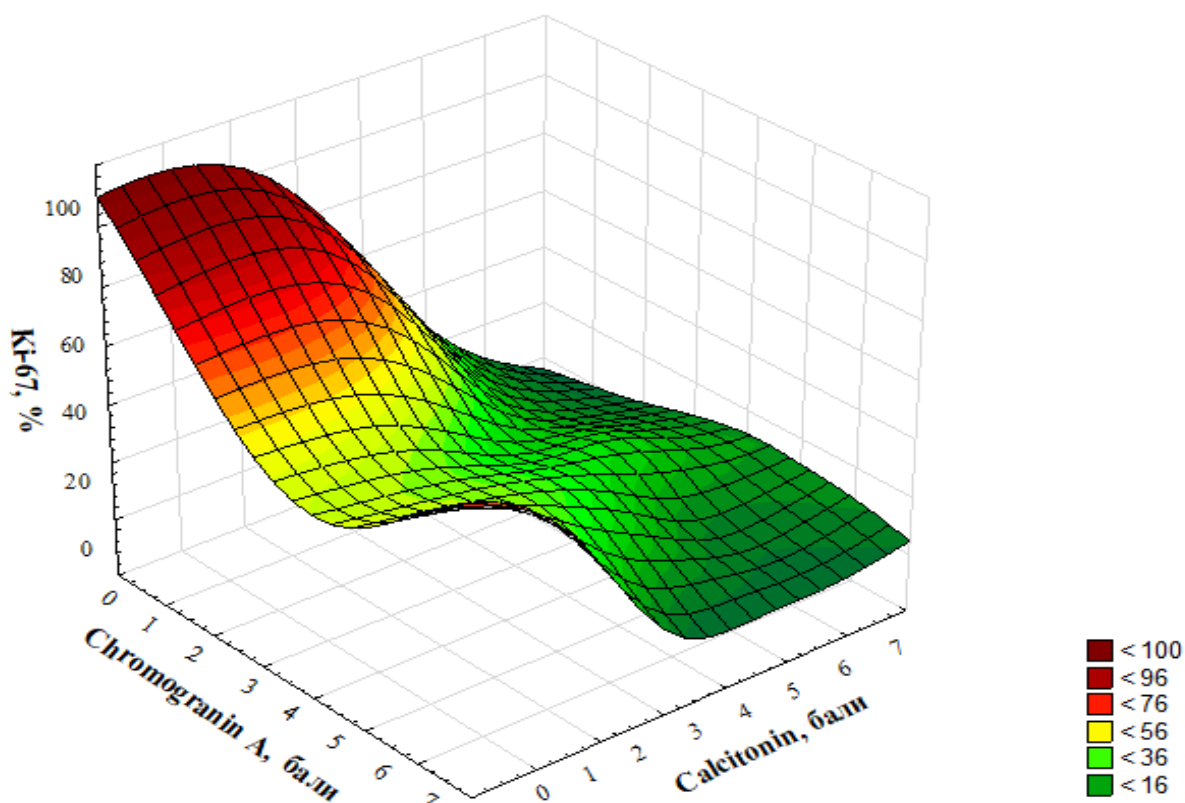


Рисунок 4.20 – Взаємозв'язок рівня інтенсивності забарвлення клітин кальцитоніном (бали) з рівнем інтенсивності забарвлення клітин хромограніном А (бали) та часткою позитивних клітин Ki-67 (%)

Окрім того, було встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок експресії віментину з хромограніном А ( $r=+0,64$ ,  $p=0,001$ ) та з часткою позитивних клітин хромограніну А ( $r=+0,45$ ,  $p=0,038$ ) (рис. 4.21, 4.22, 4.23).

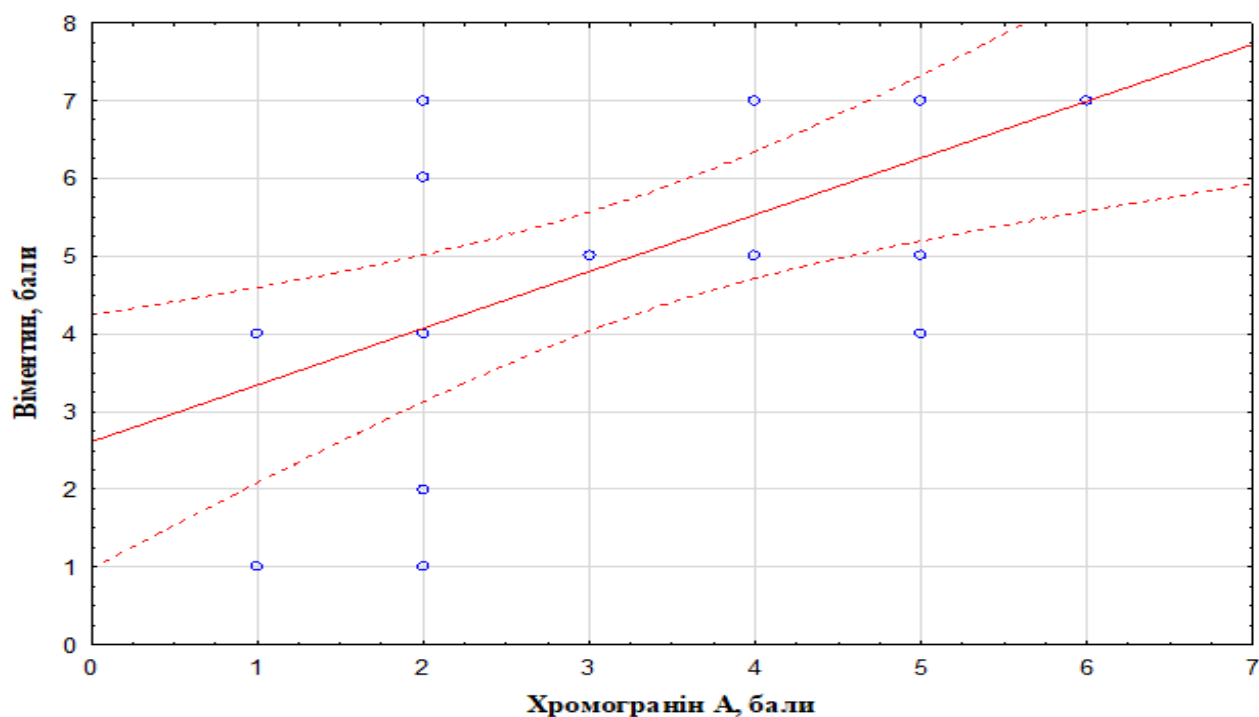


Рисунок 4.21– Кореляційний взаємозв'язок рівнів імуногістохімічної експресії віментину та хромограніну А

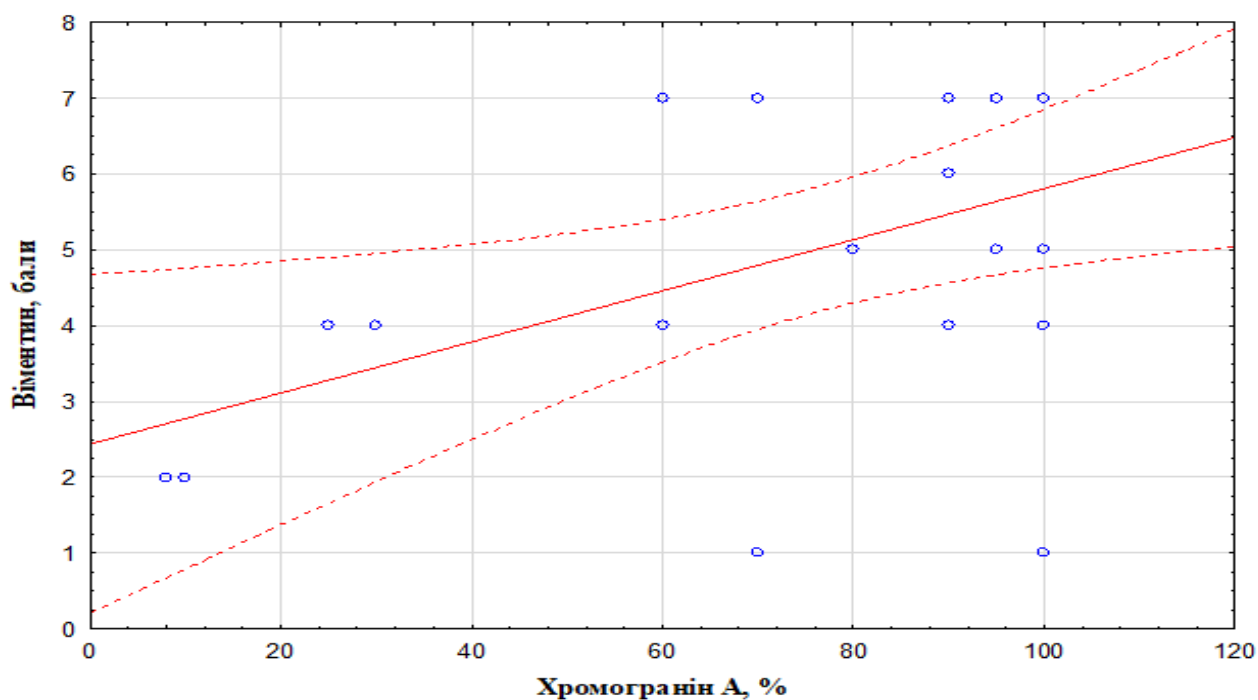


Рисунок 4.22 – Кореляційний взаємозв'язок рівня імуногістохімічної експресії віментину та частки імунопозитивних клітин хромограніну А

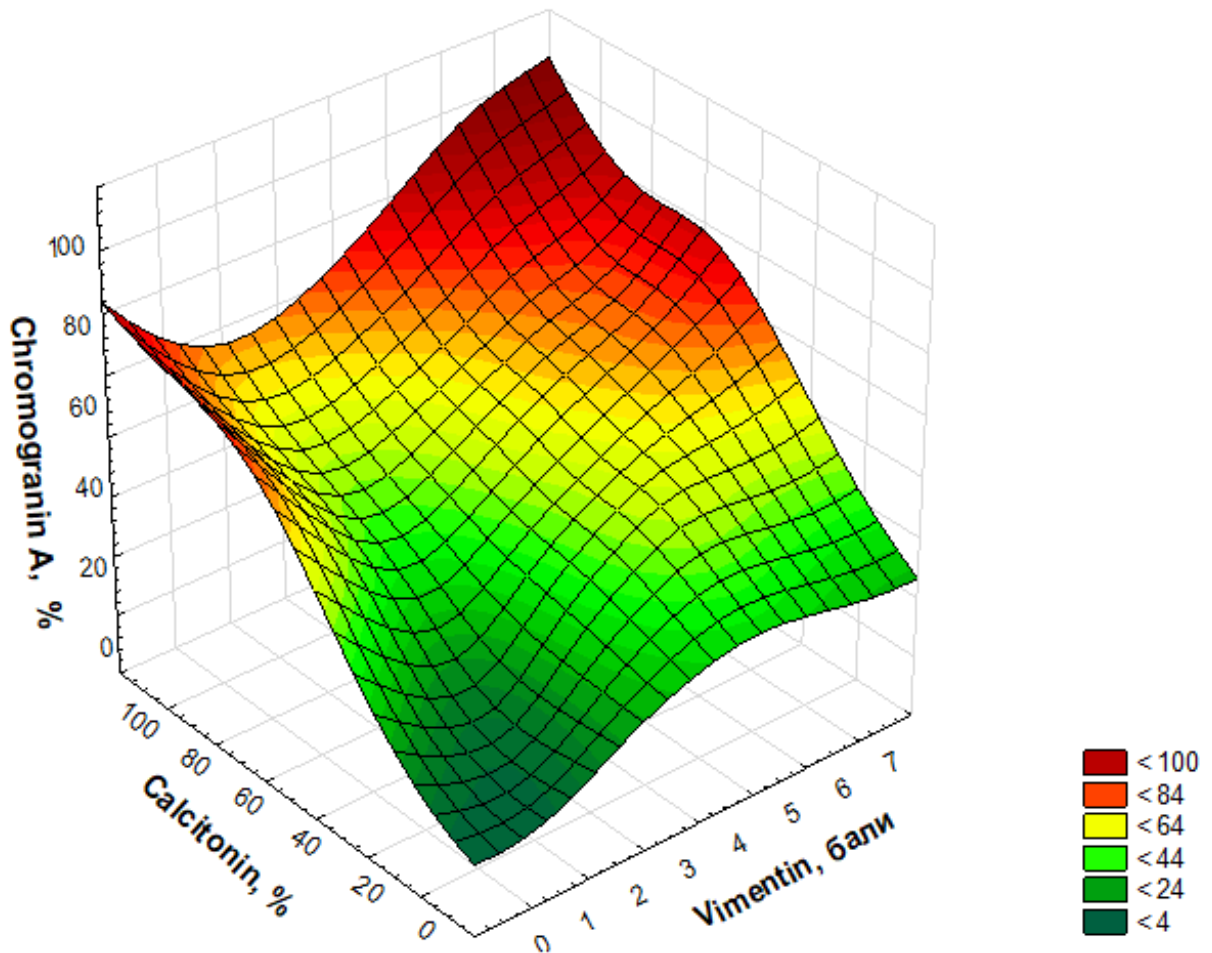


Рисунок 4.23 – Взаємозв’язок рівня імуногістохімічної експресії віментину з часткою імунопозитивних клітин кальцитоніну та часткою імунопозитивних клітин хромограніну А

Не було доведено жодного кореляційного зв’язку частки імунопозитивних клітин віментину з іншими онкомаркерами. Був наявним зворотний слабкий кореляційний зв’язок частки позитивних клітин віментину із обома показниками хромограніну А та інтенсивністю забарвлення клітин віментином, проте він був недостовірний ( $p > 0,05$ ). Так само для онкомаркера Кі-67 не було доведено жодного іншого взаємозв’язку, окрім з рівнем експресії кальцитоніну, про що повідомлялось вище.

Таким чином, встановлення доведених взаємозв’язків між специфічними онкомаркерами доводить важливість їх використання при лікуванні пацієнтів з МРЦЗ.

#### 4.2 Прогнозування ризику рецидиву захворювання і програма обстежень у післяопераційному періоді

Для розрахунку ризику появи рецидиву в пацієнтів на медулярний рак щитоподібної залози використовували метод логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак. Первинно в аналіз було включено 12 ознак, які при поєднаній дії могли би визначати появу рецидиву МРЩЗ:

1. стать
2. стадія захворювання (0-4)
3. розмір пухлини за категорією T (0, 1, 2, 3, 4 ступені)
4. наявність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли N (0, 1 ступені)
5. наявність віддалених метастазів M (0, 1 ступені)
6. рівень експресії кальцитоніну (0-7 балів)
7. площа імунопозитивних клітин кальцитоніну (0-100%)
8. рівень експресії хромограніну A (0-6 балів)
9. площа імунопозитивних клітин хромограніну A (0-100%)
10. рівень експресії віментину (0-6 балів)
11. площа імунопозитивних клітин віментину (0-100%)
12. площа імунопозитивних клітин Ki-67 (0-100%)

Проведений аналіз дозволив виокремити три показники, які при поєднаній дії достовірно впливають на появу рецидиву МРЩЗ:

1. рівень імуногістохімічної експресії кальцитоніну,
2. рівень експресії віментину
3. розмір пухлини за категорією T за класифікацією TNM.

Достовірність логістичної моделі перевірено за методом ксі-квадрат ( $\chi^2 = 14,45$ ), що доводить вірогідність даної моделі з ймовірністю помилки менше 0,5% ( $p = 0,002$ ). Значення  $R^2$  Нагелькерке становить 0,73, а площа під кривою AUC має значення 0,96, що вказують на високу прогностичну цінність даної моделі.

Значення всіх необхідних показників, вірогідність помилки та значення

коефіцієнтів логістичної моделі наведено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Результати логістичної регресії щодо прогнозування виникнення рецидиву у хворих із медулярним раком щитоподібної залози

Показник	Умовне позначення	Коефіцієнт	z
Константа		-2,875	-0,776
Кальцитонін	X1	-2,615	-2,048
Віментин	X2	2,244	1,897
T (tumour)	X3	1,168	1,115

На рис. 4.24 зображено графік ROC кривої логістичної моделі.

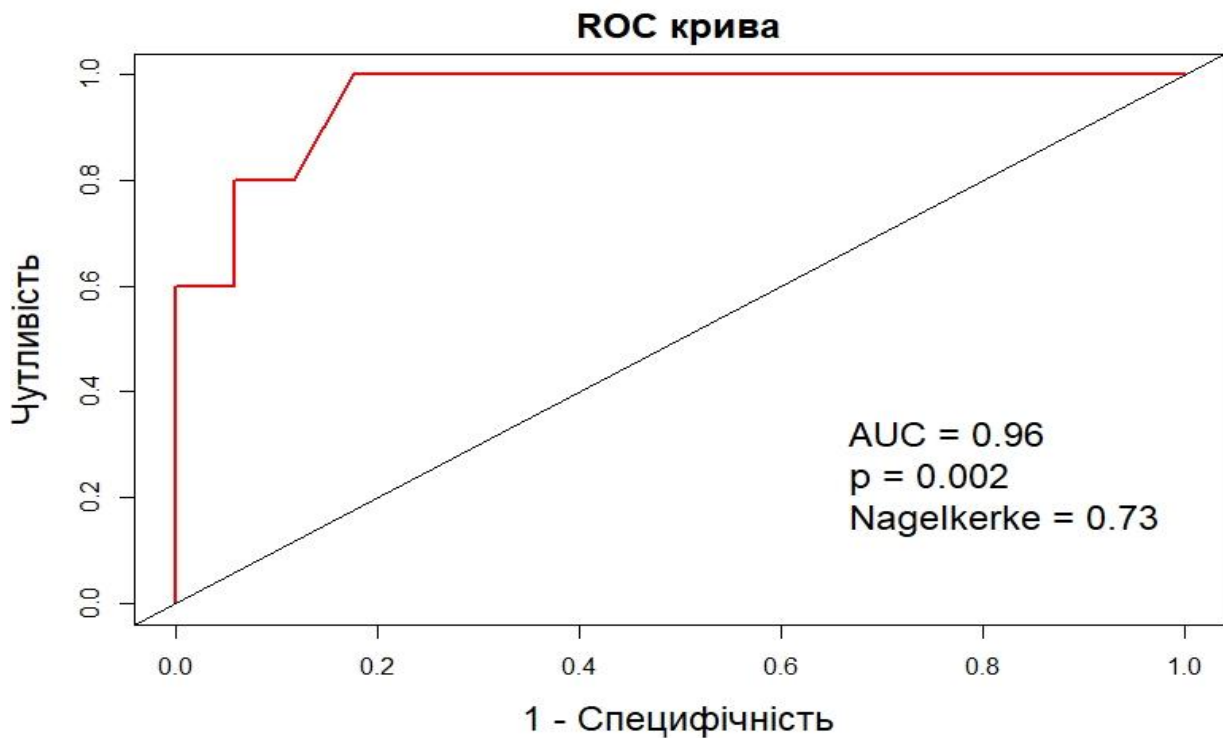


Рисунок 4.24 – ROC крива логістичної моделі

За результатами аналізу графіку змін показників специфічності, точності та чутливості даної моделі залежно від точки прийняття рішення, було знайдено оптимальне значення порогу прийняття рішення, яке становило 0,22 (або 22 %).



Результати зображено на рис. 4.25.

При такому значенні порогу прийняття рішення отримані показники:

- Точність 91%
- Чутливість 80%
- Специфічність 94 %.

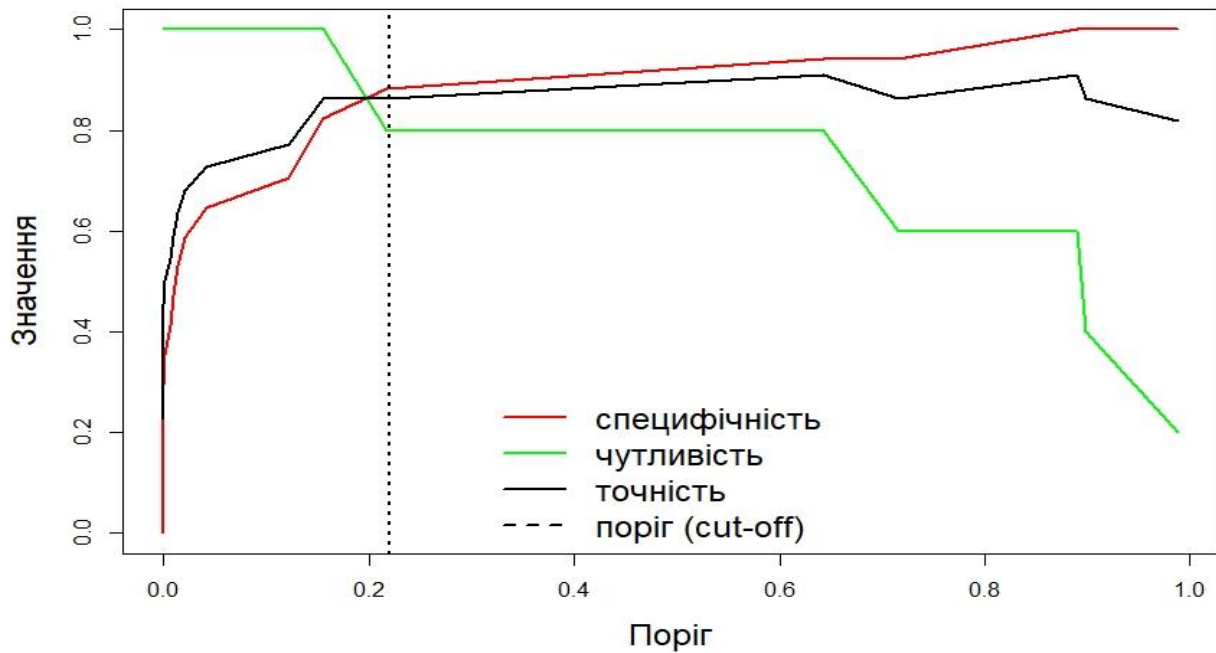


Рисунок 4.25 – Графік зміни показників специфічності, точності та чутливості логістичної моделі залежно від порогу прийняття рішення

Встановлено, що ризик рецидиву МРЦЗ збільшується при зростанні рівня експресії віментину та розміру пухлини (T) і при зниженні рівня експресії кальцитоніну.

Враховуючи проведені обрахунки, лінійне рівняння логістичної регресії щодо появи рецидиву хворих з медулярним раком щитоподібної залози буде мати вигляд:

$$Z = -2,615 \cdot X_1 + 2,244 \cdot X_2 + 1,168 \cdot X_3 - 2,875$$

Після обрахунку показника  $Z$  проводиться розрахунок підсумкового коефіцієнту ймовірності настання рецидиву «А», який вираховується за формулою (4.1):

$$A(z)=1/(1+e^{-z}) \quad (4.1)$$

Залежно від значення показника «А» проводиться оцінка ймовірності настання рецидиву: якщо значення більше або рівне 0,22, то ризик вважається високим, якщо менше – то низьким.

Перевірку роботи даної логістичної моделі провели на пацієнтах, дані яких були відібрані з загальної бази. Для кращого розуміння отриманих результатів наведемо два клінічні приклади.

**Приклад №1.** Пацієнтка, яка в базі даних розташована під № 6; жінка, 31 рік, за професією молодша медсестра лікарні. За даними обстежень (УЗД, огляд) встановлено вузловий утвір щитоподібної залози діаметром 1,1 см, патологічні лімфатичні вузли шиї з обох сторін розміром 0,5 – 2,5 см. У Вінницькому обласному онкологічному диспансері (спеціалізованій онкологічній установі) проведено радикальне хірургічне лікування в обсязі: тиреоїдектомія, комплексна лімфодисекція шиї (селективна лімфодисекція шиї I – V рівнів справа і зліва та VI – VII рівнів шиї). Патогістологічний висновок №12604: медулярний рак, pT1b (1 бал за корегуючою шкалою) у верхній третині правої долі щитоподібної залози, метастаз у 1 лімфатичний вузол діаметром 1,5 см V рівня справа та 1 лімфатичний вузол діаметром 1,0 см V рівня зліва. Імуногістохімічне дослідження гістопрепаратів: кальцитонін – три плюси (7 балів за корегуючою шкалою), віментин – два-три плюси (5 балів за корегуючою шкалою). Таким чином, наше лінійне рівняння має вигляд:

$$Z = -2,615*7 + 2,244*5 + 1,168*1 - 2,875 = -8,792$$

Шанси настання події за нашою моделлю становлять:

$$A(z)=1/(1+e^{8,792}) = 0,00015$$

Отже, ризик рецидиву у даного пацієнта становить 0,00015 або 0,015%. Дане значення є меншим за порогове (22%) і тому робиться висновок про низький ризик появи рецидиву. Період спостереження після спеціалізованого лікування становив 120 місяців. І дійсно, протягом цього часу у даної пацієнтки рецидиву не було.

**Приклад №2.** Пацієнт, який в базі даних розташований під №10; чоловік,

71 рік, за професією водій. За даними обстежень (КТ, огляд) виявлено вузловий утвір у правій долі щитоподібної залози 3,2x2,6 см та кальцинат діаметром 6 мм у лівій долі. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. Доопераційно проведено тонкоголкову пункційну аспіраційну біопсію вузла у правій долі. Цитологічно у пунктаті виявлено підозру на рак щитоподібної залози. Доопераційний рівень кальцитоніну становив 824,14 пг/мл (норма 0,68-30,26). У Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі проведено радикальне хірургічне втручання в обсязі тиреоїдектомія, селективна лімфодисекція VI – VII рівнів. Патогістологічний висновок № 27976: медулярний рак pT2 (2 бали за корегуючою шкалою), з мультицентричним характером росту (вузол 3,2 см в діаметрі у правій долі – медулярний рак, кальцинований вузол 6 мм в діаметрі у лівій долі – медулярний рак), метастазів у лімфатичні вузли VI – VII рівнів не виявлено. Імуногістохімічне дослідження гістопрепаратів: кальцитонін – два-один плюси (3 бали за корегуючою шкалою), віментин – два плюси (4 бали за корегуючою шкалою). Рівняння має вигляд:

$$Z = -2,615*3 + 2,244*4 + 1,168*2 - 2,875 = 0,592$$

Шанси настання події за нашою моделлю становлять:

$$A(z) = 1 / (1 + e^{-0,592}) = 0,6438$$

Отже, ризик рецидиву у даного пацієнта становить 0,6438 або 64,38%. Дане значення є більшим за порогове (22%) і тому зроблено висновок про високий ризик виникнення рецидиву у даного пацієнта. І дійсно, у нього виник рецидив через 18 місяців після операції у вигляді метастазів у лімфатичні вузли середостіння та легені. Пацієнт помер через 20 місяців після встановлення діагнозу.

Для обрахунку ризику смертності при наявності рецидиву ми обрали модель пропорційних ризиків за Коксом, яка, на відміну від аналізу виживаності за Каплан-Майєром, не бере до уваги динаміку смертності в кожен конкретний момент часу, а оцінює загальний ризик за коваріантами за весь досліджуваний період часу. Відповідно до методики, були обраховані кумулятивні індекси, які наведені в табл. 4.5, та використані для графічного зображення (рис. 4.26).

Таблиця 4.5 – Кумулятивні індекси для моделі Кокса

Групи	Дні			
	20	50	100	120
Спостереження	0,063	0,063	0,063	0,063
Рецидив	0,25	0,75	0,75	0,75

Примітка. Достовірність різниці кумулятивних індексів за Греєм  $p = 0,015$

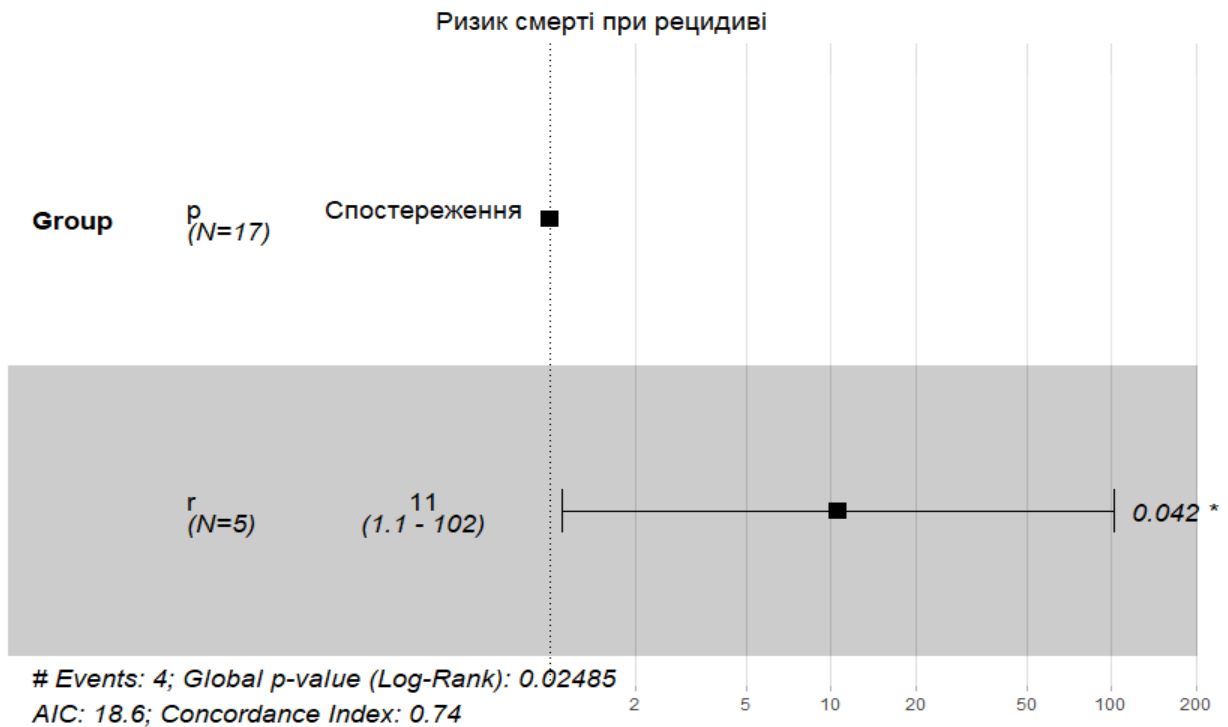


Рисунок 4.26 – Модель пропорційних ризиків смерті за Коксом при рецидиві захворювання на МРЩЗ

Для нашої моделі коваріанта  $b_1$  наявності рецидиву дорівнює 2,359. Тоді, для обрахунку відношення ризиків смерті при наявності рецидиву, рівняння буде мати вигляд:

$$h(t) = 1 \times \exp(2,359 \cdot 1) = 10,6$$

Отже, при наявності у пацієнта рецидиву ризик смерті у 10,6 раза більший за такий у групі спостереження за період 120 місяців. Довірчі інтервали (ДІ): від 1,1 до 102,3 раза,  $p=0,02$ . Для перерахунку цього показника у відсотки використаємо рівняння:

$$10,58/(1+10,58) = 91,4 \%$$

Таким чином, ризик смерті за період 120 місяців у пацієнта із рецидивом становить 91,4 %.

Провівши аналіз пацієнтів, які відповідно до розробленої моделі належали до групи високого ризику появи рецидиву, встановлено, що середній час до появи рецидиву становив 12,8 місяців, а перший пік рецидивів припадав на 5-й місяць після операції. Встановлено, що у таких пацієнтів існує потреба у частішому контролі, зокрема визначенні рівня кальцитоніну через 3, 6, 12, 15, 18 та 24 місяці після лікування, а також контролю стану регіонарних лімфатичних вузлів за допомогою методів візуалізації (УЗД, КТ) через 3, 6, 12, 15, 18 та 24 місяці.

#### **Висновки до розділу 4**

1. Розбіжність поміж даними гістологічних та імуногістохімічних досліджень при МРЩЗ становить 12,0%, що вказує на гіпердіагностику даної нозології та аргументує важливість проведення імуногістохімічних досліджень для верифікації діагнозу.

2. У пацієнтів, у яких виник рецидив МРЩЗ, був достовірно ( $p < 0,05$ ) менший рівень імуногістохімічної експресії кальцитоніну (5,0 [5,0; 5,0] балів) порівняно з пацієнтами, у яких рецидив не виник, де даний показник становив 6,0 [6,0; 7,0] балів. Таким чином, низький рівень експресії кальцитоніну при імуногістохімічному дослідженні є несприятливою прогностичною ознакою щодо рецидиву МРЩЗ.

3. У пацієнтів на МРЩЗ збільшення рівня імуногістохімічної експресії кальцитоніну достовірно поєднувалось зі збільшенням рівня експресії хромограніну А ( $r = +0,49$ ,  $p = 0,02$ ); аналогічний зв'язок виявлено щодо часток імунопозитивних клітин даних онкомаркерів:  $r = +0,68$ ,  $p = 0,001$ . Водночас встановлено, що збільшення рівня експресії кальцитоніну достовірно поєднувалось зі зменшенням рівня експресії клітин Ki-67 ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,02$ ). Також було встановлено, що збільшення рівня експресії віментину поєднується зі

збільшенням експресії ( $r=+0,64$ ,  $p=0,001$ ) та частки імунопозитивних клітин хромограніну А ( $r=+0,45$ ,  $p=0,038$ ).

4. Негативні наслідки захворювання більш поширені у чоловіків, ніж у жінок: частка померлих чоловіків з причини МРЩЗ серед всіх досліджуваних чоловіків є на 13,0% більшою, а частота рецидивів у чоловіків є більшою в 5 разів ( $p>0,05$ ).

5. Вперше встановлено, що виникнення рецидиву МРЩЗ у конкретного пацієнта можна достовірно спрогнозувати на основі комплексної інформації про його рівні експресії кальцитоніном та віментином, а також розмір пухлини за категорією Т. Прогностично несприятливими є низький рівень експресії кальцитоніну, високий рівень експресії віментину та більший розмір пухлини за категорією Т.

6. За результатами обрахунку відношення шансів летальності у пацієнтів із рецидивом у порівнянні до групи пацієнтів без рецидиву із використанням регресії за методом Кокса, встановлено, що пацієнти із рецидивом мають у 10,6 ([ДІ 1,1 - 102,3],  $p = 0,02$ ) раза більші шанси летального випадку.

***Результати досліджень розділу 4 наведено в публікаціях:***

1. Duda O., Boyko N., Slipetskyi R. The role of immunohistochemical markers in predicting recurrence or death in patients with medular thyroid cancer. ProcShevchenkoSciSocMedSci. 2021. Vol. 65, No 2. P. 194-209. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.02.19>

2. Причини смерті у хворих з пухлинами голови та шиї за даними патологоанатомічних розтинів / Галай О.О., Бондаренко С.Г., Дуда О.Р., Друзюк О.В., Карп С.Ю., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в отоларингології»*. Одеса, 14-15 травня 2018 р. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2018. №3-с. С.14-15.

## РОЗДІЛ 5

### ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТА МОДЕЛЬ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА МРЩЗ

#### 5.1 Методика проведення комплексних операцій при МРЩЗ

Згідно з затвердженими наказом МОЗ № 554 (додаток «Протокол надання медичної допомоги хворим на рак щитовидної залози» [179]) чинними схемами стандартного лікування хворих на рак щитоподібної залози, основною операцією при медулярному раку ЩЗ 1-4 стадій без регіонарних метастазів є тиреоїдектомія, з наявними метастазами – тиреоїдектомія + іпсілатеральна або білатеральна радикальна лімфодисекція шиї. Окрім цього документа з наведеною інформацією, на сьогодні в Україні більше немає розроблених офіційних настанов, які б містили чіткий протокол ведення операції при різних варіантах МРЩЗ. Більш детально порядок дій описано в клінічних рекомендаціях Національної загальної онкологічної мережі (NCCN – National Comprehensive Cancer Network), яка є некомерційним альянсом провідних центрів лікування раку в США. Рекомендації NCCN формуються та систематично оновлюються авторитетними організаціями і експертами у різних медичних сферах та містять комплексні актуальні рекомендації щодо питань лікування пацієнтів із різними онкологічними захворюваннями, у тому числі й МРЩЗ. Саме тому ми й використовували ці клінічні рекомендації у своїй роботі.

Обсяг оперативного втручання при медулярному раку щитоподібної залози має вирішальне значення для прогнозу і ймовірності майбутнього рецидиву. Так, відповідно до рекомендацій NCCN v.1.2021, при розмірі первинної пухлини більше 1,0 см повинна виконуватися не лише тиреоїдектомія, а й білатеральна дисекція шиї VI рівня, а за радіологічними чи клінічними показами – ще й іпсілатеральна чи білатеральна модифікована лімфодисекція шиї I – V рівнів. Виконання оперативного втручання вимагає відповідного обладнання та високих технічних навичок у галузі онкохірургії, ендокринної та судинної хірургії, тому може виконуватися лише у спеціалізованих лікарнях.

Водночас інвазія первинної пухлини або метастазів у магістральні судини (сонні та підключичні артерії, підключична вена) чи їх часткове окутування (понад 270°), наявність метастазів у лімфатичних вузлах середостіння нижче VII рівня чи інвазія пухлини у трахею на відстань більше 5-6 см стають протипоказанням до радикального лікування навіть у спеціалізованих центрах. Рішення мультидисциплінарної команди із залученням всіх необхідних спеціалістів є пріоритетним для визначення тактики лікування.

У дослідженні нами було проведено 4 розширені радикальні втручання у пацієнтів із місцево-розповсюдженим та метастатичним медулярним раком щитоподібної залози. У 2 випадках були наявні метастази категорії N1b (I-V рівні ший) разом з ураженням лімфатичних вузлів середостіння. У 2 випадках пухлина поширювалася за межі щитоподібної залози: у 1 випадку у гортань, 1 – у трахею. У 3 пацієнтів був первинно запущений процес (IVa стадія), а у 1 (II стадія) рецидив з інвазією у гортань.

У всіх випадках перед операцією було проведено обстеження із застосуванням КТ ший та органів грудної клітки із контрастуванням, УЗД ший та органів черевної порожнини та визначення рівня кальцитоніну крові.

У 2 пацієнтів, які мали метастази у лімфатичні вузли середостіння, передопераційний рівень кальцитоніну перевищував показник 500 пг/мл (2292 та 1914 пг/мл відповідно), а у пацієнтів із поширенням первинної пухлини на суміжні органи (1 випадок у гортань, 1 випадок у трахею) рівень кальцитоніну не перевищував 2 пг/мл.

За даними методів візуалізації (КТ, УЗД) та клінічної оцінки мультидисциплінарна команда за участю онкохірургів голови та ший, радіологів, хіміотерапевтів, а також судинних і кардіохірургів визначала лікувальну тактику та можливість проведення розширеного оперативного втручання, оскільки за стандартним підходом такі пацієнти не підлягали радикальному лікуванню.

Основними критеріями, що дозволяли провести хірургічне втручання, були відсутність інвазії пухлинного процесу у стінку магістральних судин зони інтересу (загальна сонна артерія, внутрішня сонна артерія, підключична артерія,



плечо-головний стовбур) за даними УЗД та КТ. Водночас футлярне охоплення артеріальної судини на  $270^\circ$  і більше не було абсолютним протипоказом у випадку протяжності до 3 см чи наявної можливості накласти обхідний судинний анастомоз [190].

Пряме поширення первинної пухлини на навколишні органи (стравохід, трахею, гортань), превертебральну фасцію та м'які тканини середостіння також не було абсолютним протипоказом при можливості досягнути чистих країв резекції.

Однак при наявності метастазів у паренхімі легень чи печінці, поширенні пухлини на бронхи чи значному метастатичному ураженні шкіри пацієнти не підлягали радикальному хірургічному лікуванню.

Для участі у розширеному оперативному лікуванні обов'язково залучалися судинні хірурги та кардіохірурги, а саме втручання проводилося під бінокулярним збільшенням у 4 рази за допомогою шолома Carl Zeiss з точковим освітленням (50 000 люкс) та із застосуванням енергетичної платформи Covidien.

Як результат, під час проведеного дослідження нами було опрацьовано та удосконалено тактику проведення хірургічного втручання у складних випадках тяжких форм медулярного раку щитоподібної залози.

Методика проведення оперативного втручання «Стернотомія, тиреоїдектомія з комплексною лімфодисекцією ший і середостіння» включала класичну тиреоїдектомію, іпсилатеральну або білатеральну радикальну або модифіковану лімфодисекцію ший, селективну лімфодисекцію ший VI – VII рівнів та лімфодисекцію переднього верхнього середостіння. При поширенні пухлини або метастатичного вогнища на суміжні тканини або органи тактика вирішувалася індивідуально залежно від конкретної клінічної ситуації.

Операція починалась із U-подібного розрізу шкіри ший, найнижча точка якого містилася на рівні яремної вирізки, а дві найвищі – на рівні під'язикової кістки. Після цього шкірні клапті було відсепаровано у сторони, пересічено по лінії розрізу платизму та мобілізовано шкірний лоскут у каудальному напрямку. Наступним кроком проводилася мобілізація латеральних трикутників ший. Для

цього латеральні шкірні лоскути відсепаровувалися монополярним коагулятором у режимі Vland від платизми до латерального краю V рівня шиї з сторони ураження (рис. 5.1). Поетапно по периметру проводилася мобілізація лімфатичних вузлів I – V рівнів, далі у випадку щільного прилягання метастатичних лімфатичних вузлів до внутрішньої яремної вени (*venae jugulares interna*) або грудинно-ключично-соскоподібного м'язу проводили їх перев'язку та резекцію каудально на рівні нижньої щелепи, проксимально на рівні ключиці.

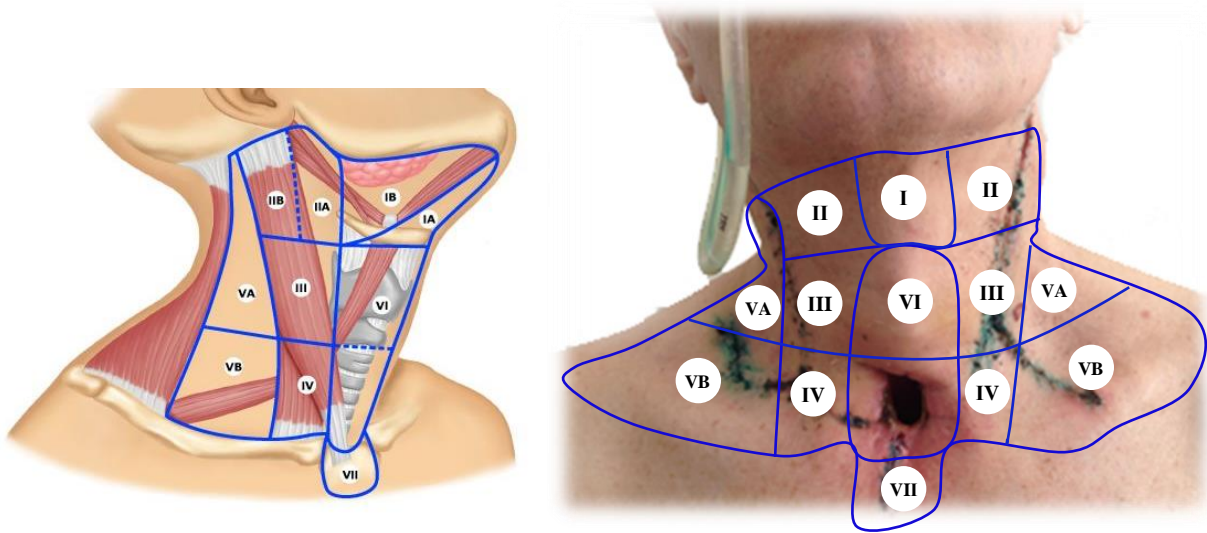


Рисунок 5.1 – Рівні видалених лімфатичних вузлів шиї у пацієнта А. та порівняльне графічне зображення основних анатомічних структур та рівнів шиї  
 IA – підпідборідні; IB – підщелепні; IIA – верхні яремні медіальні; IIB – верхні яремні латеральні; III – середні яремні; IV – нижні яремні; VA – група заднього трикутника; VB – група заднього трикутника; VI – передня компартмент група; VII – верхні медіастинальні

Наступним кроком розводили або пересікали передні м'язи шиї та екстрафасціально виділяли та видаляли щитоподібну залозу з пухлиною, перев'язували та пересікали нижні та верхні щитоподібні судини (*arteria thyroidea inferior et superior, vena thyroidea inferior et superior, arteria ima*). Критичними моментами на цьому етапі були візуалізація та збереження параштитоподібних залоз та поворотних гортанних нервів (*nervus recurrens*) з обох сторін шиї. За допомогою осциляційної пили проводилася типова стернотомія. Далі проводилася гемостатична біполярна коагуляція тіла, грудинні

краї рани розводилися ретрактором для грудини DeVakey. Після візуалізації основних магістральних судин середостіння напівгострим шляхом проводилась лімфодисекція VI – VII рівня, а за потреби клітковини переднього верхнього та переднього нижнього середостіння, а також підключичного та надключичного просторів шиї (рис. 5.2). Під час операції дотримувався принцип en bloc видалення та поетапного переривання шляхів лімфовідтоку пухлини.

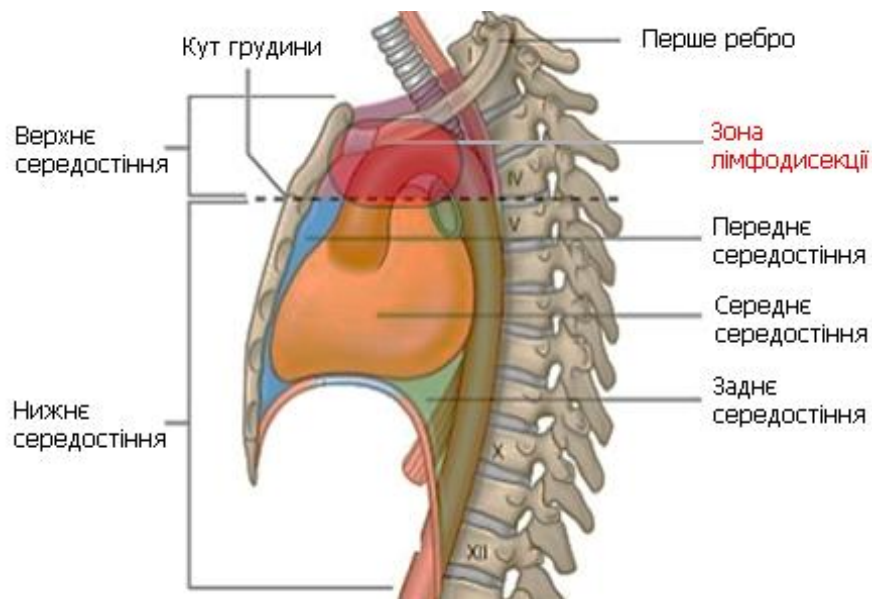


Рисунок 5.2 – Локалізація зони лімфодисекції, яка підлягала дисекції під час розширених оперативних втручань у відповідності до рівнів середостіння

Часто у зв'язку із щільним приляганням пухлини до трахеї на рівні I – II кільця проводилось гоління трахеї. У випадку поширення пухлини на суміжні органи проводилася їх резекція або видалення (напр., ларингектомія, резекція кілець трахеї, резекція стравоходу з пластикою). При футлярному охопленні магістральної судини судинні хірурги проводили поетапне її звільнення від пухлинних мас, при необхідності разом з адвентицією судини. У випадку виникнення дефекту стінки артерії проводилося її ушивання, реімплантація кінець-у-кінець, шунтування кінець-у-бік або протезування аутовеною. В процесі операції контролювався гемостаз та, за потреби, проводилась зупинка кровотечі. Завершенням операції було накладення швів рани, обов'язково формували 2 або 3 активні дренажі (ділянка лімфодисекції шиї, проекція ложа

щитоподібної залози та ділянка середостіння) та закривали всю поверхню асептичною пов'язкою.

Проведення розширеного доступу до ділянки середостіння та ключиці з одночасною мобілізацією та візуалізацією структур шиї та ділянки щитоподібної залози дозволило забезпечити радикальність оперативного втручання, повноту лімфодисекції усіх залучених лімфатичних колекторів та зберегти критично важливі анатомічні структури [190].

Для кращого розуміння наведемо два приклади проведення даної операції пацієнтам із МРЩЗ.

**Приклад 1.** Пацієнтка Г., 45 років, хворіє 4 роки, до операції поставлено діагноз «Рак щитоподібної залози, метастази у ЛВ з обох сторін шиї та середостіння T4N1bM0, IV стадія». Кальцитонін до операції становив 2292 пг/мл.

За результатами комп'ютерної томографії шиї та органів грудної клітки (ОГК) було виявлено у проекції лівої частки ЩЗ пухлинний утвір 63x61 мм (у поперечному розмірі) та 76 мм (вертикально) з пролабуванням у верхнє середостіння. Також виявлено паратрахеально у верхніх відділах групу патологічних ЛВ 19x12 мм, позаду лівої яремної вени 34x30 мм, 13x12 мм. Органи грудної клітки без особливостей (рис. 5.3).

Також пацієнтці проводили доопераційне УЗД шиї, яке показало у проекції лівої частки ЩЗ пухлинний утвір 68x50 мм. У проксимальній частині загальна сонна артерія проходила у товщі даного утвору без ознак інвазії у стінку судини. Яремна вена повністю компресована, прохідна. Надключично та по ходу судинного пучка візуалізуються множинні змінні ЛВ 10-25 мм, паратрахеально 1 ЛВ до 17 мм. Права частка ЩЗ без особливостей.

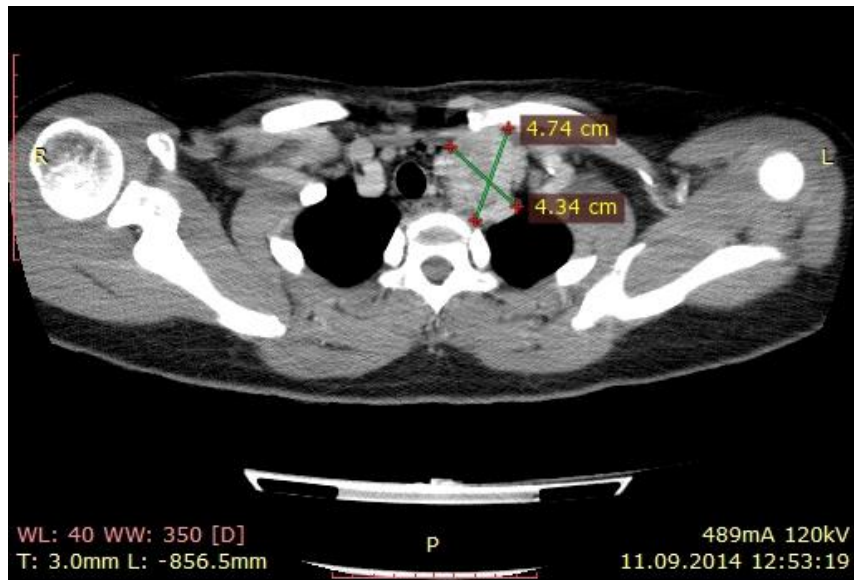


Рисунок 5.3 – Візуалізація МРЩЗ за даними КТ у пацієнтки Г., 45 років. Зріз пухлини на рівні початку переднього верхнього середостіння

Після проведеної діагностики було прийнято рішення про проведення операції «Стернотомія, тиреоїдектомія, комплексна лімфодисекція ший». Далі на рис. 5.4 представлено схематичний обсяг операції, на рис. 5.5 – фото етапів проведеної операції та на рис. 5.6 – зображення макропрепаратів, отриманих під час хірургічного втручання.

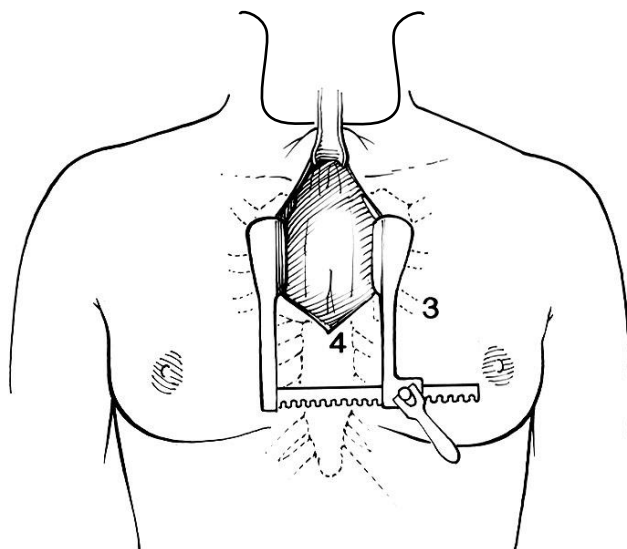


Рисунок 5.4 –Зображення етапів операції «Стернотомія, тиреоїдектомія, комплексна лімфодисекція ший» – комбінована лінія розрізу грудини та розведення грудини за допомогою ретрактора DeVakey з поширенням розрізу на шию з обох сторін (операційний вигляд та схематичне зображення)



Рисунок 5.5 – Етапи проведення операції «Стернотомія, тиреоїдектомія, комплексна лімфодисекція ший» пацієнтці Г., 45 років. Вигляд рани після проведення лімфодисекції ший та середостіння



Рисунок 5.6 – Макропрепарат, отриманий під час операції пацієнтці Г., 45 років. Первинна пухлина та виокремлені з препарату групи лімфатичних вузлів ший

**Приклад 2.** Пацієнту О., 30 років, хворіє 1 рік, поставлено діагноз «Са щитоподібної залози, метастази у ЛВ шії з обох сторін та середостіння рТ4арN1bM0, IV ст., II кл.гр.». Кальцитонін до операції становив 1914 пг/мл, кальцитонін через 3 місяці після операції – 20,9 пг/мл.

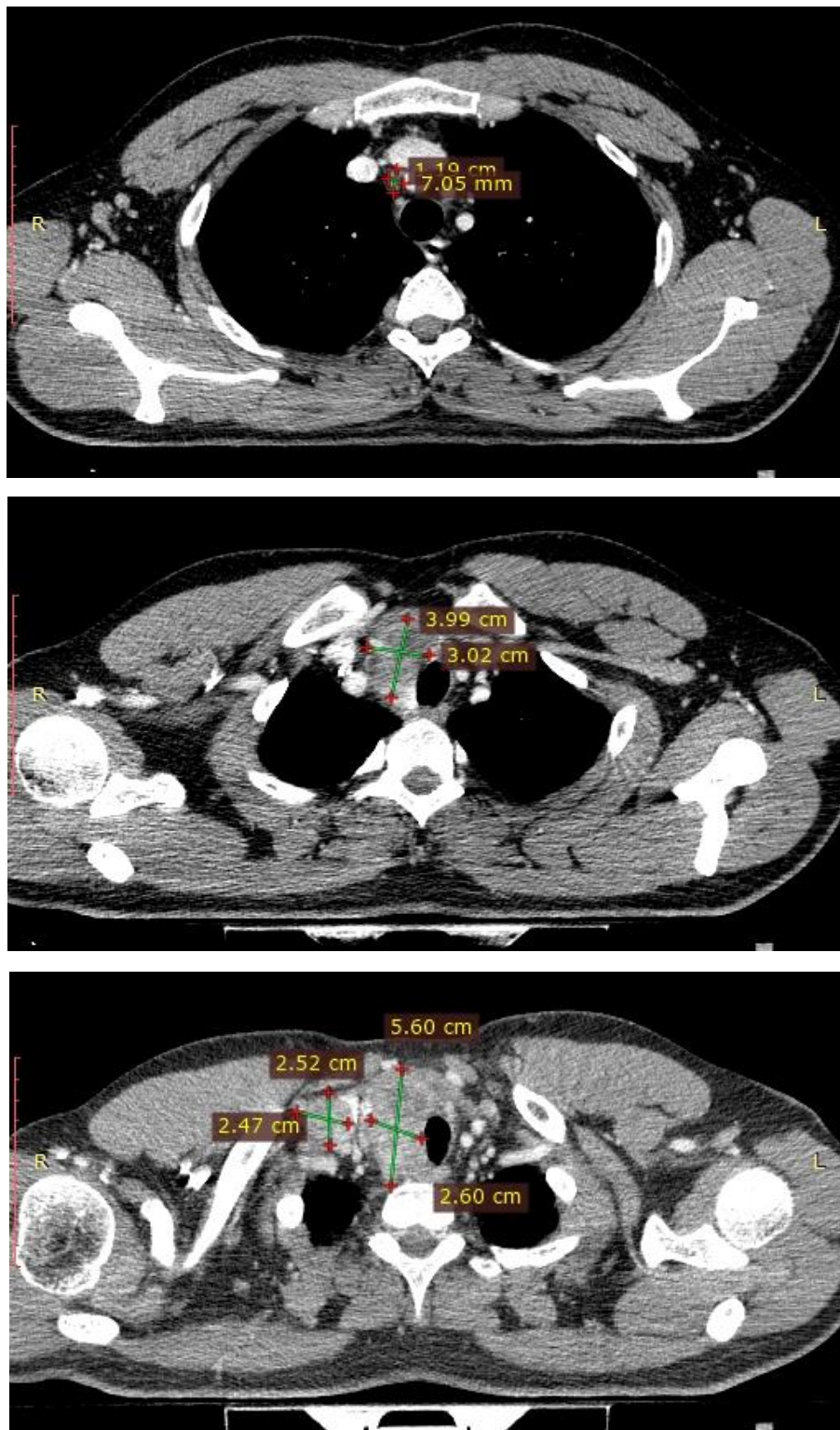


Рисунок 5.7 – Зображення ЛВ та первинної пухлини за даними КТ діагностики пацієнта О., 30 років

Пацієнту проводили КТ шиї та ОГК, яке показало у правій долі ЩЗ пухлинний конгломерат 50x26x56 мм, який поширюється за грудинно до рівня верхнього краю рукоятки грудини (рис. 5.7). Ліва частка ЩЗ без особливостей. Лівий яремний ЛВ 5 мм. Правий яремний ЛВ 27x25 мм, V-подібно охоплює вену. Правий каротидний вузол 22x20 мм, V-подібно охоплює вену. Паратрахеальний ЛВ справа 12 мм. Медіастинальні ЛВ праворуч дуги аорти 10 мм, субаортально 15 мм, паратрахеально 11-14 мм, біфуркаційний 11 мм. ОГК без особливостей.

За даними УЗД шиї у пацієнта в проекції правої долі ЩЗ з поширенням за грудинно виявлено крупний тканинний утвір 65x50 мм. Утвір прилягає до загальної сонної артерії, у проксимальному сегменті утвір практично окутує судину на 230° та прилягає до плече-головного стовбура, без ознак інвазії у стінку судини. Справа на рівні нижньої половини шиї латеральніше судинного пучка діагностовано патологічні ЛВ 25x25 та 20x20 мм, які частково компресують яремну вену. Поряд є структурно змінені ЛВ 17x8 мм та 7-9 мм в діаметрі. Зліва надключично та паратрахеально множинні патологічні ЛВ 6-10 мм. Пацієнту була проведена операція «Стернотомія, тиреоїдектомія, комплексна лімфодисекція шиї, резекція трахеї» (рис. 5.8, 5.9).

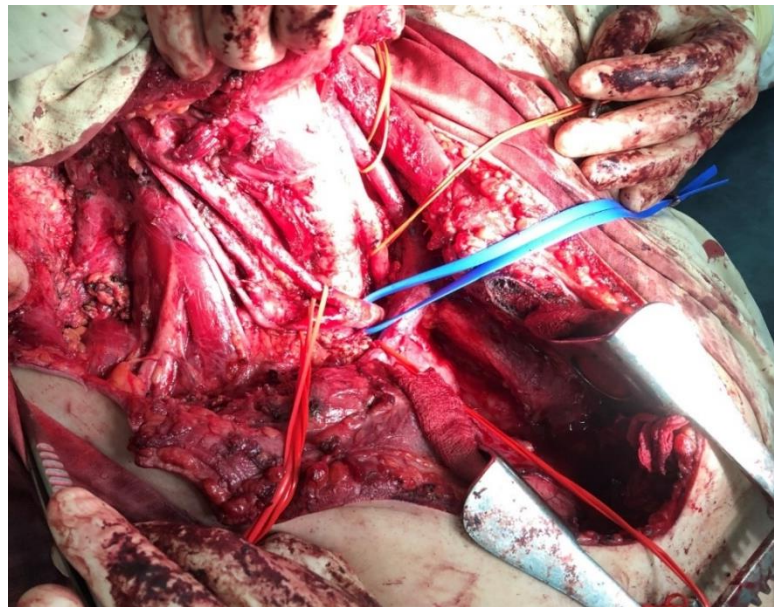


Рисунок 5.8 – Операція «Стернотомія, тиреоїдектомія, комплексна лімфодисекція шиї, резекція трахеї» пацієнту О., 30 років. Мобілізовано та марковано основні магістральні судини шиї та середостіння



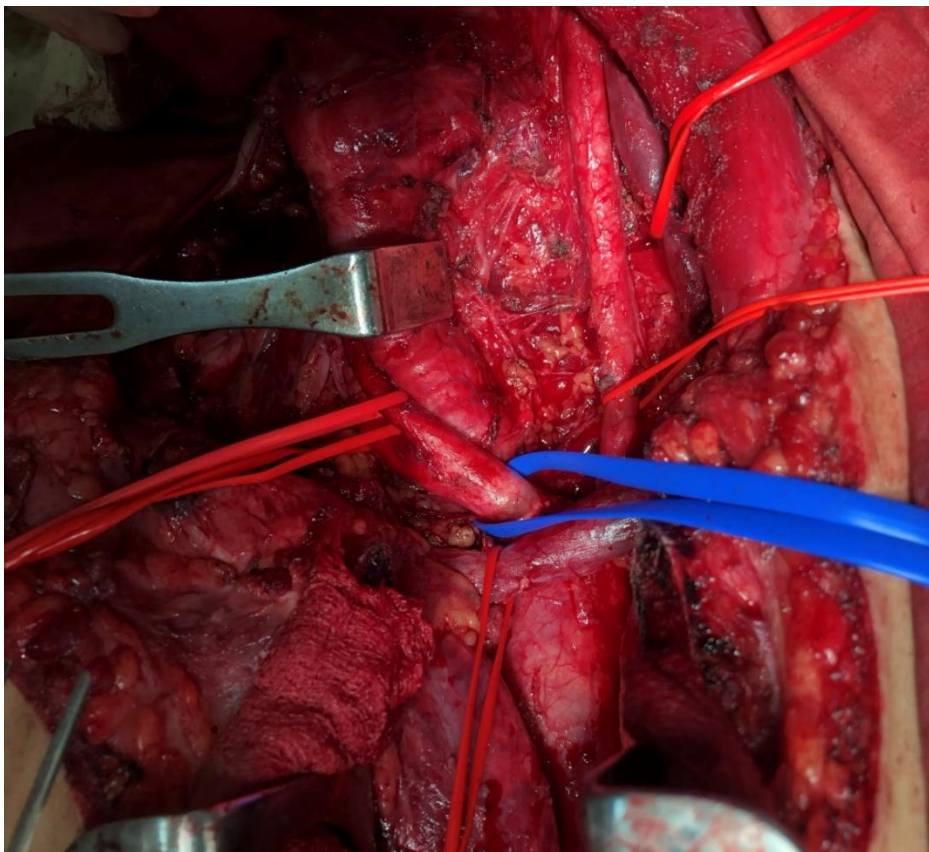


Рисунок 5.9 – Операція «Стернотомія, тиреоїдектомія, комплексна лімфодисекція шії, резекція трахеї» пацієнту О., 30 років. Етап візуалізації поворотного гортанного нерва зліва

На рис. 5.10 зображено макропрепарати ураженої ЩЗ та ЛВ, відібрані під час операції.

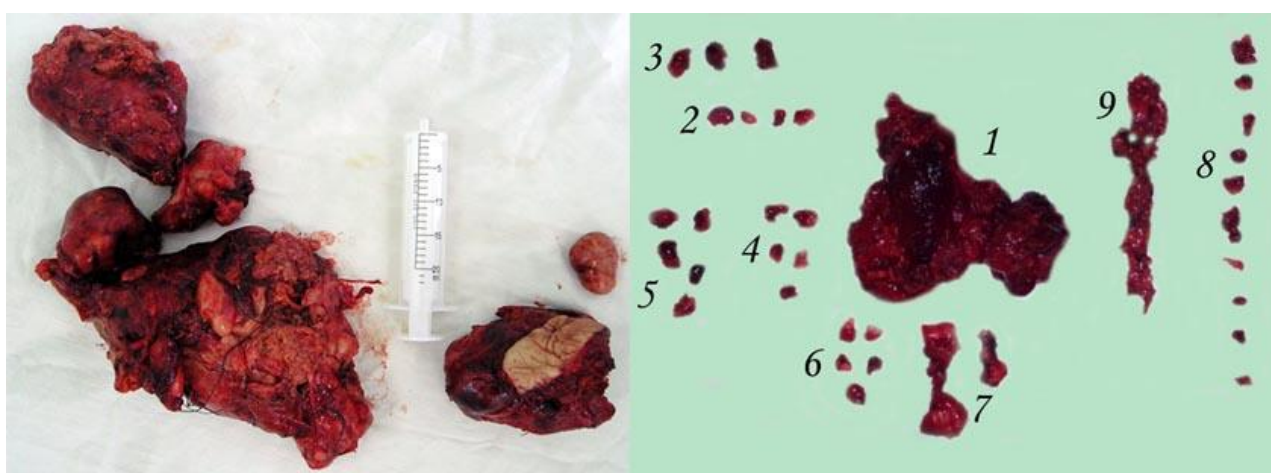


Рисунок 5.10 – Макропрепарат, отриманий під час операції пацієнту О., 30 років.

Макропис гістологічного макропрепарату від пацієнта О.:

№1 – щитоподібна залоза з пухлиною правої долі 65x50 мм

- №2 – 4 ЛВ 0,5-0,9 см II рівень справа  
№3 – 3 ЛВ 0,7-1,1 см I рівень справа  
№4 – 5 ЛВ 0,4-0,6 см IV рівень справа  
№5 – 5 ЛВ 0,5-1,0 см V рівень справа  
№6 – 5 ЛВ 0,5-0,9 см VI-VII рівень справа  
№7 – 3 ЛВ 1,0-1,3 см VI-VII рівень зліва  
№8 – 11 ЛВ 0,3-1,1 см III-V рівень зліва  
№9 - 4 ЛВ 0,3-0,5 см II рівень зліва

На рис. 5.11 представлено фото пацієнта О. через 18 місяців після проведеної операції.



Рисунок 5.11 – Фото місця операції у пацієнта О. через 18 місяців після хірургічного втручання. Даних про рецидив захворювання немає.

За даними спостереження, у 4 пацієнтів 2-річна виживаність становила 100%, один пацієнт помер через 28 місяців після операції внаслідок

метастатичного прогресування захворювання у легені, 3 пацієнти станом на завершення нашого дослідження були живими. Порівнюючи дані літератури, де середня тривалість життя пацієнтів після прогресування медулярного раку становить 6-8 місяців, можна вважати, що для пацієнтів із важкою формою медулярного раку з метастазами розширені та комбіновані операції є єдиним шансом на радикальне лікування за умови роботи мультидисциплінарної команди та кваліфікованих хірургів голови та шиї.

## 5.2 Модель ведення хворих на МРЩЗ

Головна мета будь-якого лікування хворих – ліквідувати захворювання або принаймні попередити виникнення рецидиву. При МРЩЗ основним методом лікування є операція, успіх якої значною мірою залежить від правильно поставленого діагнозу. Саме тому доопераційна діагностика є важливим компонентом комплексного ведення хворих із МРЩЗ.

Класично, згідно з наказом МОЗ №554 [179], діагностичні дослідження пацієнтів, у яких підозрюють МРЩЗ, починаються з фізикального обстеження щитоподібної залози та шиї і проведення лабораторних аналізів (загальний та біохімічний аналіз крові, аналіз сечі) (рис. 5.12). Обов'язковим також є рентгенографія органів грудної клітки та електрокардіографія. Далі проводять ультразвукове обстеження щитоподібної залози та лімфатичних вузлів шиї, під час якої рекомендованим є проведення пункційної біопсії новоутворень з цитологічним дослідженням. При підозрі на медулярний рак щитоподібної залози обов'язковим є визначення в сироватці крові рівня кальцитоніну та іонізованого кальцію, а також рекомендовано, згідно з наказом МОЗ № 554 [179], провести генетичне тестування для виявлення сімейного раку або синдрому множинної ендокринної неоплазії (MEN II). За показами також показано проведення комп'ютерної томографії шиї та середостіння, непрямой ларингоскопії, бронхоскопії, езофагоскопії.

Етапи	Обов'язкова діагностика	Результат / Діагноз	Лікувально-діагностична тактика		
До операції	Фізикальне обстеження ЩЗ і шиї				
	Лабораторні дослідження: ЗАК, ЗАС, кальцій				
	Кальцитонін	>500 пг/мл	КТ органів грудної та черевної порожнини з контрастуванням, й також провести КТ або МРТ печінки		
	УЗД ЩЗ та бокових і центральної ділянок шиї	регіонарні метастази			
Обстеження на мутації RET-протоонкогену	МЕН 2А	Скринінг феохромоцитоми, консультація генетика			
Операція (з відбором матеріалу на імуногістохімічне дослідження)	Розмір пухлини в діаметрі та унілатеральне ураження ЩЗ	до 1 см (Т1)	Тотальна тиреоїдектомія Можлива за показами додатково білатеральна центральна дисекція шиї (VI рівень)		
	Розмір пухлини в діаметрі або білатеральне ураження ЩЗ	більше 1 см (Т2)	Тотальна тиреоїдектомія з білатеральною центральною дисекцією шиї (VI рівень)		
	Розмір пухлини в діаметрі	більше 3 см (Т3-4)	Тотальна тиреоїдектомія з профілактичною іпсілатеральною модифікованою дисекцією шиї		
	Наявність регіонарних метастазів	Т2-4 N1	Тотальна тиреоїдектомія з терапевтичною бі- чи іпсілатеральною модифікованою дисекцією в суміжній центральній ділянці шиї та, за потреби, лімфодисекцією частини середостіння		
Після операції через 2-3 місяці	Дослідження кальцитоніну в сироватці крові	до 10 пг/мл	Подальше динамічне спостереження з дослідженням кальцитоніну тричі на рік першого року, двічі на рік другого року і далі один раз на рік		
	Результати імуногістохімічного дослідження	Прогнозування ризику виникнення рецидиву МРЩЗ у конкретного пацієнта за допомогою рівнянь логістичної регресії (розділ 4) – Для пацієнтів високого ризику контроль рівня кальцитоніну проводити через 3, 6, 12, 15, 18, 24 місяці, а надалі двічі на рік – Для пацієнтів високого ризику контроль за локорегіонарним статусом захворювання проводити через 3, 6, 12, 15, 18, 24 місяці за допомогою УЗД (за необхідності КТ), а надалі двічі на рік			
	Дослідження кальцитоніну в сироватці крові	більше 10 пг/мл	УЗД шиї	Немає рецидиву	Контроль рівня кальцитоніну тричі на рік протягом першого року після операції, а надалі двічі на рік
				Рецидив операбельний	Повторна операція з резекцією виявленої пухлини
				Рецидив неоперабельний	Хімотерапія та / або променева терапія (питання вирішує мультидисциплінарна команда лікарів)
	Дослідження кальцитоніну в сироватці крові	більше 150 пг/мл	УЗД шиї КТ або МРТ із контрастним підсиленням ділянки шиї, грудної клітки, черевної порожнини (з акцентом на печінку)	Немає рецидиву	Контроль рівня кальцитоніну тричі на рік протягом першого року після операції, а надалі двічі на рік
Рецидив операбельний				Повторна операція з резекцією виявленої пухлини	
Рецидив неоперабельний				Хімотерапія та / або променева терапія (питання вирішує мультидисциплінарна команда лікарів)	

Рисунок 5.12 – Модель ведення хворих на МРЩЗ

На нашу думку, при діагностиці важливим є проводити не просто УЗД ЩЗ та лімфатичних вузлів шиї, а комплексне УЗД із захопленням повністю бокових і центральної ділянок шиї з метою виявлення регіонарних метастазів та оцінки рухомості голосових зв'язок (рис. 5.12).

При виявленні регіонарних метастазів або при високому рівні ( $> 400$  пг/мл) кальцитоніну ми вважаємо доречним проведення не просто КТ шиї та середостіння, як рекомендує наказ МОЗ № 544 [179], а розглянути можливість здійснення КТ органів грудної та черевної порожнини з контрастуванням, а також провести КТ або МРТ печінки, як рекомендує NCCN.

Ці діагностичні процедури дозволять повною мірою мати всю інформацію про стан пацієнта перед операцією та вирішити питання про вид та оптимальний обсяг хірургічного втручання.

Згідно з офіційними протоколами лікування в Україні [179], при медулярному раку I стадії T1N0M0 рекомендовано проводити гемітиреоїдектомію та в подальшому променевою терапію, а при II-IV стадіях T2-4N0-1M0-1 – тиреоїдектомію або тиреоїректомію + фасціальну-футлярну шийну дисекцію чи операцію Крайля також з подальшою променевою терапією. Водночас за клінічними рекомендаціями NCCN пропонується більш радикальне хірургічне втручання при будь-якій стадії МРЩЗ: тотальна тиреоїдектомія, до якої додаються додаткові обсяги видалення уражених тканин залежно від діагнозу, що співзвучне з результатами наших досліджень (розділ 5.1). Зокрема, при пухлині менше 1,0 см в діаметрі та унілатерального ураження ЩЗ необхідно проводити тотальну тиреоїдектомію і за потреби дисекцію шиї VI рівня (передня компартмент група ЛВ). Якщо пухлина має розмір більше 1,0 см в діаметрі або є наявним білатеральне ураження ЩЗ, то проводиться тотальна тиреоїдектомія з білатеральною центральною дисекцією шийних ЛВ VI рівня, а при клінічному та радіологічному підтвердженні хвороби – терапевтична іпсілатеральна або білатеральна модифікована дисекція шийних ЛВ II-V рівнів. При великих пухлинах (Т3-4) рекомендованим є проведення профілактичної іпсілатеральної модифікованої дисекції шиї, а при регіонарних метастазах – у суміжній

центральної ділянці шиї. На нашу думку, що збігається з даними NCCN, післяопераційну променевою терапію слід розглядати лише в випадках неповного видалення пухлини, коли більший обсяг хірургічної резекції є неможливим або при значному екстратиреоїдному поширенні (T4a або T4b) з позитивними краями пухлини ШЦЗ після резекції.

Одним із вагомих етапів ведення пацієнтів з МРЩЗ є комплексне динамічне спостереження у післяопераційному періоді, яке буде залежати від результатів імуногістохімічного дослідження операційного матеріалу пухлини (прогностично несприятливими для розвитку рецидивів є низький рівень експресії кальцитоніну, високий рівень експресії віментину, розділ 4) та включає своєчасні необхідні діагностично-лікувальні процедури, що дозволить попередити рецидив захворювання на МРЩЗ та подовжити тривалість життя пацієнта.

Чинне законодавство України [179] з питань динамічного спостереження за пацієнтами з МРЩЗ рекомендує «обов'язкові огляди кожні 3-4 місяці протягом першого року, на 2-ий рік – 1 раз на 6 місяців, в послідуєчому – 1 раз на рік». Обсяг обстежень вказується тільки в загальному: фізикальне обстеження, ультразвукове дослідження, рентгенографія грудної порожнини, виявлення маркерів раку щитовидної залози: кальцитоніну, без чітких інструкцій етапності, обсягу та порядку дій при цих обстеженнях.

Враховуючи клінічні рекомендації NCCN та наш досвід ведення таких пацієнтів протягом досліджуваного 10-річного періоду, пропонуємо перше дослідження пацієнтам із МРЩЗ провести через 2-3 місяці після операції, і ключовим методом обстеження вважати визначення рівня кальцитоніну в сироватці крові. Якщо рівень Кт буде в межах норми і загальний стан пацієнта задовільний, то продовжувати спостереження за пацієнтом без додаткових обстежень (лише кальцитонін) із кратністю, запропонованою наказом МОЗ України №554: тричі на рік першого року, двічі на рік другого року і далі раз на рік, за умови, що рівень кальцитоніну буде зберігатись в межах норми. Таким

пацієнтам додаткові обстеження, зокрема УЗД ший, пропонуємо проводити лише раз на рік.

У випадку, коли рівень сироваткового кальцитоніну через 2-3 місяці після операції перевищить індиферентні значення, вважаємо обов'язковим провести УЗД ший, а якщо рівень Кт буде більшим 150 пг/мл, то ще додатково зробити КТ або МРТ із контрастним підсиленням ділянки ший, грудної клітки, черевної порожнини, з посиленою увагою до стану печінки з метою виявлення віддалених метастазів. При відсутності ознак рецидиву МРЩЗ продовжити динамічне спостереження за такими пацієнтами і контролем рівня кальцитоніну тричі на рік протягом першого року після операції, а надалі двічі на рік. У подальшому, якщо рівень КТ при будь-якому з контрольних обстежень подвоється, то необхідно буде провести додаткові методи обстеження, наведені вище, а якщо буде в межах попередніх значень, то інші методи дослідження проводити не потрібно.

При діагностиці рецидиву захворювання на МРЩЗ найкращим методом лікування є повторна операція з резекцією виявленої пухлини. У нерезектабельних випадках пацієнтам призначають хіміотерапію (вандетаніб, кабозантініб чи інші препарати) або при локальних вогнищах – променевою терапією. Питання подальшого лікування у таких випадках вирішує мультидисциплінарна команда зі залученням всіх необхідних спеціалістів.

## **Висновки до розділу 5**

1. У роботі опрацьована та удосконалена методика проведення складного оперативного втручання «Стернотомія, тиреоїдектомія з комплексною лімфодисекцією ший і середостіння», яка включала класичну тиреоїдектомію, іпсилатеральну або білатеральну радикальну або модифіковану лімфодисекцію ший, селективну лімфодисекцію ший VI-VII рівнів та лімфодисекцію переднього верхнього середостіння. Впроваджено етапність виконання оперативного втручання, яке забезпечує не лише видалення препарату за принципом en bloc з ділянки середостіння та ший, а дотримання правил етапності переривання лімфівідтоку від пухлини у цих ділянках.

2. У пацієнтів із запущеним медулярним раком розширені та комбіновані операції є єдиним шансом на радикальне лікування за умови роботи мультидисциплінарної команди та кваліфікованих хірургів голови та шиї.

3. КТ та УЗД є одними із найважливіших методів доопераційної діагностики, які дозволяють оцінити інструментально резектабельність процесу.

4. Використання новітніх технологій, таких як шолом з бінокюляром та точковим освітлювачем, енергетична платформа, дають змогу проводити надскладні точні операції пацієнтам, що збільшує їхні шанси на життя.

5. Під час хірургічного втручання необхідним є правильний забір та детальна підготовка макропрепаратів, відібраних від хворих із МРЩЗ, що дозволить провести якісну гістологічну оцінку та правильно оцінити прогноз для пацієнта.

6. Сформована модель ведення пацієнтів із МРЩЗ дозволить зменшити частоту виникнення рецидивів захворювання або при виникненні – своєчасне їх лікування та подовжить життя хворим на МРЩЗ.

***Результати досліджень розділу 5 наведено в публікаціях:***

1. Хірургічне лікування хворих на рак щитоподібної залози (стан проблеми). Ю. М. Стернюк, В. С. Процик, О. О. Галай, О. Р. Дуда. *Клиническая онкология*. 2013. №2 (10) С. 92-97. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/8547/xirurgichne-likuvannya-xvorix-na-rak-shhitopodibnoi-zalozii-stan-problemi>

2. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р. Розширені та комбіновані операції при медулярному раку щитоподібної залози. *Матеріали XVII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства*. Полтава, 14-16 листопада 2019 р. С. 167-168.

3. Зміни у клінічних підходах при раку щитоподібної залози згідно рекомендацій NCCN та АТА / Дуда О.Р., Бойко Н.І., Сліпецький Р.Р., Галай О.О. *Матеріали НПК «Сучасна онкологія в еру скринінгових програм»*. Львів, 17-19 квітня 2018 р. С. 6-7.



4. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. Перспективи хірургії в лікуванні повторних рецидивів медулярного раку щитоподібної залози. *Матеріали всеукраїнської НПК з міжнародною участю, присвяченої 40-річчю кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького та 70-річчю Львівського обласного державного ендокринологічного центру «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»*. Львів, 31 травня-2 червня 2018 р. С. 23-24.

5. Atyпова metoda rekonstrukcji stomii u pacjentów po radykalnym leczeniu raka krtani i gardła / Duda O., Slipetskyu R., Halay O., Bondarenko S., Druzyuk O., Sendeha I., Ludchak V., Karp S. *Materialy II Ogólnopolskiej Konferencji „Innowacje w otolaryngologii: wyzwania-możliwości-perspektywy”*, Kołobrzeg, 2017. *Nowa Audiofonologia*. 2017. T. 6, №3. P. 39-40. URL: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/380069.pdf>

6. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р. Реконструктивно-реабілітаційні оперативні втручання у пацієнтів після радикального лікування раку гортані та глотки. *Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України*. Київ, 26–28 травня 2016 р. *Укр. радіол. журн.* 2016. Спец. вип. 1. С. 22-23.

7. Способ реконструкции oro- и фарингостома даптированным к ишемии Филатовским лоскутом / Карп С.Ю., Галай О.О., Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р. *Хирургия. Восточная Европа*. 2018. т. 7, вип. 1. С. 133-140. URL: [https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group\\_id=item\\_11&article\\_id=line\\_0](https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group_id=item_11&article_id=line_0)

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Медулярний рак щитоподібної залози відомий ще з початку ХХ століття, коли в 1906 році вчений Jaquet A. J. [139] вперше описав його. Це захворювання доволі часто діагностується на пізніх стадіях з причини слабо вираженої симптоматики, оскільки його основними клінічними проявами є наявність щільного вузлового утворення в щитоподібній залозі, яке не завжди пропальповується, та/або збільшені лімфатичні вузли ший. Тільки на пізніх стадіях при значному розростанні пухлини чи наявності метастазів з'являються зміни голосу (охриплість), діарея та інші диспепсичні розлади. Медулярний рак має високу біологічну агресивність і тому часто на момент первинного звернення хворого до спеціалізованого центру мають місце локорегіонарні метастази [32, 67, 96, 132, 168, 173]. У зв'язку з цим пацієнтам необхідне своєчасне і адекватне лікування, з-поміж основних методів якого хірургічна операція визнана єдиним найбільш ефективним методом лікування МРЩЗ.

Важливим є визначення оптимального обсягу хірургічного втручання, який буде необхідний для отримання ефективного результату. Стандартною хірургічною операцією є тотальна тиреоїдектомія з дисекцією центрального колектору лімфатичних вузлів ший, проте це втручання може призвести до небажаних наслідків, тому виконується лише за абсолютними показами [92, 129]. Міжнародні онкологічні організації, такі як АТА (Американська тиреоїдна асоціація) та Британська тиреоїдна асоціація, рекомендують проведення центральної дисекції ший [59, 127], NCCN (Національна загальна онкологічна мережа) – тотальну тиреоїдектомію з центральною дисекцією за наявності пухлин більше 1 см або при мультифокальній двобічній локалізації пухлин [150, 168]. Проте, незважаючи на ефективність таких операцій, вони вважаються дуже небезпечними, оскільки можуть призводити до гіпопаратиреозу та навіть ушкодження поворотного гортанного нерву [116, 127, 150]. Тому їх виконують

лише у разі доведеної абсолютної необхідності, яка визначається передопераційною діагностикою.

За рекомендаціями АТА всім пацієнтам з підозрою на МРЦЗ перед операцією необхідно провести УЗД [127], проте слід враховувати можливі хибні результати діагностики, які пов'язані з недосконалістю самої апаратури або досвідом спеціаліста, що може призвести до неадекватного хірургічного втручання і, в подальшому, до ускладнень чи рецидиву [112, 113, 117]. Саме тому для більш точного визначення обсягу операції використовують інші візуалізаційні методи дослідження (комп'ютерну томографію, МРТ), а також пункційну біопсію (ТАПБ) та лабораторну діагностику, зокрема визначають передопераційний рівень кальцитоніну в сироватці крові [91, 104, 109, 124, 130].

За Протоколом надання медичної допомоги хворим на рак щитоподібної залози згідно чинного законодавства України [179] рекомендують визначати рівень кальцитоніну в сироватці крові до операції, оскільки він є біомаркером МРЦЗ. Проте навіть на сьогодні не існує єдиної думки щодо якісної ефективності застосування даного біомаркера та його еталонного передопераційного рівня. Так, одні автори вказують, що ризиком іпсілатерального метастазування є рівень кальцитоніну більше 200 пг/мл, інші – більше 400 пг/мл [91, 104, 108, 117, 124, 167].

Таким чином, існує необхідність використання інших додаткових предикторів метастазування, що дозволить визначити раціональні обсяги хірургічного втручання і тим самим попередити виникнення рецидивів та подовжити життя пацієнтів.

Все це обумовило мету нашого дослідження – покращення віддалених результатів хірургічного лікування хворих на МРЦЗ шляхом прогнозування рецидивного перебігу, удосконалення методів ранньої діагностики його рецидивів, опрацювання діагностичної та лікувальної тактики, вибору об'єму і техніки проведення хірургічного лікування. Для реалізації цієї мети нами було вивчено частоту і причини рецидивів МРЦЗ у пацієнтів Львівської області; досліджено залежність рецидування від віку, статі, об'єму виконаних операцій,

наявності супутніх захворювань; вивчено показники пухлинних маркерів МРЩЗ кальцитоніну, хромограніну А, віментину та маркеру проліферації Ki-67 і можливість їх використання для прогнозування розвитку рецидивів і їх ранньої діагностики; оптимізовано хірургічну тактику та хірургічне лікування хворих на рецидивний МРЩЗ; розпрацьовано методологію ведення хворих на МРЩЗ в післяопераційному періоді, спрямовану на ранню діагностику рецидивів.

Для вирішення поставлених завдань був розроблений спеціальний протокол дослідження, який включав обов'язкові клініко-лабораторні методи обстеження для пацієнтів із МРЩЗ [179], а саме: фізикального обстеження; ультразвукового обстеження щитоподібної залози та центральних і бічних відділів лімфатичних вузлів ший; лабораторних досліджень: проведення загального та біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, визначення рівня гормонів щитоподібної залози і тиреотропного гормону в сироватці крові та антитіл до тиреоглобуліну, визначення рівня кальцитоніну та кальцію. Також нами додатково було проведено комплексне патоморфологічне дослідження післяопераційного матеріалу за гістологічними та імуногістохімічними методиками. Гістологічний метод мав важливе значення для визначення тактики подальшого лікування МРЩЗ, оскільки дозволяв встановити злоякісний характер пухлини та ризик рецидиву. Імуногістохімічний метод використовувався для підтвердження діагнозу та для прогнозування перебігу МРЩЗ, оскільки зіставлення результатів експресії різних маркерів (кальцитоніну, хромограніну А, Ki-67 та віментину) дозволило досить точно передбачити поведінку пухлини, ступінь її агресії та допомогло визначити адекватну терапію.

Робота проводилась у п'ять етапів. Перша частина була присвячена вивченню світового досвіду щодо проблеми медулярного раку щитоподібної залози та його рецидивів. Пошук здійснювався в загальнодоступних релевантних інформаційних джерелах української та зарубіжної наукової літератури, опублікованих за останні 10 років, які висвітлювали особливості перебігу цього захворювання, нові методи діагностики та оптимізації лікування й профілактики

рецидивів. На другому етапі роботи був розроблений методологічний інструментарій, визначені напрями дослідження, сформовано мету і завдання, окреслено обсяг та методи наукової роботи: бібліосемантичні, епідеміологічні, клінічні, інструментальні, лабораторні, гістологічні, імуногістохімічні, концептуального моделювання, статистичні. Третій етап дослідження передбачав аналіз частоти рецидування та клінічних особливостей МРЩЗ у пацієнтів Львівської області за період 2010 – 2020 років за даними Національного канцер-реєстру України та медичних карт стаціонарного хворого (ф. № 003/о), відібраних із архівів закладів охорони здоров'я (ЛДОРЛДЦ, ЛОКЛ та Львівської клінічної лікарні на залізничному транспорті). За цими отриманими даними у дослідження було включено 52 хворих із підтвердженим діагнозом МРЩЗ (середній вік  $55,2 \pm 15,1$  років, 17 чоловіків та 35 жінок), з яких практично кожний шостий (17,3%) мав рецидив, а 15,4% померло. Наступним кроком було проведення проспективного 10-тирічного (120 місяців) дослідження, в якому брали участь 25 пацієнтів, що проходили лікування з приводу МРЩЗ у ЛДОРЛДЦ та ЛОКЛ. Пацієнтам проводили забір матеріалу для гістологічних та імуногістохімічних досліджень з використанням моноклональних антитіл онкомаркерів кальцитоніну, хромограніну А, віментину та Ki-67. На п'ятому етапі роботи здійснювали дослідження удосконалених інноваційних схем діагностики та лікування, що сприяло підвищенню якості операційних втручань, розпрацьовували уніфіковане динамічне спостереження за пацієнтами на МРЩЗ у післяопераційному періоді. Завершенням дисертаційної праці стало створення Моделі ведення хворих на МРЩЗ, що дозволить попередити або зменшити кількість рецидивів та покращити якість життя хворих із МРЩЗ.

Аналіз результатів даного дослідження показав, що протягом останніх 10 років спостерігається тенденція до зниження захворюваності на МРЩЗ у Львівській області, але з 2016 року (останні 5 років) відмічено зростання частки більш агресивних форм МРЩЗ, у більшості 3-4 стадії. Ця тенденція в цілому співзвучна із ситуацією на загал по Україні [167, 178, 182].

За останні чотири роки досліджуваного періоду (з 2017 року) зареєстровано зростання кількості МРЩЗ у чоловіків порівняно з жінками. До сьогодні існують протилежні думки щодо впливу статі на перебіг та прогноз хвороби. Зокрема, згідно з публікаціями одних авторів, жіноча стать корелювала з більш запущеним захворюванням ( $p < 0,001$ ) [96, 175], на думку інших – жінки мали більш легший перебіг МРЩЗ і виживаність серед них була більшою, ніж серед чоловіків протягом 5 і 10 років [181, 183].

При аналізі отриманих ретроспективних даних від 52 пацієнтів з МРЩЗ встановлено, що рівень кальцитоніну в крові вимірювали до операції тільки у 63,5% пацієнтів, після операції – у 30,8% пацієнтів, парне дослідження (до і після операції) рівня кальцитоніну проводили лише у 26,9% хворих із МРЩЗ. У більшості померлих пацієнтів (87,5%) рівень кальцитоніну не контролювали жодного разу протягом післяопераційного періоду, з-поміж тих, в яких розвинувся рецидив хвороби – у 22,2% досліджуваних. Таким чином, важливим є необхідність більш ретельного контролю лікарями первинної ланки за пацієнтами у період спостереження для швидшого виявлення рецидиву. Також наведені результати вказують на неналежне усвідомлення пацієнтами і лікарями контролю за рівнем кальцитоніну та потребу в опрацюванні алгоритму дій щодо вирішення даної проблеми. Пошук подібної інформації серед релевантної літератури не виявив аналогічних досліджень.

Аналіз виживаності за методом Каплан-Майєра показав суттєво кращий прогноз для життя у пацієнтів, які мали малі розміри пухлини (pT1) ( $p = 0,013$ ) та 1 стадію захворювання на МРЩЗ ( $p = 0,015$ ). Так, медіана очікуваного часу життя (виживаності) для пацієнтів з pT(2-4) та для St(2-4) склала близько 5 років (62 місяці), тоді як у пацієнтів з регіонарними метастазами pN1 медіана виживаності була меншою і становила 4,3 роки (52 місяці). Через 8,3 років (100 місяців) серед пацієнтів з МРЩЗ із пухлиною pT(2-4) мали ймовірність залишитись живими менше половини (47,0%), серед пацієнтів з St(2-4) – 47,4%, тоді як до 8-річного періоду серед пацієнтів з регіонарними метастазами дожила лише третина (33,9%) осіб. Ризик смерті за методом Кокса у пацієнта, що має пухлину pT(2-4),

достовірно в 1,9 рази ( $p=0,04$ ) є вищий, ніж у пацієнта, що має пухлину pT1; у пацієнтів з St(2-4) – у 2 рази ( $p=0,02$ ) вищим, ніж у пацієнтів з St(1); у пацієнтів з регіонарними метастазами – у 5 разів ( $p=0,01$ ) вищим, ніж у пацієнтів без таких метастазів. Результати зарубіжних авторів є співзвучні нашим щодо того, що виживаність у більшості випадків залежить від наявності метастазів. Зокрема, є дані, що 10-річна виживаність пацієнтів без метастазів становить 95,6 %, тоді як при метастазах в шийні лімфатичні вузли така виживаність вже знижується до 75,5 %, а при віддалених метастазах взагалі лише до 40 % пацієнтів можуть вижити протягом 10 років [96, 129].

Рецидив захворювання на МРЩЗ мав практично кожний шостий (17,3%) хворий із медулярною карциномою. Прогресування та виникнення рецидиву МРЩЗ доведено частіше у 7,2 рази траплялось у чоловіків: 41,2% проти 5,7% у жінок ( $p=0,003$ ). Відповідно й виживаність у чоловіків з рецидивом є суттєво меншою, ніж у жінок ( $p=0,0076$ ), а ризик смерті – вищим у 6,4 рази ( $p=0,008$ ). Так, серед жінок, які мали рецидив, частка вижилих до 8-річного періоду (100 місяців) складала 90,3% особи, а серед чоловіків – лише 31,0%.

Проведене нами проспективне дослідження з-поміж 25 пацієнтів з МРЩЗ показало тотожні відмінності за статтю. Негативні наслідки захворювання більш поширені у чоловіків, ніж у жінок: частка померлих чоловіків з причини МРЩЗ серед всіх досліджуваних чоловіків є на 13,0% більшою, ніж у жінок, а частота рецидивів у чоловіків є більшою в 5 разів ( $p>0,05$ ).

Отримані нами результати збігаються з даними інших дослідників. Так, за даними Паламарчук В.О. та співавторів (2022) чоловіча стать є одним із доведених факторів ризику метастазування і в подальшому рецидиву МРЩЗ [167], на думку американських колег: одним із найсильніших соціально-демографічних предикторів виживання була жіноча стать, виживаність серед жінок була суттєво більшою протягом багатьох років спостереження [129].

У результаті дослідження встановлено, що пацієнтам, в яких виник у подальшому рецидив проводили частіше (77,8%) складніші операції (тиреоїдектомія з лімфодисекцією та тиреоїдектомія з розширеним обсягом

лімфодисекції), тоді як пацієнтам без рецидиву найчастіше здійснювали класичну тиреоїдектомію (69,8%,  $p=0,01$ ). На нашу думку, однією з причин виникнення рецидиву є важчий перебіг захворювання, що й власне потребувало проведення наведених методів лікування. За даними зарубіжних дослідників пацієнти, які перенесли хірургічне втручання, мали кращі показники виживаності та нижчі показники рецидивів, ніж порівнювані пацієнти без операції [129, 154, 162].

Під час проспективного дослідження за участі 25 пацієнтів з МРЩЗ було встановлено, що при гістологічних дослідженнях медулярна карцинома діагностована у всіх пацієнтів, проте імуногістохімічні дослідження підтвердили МРЩЗ тільки у 22 пацієнтів. Тобто, розбіжність поміж даними гістологічних та імуногістохімічних досліджень при МРЩЗ становила 12,0%, що вказує на гіпердіагностику даної нозології та аргументує важливість проведення імуногістохімічних досліджень для верифікації діагнозу.

Порівняння даних імуногістохімічного дослідження у хворих на МРЩЗ з рецидивом та без нього показало, що у пацієнтів, у яких виник рецидив МРЩЗ, був достовірно ( $p<0,05$ ) менший рівень імуногістохімічної експресії кальцитоніну (5,0 [5,0; 5,0] балів) порівняно з пацієнтами, у яких рецидив не виник, де даний показник становив 6,0 [6,0; 7,0] балів. Таким чином, низький рівень експресії кальцитоніну при імуногістохімічному дослідженні є несприятливою прогностичною ознакою щодо рецидиву МРЩЗ. Також у пацієнтів із МРЩЗ збільшення рівня імуногістохімічної експресії кальцитоніну достовірно поєднувалось зі збільшенням рівня експресії хромограніну А ( $r=+0,49$ ,  $p=0,02$ ); аналогічний зв'язок виявлено щодо часток імунопозитивних клітин даних онкомаркерів:  $r=+0,68$ ,  $p=0,001$ . Водночас встановлено, що збільшення рівня експресії кальцитоніну у пухлинних клітинах достовірно поєднувалось зі зменшенням рівня експресії Ki-67 ( $r=-0,52$ ,  $p=0,02$ ). Також було встановлено, що збільшення рівня експресії віментину у пухлинних клітинах поєднується зі збільшенням експресії ( $r=+0,64$ ,  $p=0,001$ ) та частки імунопозитивних клітин хромограніну А ( $r=+0,45$ ,  $p=0,038$ ). Подібні результати



були отримані в багатьох зарубіжних країнах, проте релевантних вітчизняних наукових публікацій стосовно імуногістохімічних досліджень маркерів МРЩЗ нами не виявлено [9, 21, 34, 38, 69, 78, 140, 159, 160, 175]. Серед таких публікацій слід відмітити дослідження Anan F. (2013) [9], у якому пов'язується рівень віментину з наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, а також доводиться асоціація між експресією віментину у пухлинних клітинах та прогресуванням пухлини. Група китайських дослідників під керівництвом Y. Sun [69] встановила, що високий рівень експресії Ki-67 був пов'язаний з розміром пухлини, наявністю метастазів у лімфатичних вузлах, стадією захворювання та рівнем кальцитоніну. Також у пацієнтів з високим рівнем експресії Ki-67 була низька 5-річна виживаність.

Нами вперше в Україні доведено, що виникнення рецидиву МРЩЗ у конкретного пацієнта можна достовірно спрогнозувати на основі комплексної інформації про його рівні експресії кальцитоніном та віментином у клітинах, а також розмір пухлини за категорією Т. Прогностично несприятливими є низький рівень експресії кальцитоніну у пухлинних клітинах, високий рівень експресії віментину у пухлинних клітинах та більший розмір пухлини за категорією Т. За допомогою обрахунків регресії за методом Кокса встановлено, що пацієнти із рецидивом мають у 10,6 ([ДІ 1,1 - 102,3],  $p = 0,02$ ) разів більші шанси летального випадку, ніж пацієнти без рецидиву. Ризик смерті у пацієнта із рецидивом за період 10 років (120 місяців) становить 91,4 %, середній час до появи рецидиву – 12,8 місяців, а перший пік рецидивів припадає на 5-й місяць після операції. Саме тому у таких пацієнтів існує потреба у частішому контролі, зокрема, за нашими даними, рекомендовано діагностику рівня кальцитоніну через 3, 6, 12, 15, 18 та 24 місяці після лікування, а також контролю стану регіонарних лімфатичних вузлів за допомогою методів візуалізації (УЗД, КТ) через 3, 6, 12, 15, 18 та 24 місяці.

На підставі всіх отриманих вище даних, нами була опрацьована та удосконалена методика проведення складного оперативного втручання «Стернотомія, тиреоїдектомія з комплексною лімфодисекцією шії і

середостіння», яка включала класичну тиреоїдектомію, іпсілатеральну або білатеральну радикальну або модифіковану лімфодисекцію шиї, селективну лімфодисекцію шиї VI-VII рівнів та лімфодисекцію переднього верхнього середостіння. У дослідженні нами було проведено 4 розширені радикальні втручання у пацієнтів із місцево-розповсюдженим та метастатичним медулярним раком щитоподібної залози, причому 2 пацієнтів мали метастази категорії N1b (I-V рівні шиї) разом з ураженням лімфатичних вузлів середостіння, у 2 інших – пухлина поширювалася за межі щитоподібної залози: у 1 випадку у гортань, 1 – у трахею. Перед операцією з врахуванням методів візуалізації (КТ, УЗД) та клінічної оцінки мультидисциплінарна команда за участю онкохірургів голови та шиї, радіологів, хіміотерапевтів, судинних хірургів і кардіохірургів визначала лікувальну тактику та можливість проведення розширеного оперативного втручання, оскільки за стандартним підходом такі пацієнти не підлягали радикальному лікуванню.

Під час проведеного дослідження нами було опрацьовано та удосконалено тактику проведення хірургічного втручання у складних випадках тяжких форм медулярного раку щитоподібної залози, впроваджено етапність виконання оперативного втручання, яке забезпечує не лише видалення препарату за принципом en bloc з ділянки середостіння та шиї, а дотримання правил етапності переривання лімфовідтоку від пухлини у цих ділянках. Доведено, що використання новітніх технологій, таких як шолом з бінокуляром та точковим освітлювачем, енергетична платформа, дають змогу проводити надскладні точні операції пацієнтам, що збільшує їхні шанси на життя. За даними післяопераційного спостереження за 4 пацієнтами, 2-річна виживаність становила 100%, через 2,3 роки (28 місяців) один пацієнт помер з причини метастатичного поширення пухлини у легені, а решта 3 пацієнти станом на завершення нашого дослідження були живими. Співставляючи отримані результати з даними світової літератури, слід відмітити високу ефективність проведених операцій, оскільки, в багатьох публікаціях зазначено, що середня тривалість життя пацієнтів після прогресування медулярного раку становить

лише 6-8 місяців [3, 76, 65, 127, 128, 134, 149, 171, 175]. Тому можна вважати, що для пацієнтів із важкою формою медулярного раку з метастазами такі розширені та комбіновані операції за умови роботи мультидисциплінарної команди та кваліфікованих хірургів голови та шиї є єдиним шансом на подальше життя.

Одним із вагомих етапів ведення пацієнтів з МРЩЗ у післяопераційному періоді є комплексне динамічне спостереження, яке буде залежати від результатів імуногістохімічного дослідження операційного матеріалу пухлини (за нашими даними прогностично несприятливими для розвитку рецидивів є низький рівень експресії кальцитоніну і високий рівень експресії віментину у пухлинних клітинах) та включає своєчасні необхідні діагностично-лікувальні процедури, що дозволить попередити рецидив захворювання на МРЩЗ та подовжити тривалість життя пацієнта. Саме тому важливим є під час хірургічного втручання правильний забір та детальна підготовка макропрепаратів, відібраних від хворих із МРЩЗ, що дозволить провести якісну гістологічну оцінку та правильно оцінити прогноз для пацієнта.

Більшість пацієнтів із МРЩЗ, у яких рецидив захворювання розвинувся у вигляді метастазів у регіонарних лімфовузлах, не можуть бути біохімічно вилікуваними, незважаючи на застосування радикальних операцій і повторних дисекцій шиї. Тому можна погодитися зі спеціалістами АТА [127], що при діагностиці рецидиву захворювання на МРЩЗ найкращим методом лікування є повторна менш агресивна (щодо дисекції лімфовузлів) операція з резекцією виявленої пухлини, яка дозволить зберегти голос, ковтання та функції прищитоподібних залоз. У нерезектабельних випадках пацієнтам призначають хіміотерапію або при локальних вогнищах – променеву терапію. Питання подальшого лікування у таких випадках вирішує мультидисциплінарна команда зі залученням всіх необхідних спеціалістів.

Таким чином, враховуючи клінічні рекомендації NCCN [150] та наші дослідження вперше в Україні була сформована модель ведення пацієнтів із МРЩЗ від моменту постановки первинного діагнозу, супроводу під час операції та весь післяопераційний період, яка дозволить зменшити частоту виникнення

рецидивів захворювання або при їх виникненні – своєчасне лікування та продовжить життя хворим на медулярний рак щитоподібної залози.

Ми вважаємо, що, не зважаючи на значні успіхи у вивченні МРЩЗ, це захворювання і надалі має тенденцію до поширення, що вимагає подальшого вдосконалення методів діагностики, лікування, профілактики і прогнозування; розробку нових методик попередження і лікування метастазів і рецидивів, що в майбутньому дозволить знизити летальність, досягти успіхів у фізичній і психологічній реабілітації, покращити та продовжити якісне життя пацієнтів з медулярним раком щитоподібної залози.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, запропоновано нове вирішення важливої науково-практичної задачі покращення результатів хірургічного лікування хворих на МРЩЗ шляхом удосконалення технології виконання операції, вивчення причин виникнення рецидивів, можливостей їх прогнозування і ранньої діагностики.

1. За останні 10 років спостерігається тенденція до зниження захворюваності на МРЩЗ у Львівській області, проте за останні 5 років (з 2016 року) зафіксовано зростання більш агресивних форм МРЩЗ, які переважно є у 3-4 стадіях. Рецидив захворювання на МРЩЗ мав практично кожний шостий (17,3%) хворий з медулярною карциномою.

За аналізований період 2010-2020 років 3-4 стадії захворювання було діагностовано у 40,4% ( $n = 21$ ) пацієнтів. При такій кількості запущених форм МРЩЗ рівень кальцитоніну в крові вимірювали тільки 33 (63,5%) хворим на МРЩЗ, зокрема до операції його контроль проводили 31 пацієнту (59,6%), після операції – 16 пацієнтам (30,8%). Однією з ретроспективно виявлених причин запущеності є низький рівень онконастороженості стосовно пацієнтів із вузлами щитоподібної залози, а також низька частота визначення рівня кальцитоніну, зокрема на первинному рівні сімейним лікарем.

2. Прогресування та виникнення рецидиву МРЩЗ достовірно частіше у 7,2 рази траплялось у чоловіків: 41,2% проти 5,7% у жінок ( $p=0,003$ ). Відповідно виживаність у чоловіків з рецидивом є суттєво меншою, ніж у жінок ( $p=0,0076$ ), а ризик смерті – вищим у 6,4 рази ( $p=0,008$ ). Встановлено, що ризик настання смерті за Коксом у чоловіків з рецидивом є у 6,4 рази (ДІ [1,3-31,0],  $p=0,008$ ) вищим, ніж у жінок з рецидивом МРЩЗ. Не встановлено достовірної залежності рецидивування від віку чи супутніх захворювань.

Розширений обсяг операційних втручань (3 тип операції) проводився при складних випадках захворювання, за участю мультидисциплінарної команди. У подальшому такі пацієнти частіше ( $p<0,05$ ) мали рецидив. Однією з причин виникнення рецидиву є не складніша операція, а важчий перебіг захворювання, що й власне потребувало проведення наведених методів лікування.

3. У пацієнтів з МРЩЗ збільшення рівня імуногістохімічної експресії кальцитоніну достовірно поєднувалось зі збільшенням рівня експресії хромограніну А ( $r=+0,49$ ,  $p=0,02$ ); аналогічний зв'язок виявлено щодо часток імунопозитивних клітин даних онкомаркерів:  $r=+0,68$ ,  $p=0,001$ . Водночас встановлено, що збільшення рівня експресії кальцитоніну достовірно поєднувалось зі зменшенням рівня експресії клітин Ki-67 ( $r=-0,52$ ,  $p=0,02$ ). Також було встановлено, що збільшення рівня експресії віментину поєднується зі збільшенням експресії ( $r=+0,64$ ,  $p=0,001$ ) та частки імунопозитивних клітин хромограніну А ( $r=+0,45$ ,  $p=0,038$ ).

У пацієнтів, у яких виник рецидив МРЩЗ, був достовірно ( $p<0,05$ ) менший рівень імуногістохімічної експресії кальцитоніну (5,0 [5,0; 5,0] балів) порівняно з пацієнтами, у яких рецидив не виник, де даний показник становив 6,0 [6,0; 7,0] балів. Таким чином низький рівень експресії кальцитоніну при імуногістохімічному дослідженні є несприятливою прогностичною ознакою щодо виникнення рецидиву МРЩЗ.

Розбіжність поміж даними гістологічних та імуногістохімічних досліджень при МРЩЗ становить 12,0%, що вказує на гіпердіагностику даної нозології та аргументує важливість проведення імуногістохімічних досліджень для верифікації діагнозу.

4. Опрацьована та удосконалена методика проведення складного оперативного втручання «Стернотомія, тиреоїдектомія з комплексною лімфодисекцією шиї і середостіння», яка включала класичну тиреоїдектомію, іпсілатеральну або білатеральну радикальну або модифіковану лімфодисекцію шиї, селективну лімфодисекцію шиї VI-VII рівнів та лімфодисекцію переднього верхнього середостіння. Впроваджено етапність виконання оперативного втручання, яке забезпечує видалення препарату за принципом en bloc з ділянки середостіння та шиї і дотримання правил етапності переривання лімфовідтоку від пухлини у цих ділянках.

У пацієнтів із запущеним медулярним раком розширені та комбіновані операції є єдиним шансом на радикальне лікування за умови роботи мультидисциплінарної команди та кваліфікованих хірургів голови та шиї.

5. Розпрацьована методологія ведення хворих на МРЦЗ у післяопераційному періоді, яка спрямована на ранню діагностику рецидивів. Так, вперше встановлено, що виникнення рецидиву МРЦЗ у конкретного пацієнта можна достовірно спрогнозувати на основі комплексної інформації про рівні експресії кальцитоніну та віментину, а також розмір пухлини за категорією Т. Прогностично несприятливими є низький рівень експресії кальцитоніну, високий рівень експресії віментину та більший розмір пухлини за категорією Т. На основі проведених обрахунків виведено лінійне рівняння логістичної регресії щодо появи рецидиву у хворих з МРЦЗ з точністю 91%, чутливістю 80% та специфічністю 94%. Сформована «Модель ведення хворих із МРЦЗ» містить покроковий алгоритм дій лікаря.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для покращення надання медичної допомоги хворим на МРЩЗ з урахуванням отриманих результатів дисертаційного дослідження вважаємо за доцільне рекомендувати для впровадження в клінічну практику:

1. Практичним лікарям хірургам-онкологам використовувати в своїй практиці розпрацьовану техніку проведення операції «Стернотомія, тиреоїдектомія з комплексною лімфодисекцією шиї і середостіння».

2. Використання розробленої нами моделі «Моделі ведення хворих із МРЩЗ» в закладах охорони здоров'я різного рівня та форм власності як інструменту та механізму ефективного моніторингу безпеки життя пацієнтів, а також залучення цієї моделі у клінічні маршрути пацієнта у закладі охорони здоров'я.

3. Впровадити у клінічну практику спосіб прогнозування рецидиву МРЩЗ у конкретного пацієнта на основі комплексної інформації про його рівні експресії кальцитоніном та віментином у клітинах, а також розмір пухлини за категорією T.

4. В післяопераційному спостереженні за хворими на МРЩЗ слід враховувати, що прогностично несприятливими факторами ркцидиву є низький рівень експресії кальцитоніну у пухлинних клітинах, високий рівень експресії віментину у пухлинних клітинах та більший розмір пухлини за категорією T.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. 18F-Dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation/ Koopmans K. P., DeGroot J. W., Plukker J. T. et al. *J NuclMed*. 2008. Vol. 49. P. 524–531.
2. 2012 European Thyroid Association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer /Elisei R., Alevizaki M., Conte-Devolx B., et al. *Eur Thyroid J*. 2013. Vol. 1. P. 216-231.
3. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology / Cobin R. H., Gharib H., Bergman D. A., et al. *Endocr Pract*. 2001. Vol. 7. P. 202-220.
4. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis/ Machens A., Ukkat J., Hauptmann S., Dralle H. *Arch Surg*. 2007. Vol. 142. P. 289–293.
5. A case of calcitonin and CEA negative medullary thyroid carcinoma /G. L. Kovacs, J. Denes, E. Hubina, et al. *Endocrine Abstracts*. 2011. Vol. 26. P. 462
6. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma/Martinez S. R., Beal S. H., Chen A., et al. *J SurgOncol*. 2010. Vol.102. P. 175-178.
7. Advances in the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focuson Peptide Receptor Radionuclide Therapy/ E. Grossrubatscher, G. Fanciulli, L. Pes, et al. *J ClinMed*. 2020. Vol. 9, No. 11. P. 3507. DOI: 10.3390/jcm9113507.
8. AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)/ Amin M. B., Edge S. B., Greene F. L., Byrd D. R. et al. (eds.). Springer, 2017.
9. Anan F. The role of immunohistochemical markers in diagnosis and prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Egyptian Journal of Pathology*. 2013. Vol. 33. P. 13–17. DOI:10.1097/01.XEJ.0000429915.96543.7
10. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 / Hundahl S. A., Fleming I. D., Fremgen A. M., Menck H. R. *Cancer*. 1998. Vol. 83, No.12. P. 2638–2648

11. An Overview of Medullary Thyroid Cancer Cases Treated at Kuwait Cancer Control Center/ J. Shete, K. AlSaleh, R. Safwat, et al. *Gulf J Oncolog.* 2020 Sep. Vol. 1, No. 34. P. 39-47.
12. Asimakopoulos P., Nixon I.J., Shaha A.R. Differentiated and Medullary Thyroid Cancer: Surgical Management of Cervical Lymph Nodes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017. Vol. 29, No.5. P. 283–289. DOI: 10.1016/j.clon.2017.01.001
13. Baregamian N., Solórzano C.C. The Physiology of Serum Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen in Medullary Thyroid Cancer. *Chapter Medullary Thyroid Cancer* 2016. P. 25-31. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-39412-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-39412-1_3)
14. Bcl-2 and c-Myc, but Not Bax and p53, Are Expressed during Human Medullary Thyroid Tumorigenesis/ D. G.Wang, W. H.Liu, C. F. Johnston, et al. *American Journal of Pathology.* 1998. Vol. 152, No. 6. P. 1407-1413.
15. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study /Moon W. J., Jung S. L., Lee J. H., et al. *Radiology.* 2008. Vol. 247, No.3. P. 762–770.
16. Boerner S.L, Asa S.L. Biopsy Interpretation of the Thyroid. 2nd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017. 300 p.
17. Bose S., Sacks W., Walts A.E. Update on Molecular Testing for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Advances in Anatomic Pathology.* 2019. Vol. 26(2). P.114-123.
18. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model/ Tappenden P., Carroll C., Hamilton J., et al. *Health Technol Assess.* 2019. Vol. 23. P. 1-144.
19. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer/ Elisei R., Schlumberger M. J., Muller S. P., et al. *J ClinOncol.* 2013. Vol. 31. P. 3639-3646.
20. Calcitonin doubling time in medullary thyroid carcinoma after the detection of distant metastases keenly predicts patients' carcinoma death/ Y. Ito, A. Miyauchi, M. Kihara, et al. *Endocr J.* 2016. Vol. 63, No. 7. P. 663-667. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0140.

21. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules/ Verbeek H. H. G., de Groot J. W. B., Sluiter W. J., et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Vol. 3, No. 3. Art. No. CD010159. DOI: 10.1002/14651858.CD010159.pub2
22. Cancer. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristic? Treatment, prognostic factors and comparison of staging system/ Kebebew E., Ituarte P., Siperstein A., et al. 22. *Cancer*. 2000. Vol. 88, No. 5. P. 1139-1148
23. Cavalheiro B. G., Junqueira C. R., Brandão L. G. Ratio of Metalloproteinase 2 to Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 in Medullary Thyroid Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009. Vol. 135, No. 8. P. 812-817. DOI:10.1001/archoto.2009.92
24. C-cell-derived calcitonin-free neuroendocrine carcinoma of the thyroid: the diagnostic importance of CGRP immunoreactivity/ Nakazawa T., Cameselle-Teijeiro J., Vinagre J., et al. *Int J Surg Pathol*. 2014. Vol. 22. P. 530–535
25. C-Cell Hyperplasia and Medullary Thyroid Carcinoma: Clinicopathological and Genetic Correlations in 66 Consecutive Patients/ S. Guyétant, N. Josselin, F. Savagner, et al. *Mod Pathol*. 2003. Vol. 16, No. 8. P. 756–763.
26. Chang T. C., Wu S. L., Hsiao Y. L. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol*. 2005. Vol. 49. P. 477–82. DOI: 10.1159/000326191.
27. Chromogranin A: An additional tumor marker for postoperative recurrence and metastases of medullary thyroid carcinomas? /W. G. Franke, J. Pinkert, R. Runge, et al. *Anticancer Research*. 2000. Vol. 20, No. 6D. P. 5257-5260.
28. Chromogranin A and the  $\alpha$ -subunit of glycoprotein hormones in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma/ L. Guignat, J. M. Bidart, M. Nocera, et al. *British Journal of Cancer*. 2001. Vol. 84, No. 6. P. 808–812. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1677

29. Chu Y. H., Lloyd R. V. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances Including MicroRNA Expression. *EndocrPathol.* 2016. Vol. 27, No. 4. P. 312-324. DOI: 10.1007/s12022-016-9449-0.
30. Clinical challenges with calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma/ M. T. Samà, R. Rossetto Giaccherino, M. Gallo, et al. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2016. Vol. 142, No. 9. P. 2023–2029.
31. Clinical outcomes of patients with hypercalcitoninemia after initial treatment for medullary thyroid cancer and postoperative serum calcitonin cutoffs for predicting structural recurrence/ Y. Y. Cho, H. W. Jang, J. Y. Jang, et al. *HeadNeck.* 2016. Vol. 38, No. 10. P. 1501-1508. DOI: 10.1002/hed.24469.
32. Coan E. K., Wang S. T. Initial surgical management of medullary thyroid cancer. *International Journal of Endocrine Oncology.* 2016. Vol. 3, No. 3. Published online 14 July 2016. DOI: <https://doi.org/10.2217/ije-2015-0009>
33. Coexistent medullary thyroid carcinoma and multifocal papillary thyroid microcarcinoma in a patient with chronic autoimmune thyroiditis /I. Pascanu, R. Neagoe, O. Capraru, A. Borda. *Endocrine. Abstracts.* 2013. Vol. 32. P. 1125. DOI: 10.1530/endoabs.32.P1125
34. Combined RET and Ki-67 assessment in sporadic medullary thyroid carcinoma: a useful tool for patient risk stratification/ C. Mian, G. Pennelli, S. Barollo, et al. *Eur J Endocrinol.* 2011. Vol. 164, No. 6. P. 971-976. DOI: 10.1530/EJE-11-0079.
35. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma/ Franc S., Niccoli-Sire P., Cohen R., et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001. Vol. 55. P. 403–409.
36. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer/ Sherman S. I., Clary D. O., Elisei R., et al. *Cancer.* 2016. Vol. 122. P. 3856-64.
37. Costante G. and Filetti S. Early Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma: Is Systematic Calcitonin Screening Appropriate in Patients with Nodular Thyroid Disease? *Oncologist.* 2011. Vol. 16, No. 1. P. 49-52. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0344.

38. Daniels G. H. Screening for Medullary Thyroid Carcinoma with Serum Calcitonin Measurements in Patients with Thyroid Nodules in the United States and Canada. *Thyroid*. 2011. Vol. 21, No.11. P. 1199-1207. DOI:10.1089/thy.2010.0297
39. Demers L. M., Spencer C. A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2003. Vol. 58. P. 138–140.
40. Detection of occult medullary thyroid cancer recurrence with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-PET and PET/CT/ Iagaru A., Masamed R., Singer P. A., Conti P. S. *MolImagingBiol*. 2007. Vol. 9. P. 72–77.
41. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis/ Trimboli P., Treglia G., Guidobaldi L., et al. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2015. Vol. 82. P. 280–5. DOI: 10.1111/cen.12563.
42. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter/ J. W. de Groot, J. T. Plukker, B. H. Wolffenbuttel, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006. Vol. 65, No. 6. P. 729-736. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02659.x.
43. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Maligne Schilddrüsentumoren. Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 3. Auf. *DtschKrebsges*. 2012.
44. Development and validation of prognostic nomograms for medullary thyroid cancer/ Guan Y., Fang S., Chen L., Li Z. *Onco Targets and Therapy*. 2019. Vol.12. P. 2299-2309. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S196205>
45. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines/ C. M. Thomas, S. L. Asa, S. Ezzat, et al. *CurrOncol*. 2019. Vol. 26, No. 5. P. 338-344. DOI: 10.3747/co.26.5539.
46. Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer – comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen/ K. Woliński, J. Kaznowski, A. Klimowicz, et al. *EndokrynolPol*. 2017. Vol. 68, No. 4. P. 434–437
47. Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-

- 2/gelatinase A/Yeh M. W., Rougier J. P., Park J. W., et al. *EndocrRelatCancer*.2006. Vol. 13, No. 4. P. 1173- 1183
- 48.Duda O., Boyko N., Slipetskyi R. The role of immunohistochemical markers in predicting recurrence or death in patients with medullary thyroid cancer. *ProcShevchenkoSciSocMedSci*. 2021. Vol. 65, No 2. P. 194-209. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.02.19>
- 49.Dynamic risk stratification in medullary thyroid carcinoma: Single institution experiences/ Choi J. B., Lee S. G., Kim M. J., et al. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, No 3. e9686. DOI: 10.1097/MD.00000000000009686.
- 50.EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma/ Giovanella L., Treglia G., Iakovou I., et al. *Eur J NuclMedMolImaging*. 2020. Vol. 47, No 1. P. 61-77. DOI: 10.1007/s00259-019-04458-6.
51. Evaluation of the ultrasonographic scale in thyroid cancer risk stratification / Kolomiitsev V.I., Marina V.N., Lukavetskiy O.V., Dovgan Yu.P. *World of Medicine & Biology*. 2018. № 3(65). P.78-82.
- 52.Expression of HIF-1 $\alpha$  inmedullary thyroid cancer identifies a subgroup with poor prognosis/ L. Lodewijk, P. van Diest, P. vander Groep, et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No.17. P. 28650-28659. DOI: 10.18632/oncotarget.15622.
- 53.Expression of hypoxia-associated proteins in sporadic medullary thyroid cancer is associated with desmoplastic stroma reaction and lymph node metastasis and may indicate somatic mutations in the VHL gene/ Koperek O., Bergner O., Pichlhöfer B.,et al. *J Pathol*. 2011.Vol. 225. P. 63–72
- 54.Expression of somatostatin receptor 2A in medullary thyroid carcinoma is associated with lymph node metastasis/ M. Herac, B. Niederle, M. Raderer, et al. *APMIS*.2016.Vol. 124, No. 10. P. 839-845. DOI: 10.1111/apm.12584
- 55.Fialkowski E., DeBenedetti M., Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2008. Vol. 32. P. 754-765.
- 56.Glenn J.A., Wang T.S. Surgical Management of Recurrent Medullary Thyroid Cancer. *Medullary Thyroid Cancer*. 2016. P.189-197. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-39412-1\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-319-39412-1_19)

57. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome/ B. Alzumaili, B. Xu, P. M. Spanheimer, et al. *Modern Pathology*. 2020. Vol. 33, No. 9. P. 1690.
58. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2/ Brandi M. L., Gagel R. F., Angeli A., et al. *J ClinEndocrinolMetab*. 2001. Vol. 86. P. 5658–5671.
59. Guidelines for the management of thyroid cancer/ Perros P., Boelaert K., Colley S., et al. On behalf of the British Thyroid Association. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2014. Vol. 81(suppl 1). P. 1–122. DOI: 10.1111/cen.12515.
60. Hazard J. B., Hawk W. A., Crile G. Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1959. Vol. 19, No. 1. P. 152–161.
61. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels/ Giraudet A. L., Vanel D., Leboulleux S., et al. *J ClinEndocrinolMetab*. 2007. Vol. 92. P. 4185–90. DOI: 10.1210/jc.2007-1211.
62. Impact of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer/ DeGroot J. W., Links T. P., Jager P. L., Kahraman T., Plukker J. T. *AnnSurgOncol*. 2004. Vol. 11. P. 786–794.
63. Incidence and prevalence of sporadic and hereditary MTC in Denmark 1960-2014: a nationwide study /J. S. Mathiesen, J. P. Kroustrup, P. Vestergaard, K. Stochholm. *EndocrConnect*. 2018. Vol.7, No. 6. P. 829-839. DOI: 10.1530/EC-18-0157.
64. Incidentally found medullary thyroid cancer: treatment rationale for small tumors / Raffel A., Cupisti K., Krausch M., et al. *World J Surg*. 2004. Vol. 28. P. 397- 401.
65. Incidental medullary thyroid microcarcinoma revealed by mild increase of preoperative serum calcitonin levels: therapeutic implications/ I. M. Boschini, F. Torresan, A. Toniato, et al. *Endocrine*. 2014. Vol. 45, No. 3. P. 448-453. DOI: 10.1007/s12020-013-0019-7.
66. ISL1 expression is not restricted to pancreatic well differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated

- neuroendocrine neoplasms of extrahepatic origin/ Agaimy A., Erlenbach-Wünsch K., Konukiewicz B. et al. *ModPathol.* 2013. Vol. 26. P. 995–1003.
67. Kazaure H. S., Roman S. A., Sosa J. A. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients. *Cancer.* 2012. Vol.118, No. 3. P. 620-627. DOI: 10.1002/cncr.26283.
68. Kelleher F. C., McDermott R. Response to sunitinib in medullary thyroid cancer [letter]. *AnnInternMed.* 2008. Vol. 148. P. 567.
69. Ki-67 Is Highly Expressed in the Medullary thyroid Carcinoma and Indicates Poor Prognosis /Y. Sun, H. Zhang, J. Wang, et al. 2014.Vol. 6.P156 – 157 URL: <https://cpfd.cnki.com.cn/Article/CPFDTOTAL-ZGKA201410001140.htm>
70. Kraiem Z., Korem S. Matrix metalloproteinases and the thyroid. *Thyroid* 2000. Vol. 10, No.12. P. 1061- 1069
71. Krajewska J., Olczyk T., Jarzab B. Cabozantinib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016. Vol. 9. P. 69-79.
- 72.Lim S. K., Guéchet J., Vaubourdolle M. Negative predictive value of procalcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Annales de Biologie Clinique.* 2016. Vol. 74, No. 2. P. 213-218. DOI: 10.1684/abc.2015.1115
- 73.Lips C. J., Hoppener J. W., Thijssen J. H. Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. *AnnClinBiochem.* 2001.Vol. 38. P. 168–179.
- 74.Liu T., Meng J., Zhang Y. mir-592 acts as an oncogene and promotes medullary thyroid cancer tumorigenesis by targeting cyclin-dependent kinase 8. *MolMedRep.* 2020. Vol. 22, No. 4. P. 3316-3326. DOI: 10.3892/mmr.2020.11392.
- 75.Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging/ Pellegriti G., Leboulleux S., Baudin E., et al. *Br J Cancer.* 2003.Vol. 88. P. 1537–1542.
- 76.Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer/ Kebebew E., Kikuchi S., Duh Q. Y., Clarc O. H. *ArchSurg.* 2000.Vol. 135. P. 895-901.



77. Lymph node metastases and elevated postoperative calcitonin: Predictors of poor survival in medullary thyroid carcinoma/ P. Siironen, J. Hagström, H. O. Mäenpää, et al. *ActaOncol.* 2016. Vol. 55, No. 3. P. 357-364. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1070963.
78. Lymph Node Metastases of Medullary Thyroid Cancer: Role of Calcitonin in the Washout Fluid of Fine-Needle Aspiration/ B. Marques, N. Cunha, R. G. Martins, et al. *International Journal of Endocrinology.* 2020. Vol. 2020. Article ID 9267972. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9267972>
79. Machens A., Dralle H. Pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy for medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24, No. 20, e37; authorreply e38.
80. Machens A., Dralle H. Surgical cure rates of sporadic medullary thyroid cancer in the era of calcitonin screening. *Eur J Endocrinol.* 2016. Vol. 175, No. 3. P. 219-228. DOI: 10.1530/EJE-16-0325.
81. Machens A., Hauptmann S., Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2008. Vol. 95. P. 586–591.
82. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines/A. L. Mitchell, A. Gandhi, D. Scott-Coombes, P. Perros. *J LaryngolOtol.* 2016. Vol. 130(S2). P. 150-160. DOI: 10.1017/S0022215116000578.
83. Master S.R., Burns B. Medullary Thyroid Cancer. Last Update: November 16, 2020. Bookshelf ID: NBK459354. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459354/>
84. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer/ J. E. Maxwell, S. K. Sherman, T. M. O'Dorisio, J. R. Howe. *Cancer.* 2014. Vol. 120, No. 21. P. 3287–3301
85. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients/ Saad M. F., Ordonez N. G., Rashid R. K., et al. *Medicine (Baltimore).* 1984. Vol. 63, No.6. P. 319–342

86. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association/ Kloos R. T., Eng C., Evans D. B., et al. *Thyroid*. 2009. Vol. 19. P. 565-612.
87. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future/ W. van Veelen, J. W. B. de Groot, D. S. Acton, et al. *J InternMed*. 2009. Vol. 266, No. 1. P. 126-140. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02106.x.
88. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems/ Kebebew E., Ituarte P. H., Siperstein A. E., Duh Q. Y., Clark O. H. *Cancer*. 2000. Vol. 88. P. 1139-48.
89. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria/ Lee S., Shin J. H., Han B. K., Ko E. Y. *AJR Am J Roentgenol*. 2010. Vol. 194, No. 4. P. 1090-1094
90. Medullary thyroid carcinoma/ Leboulleux S., Baudin E., Travagli J. P., Schlumberger M. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2004. Vol. 61. P. 299–310.
91. Medullary thyroid carcinoma without marked elevation of calcitonin: a diagnostic and surveillance dilemma/ Wang T. S., Ocal I. T., Sosa J. A., Cox H., Roman S. *Thyroid*. 2008. Vol. 18. P. 889-894.
92. Moley J.F. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010. Vol. 8(5). P. 549-556.
93. Morphological features of thyroid benign focal neoplasms in Grave's disease/ Buldygina Yu.V., Zelinskaya A.V., Zurnadzhy L.Yu., Tarashchenko Yu.M., Shlyakhtych S.L., Tronko M.D. *International Journal of Oncology*. 2022. Vol. 18, No. 4. P. 213-218. DOI: 10.22141/2224-0721.18.4.2022.1174.
94. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (MEN2)/ M. L. Richards, S. M. Carter, S. J. Gross, G. T. Griffing. *Endocrinology*. Updated: Jun 11, 2021. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/123447-treatment>
95. National Cancer Institute, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER brochure.

- URL: [http://seer.cancer.gov/pubsearch/SEER\\_brochurepdf](http://seer.cancer.gov/pubsearch/SEER_brochurepdf). (Accessed February, 2011).
96. National Trends in the Surgical Treatment of Non-advanced Medullary Thyroid Cancer (MTC): An Evaluation of Adherence with the 2009 American Thyroid Association Guidelines/ E. H. E. Chang, W. Lutfi, J. Feinglass, et al. *World J Surg*. 2016. Vol.40, No. 12. P. 2930-2940. DOI: 10.1007/s00268-016-3643-6.
  97. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature/ Dora J. M., Canalli M. H., Capp C., et al. *Thyroid*. 2008. Vol.18. P. 895–899.
  98. Optimal treatment methods of Brooke-Spiegler syndrome/ Duda O.R., Slipetsky R.R., Halay O.O., Schmidt M.R. *EurArchOto-Rhino-Laryngol*. 2012. Vol.269. No. 4. P. 1368-1369. URL: <https://rdcu.be/cFhEd>
  99. Paiva C. E. Use of capecitabine in refractory metastatic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008. Vol.18. P. 587-588.
  100. Papaparaskeva K., Nagel H., Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *DiagnCytopathol*. 2000. Vol. 22. P. 351–8. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0339(200006)22:6<351::AID-DC5>3.0.CO;2-T.
  101. Paterson I.C., Greenlee R., Adams Jones D. Thyroid cancer in Wales 1985-1996: a cancer registry-based study. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)*. 1999. Vol. 11. P. 245-251. DOI: <https://doi.org/10.1053/clon.1999.9057>
  102. Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90) Yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis/ Budiawan H., Salavati A., Kulkarni H. R., Baum R. P. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013. Vol. 4. P. 39-52.
  103. Pitt S. C., Moley J. F. Medullary, anaplastic, and metastatic cancers of the thyroid. *Semin Oncol*. 2010. Vol. 37. P. 567- 579.
  104. Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: a large-scale retrospective analysis over 30 years / K.Y. Jung, S.M. Kim, W.S. Yoo, et al. *Clin Endocrinol*. 2016. Vol. 84, No. 4. P. 587-597.

105. Postoperative Nomogram for Predicting Cancer-Specific and Overall Survival among Patients with Medullary Thyroid Cancer/ L.Chen, Y.Wang, K.Zhao, et al. *Int J Endocrinol*. 2020. Vol. 2020. P. 8888677. DOI: 10.1155/2020/8888677.
106. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer – local disease control in the modern era/ Schwartz D. L., Rana V., Shaw S., et al. *Head Neck*. 2008. Vol. 30. P. 883-888.
107. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules/ Costante G., Meringolo D., Durante C. et al. *J ClinEndocrinolMetab*. 2007.Vol. 92. P. 450–455.
108. Preoperative basal calcitonin and tumor stage correlate with postoperative calcitonin normalization in patients undergoing initial surgical management of medullary thyroid carcinoma/Yip D. T., Hassan M., Pazaitou Panayiotou K., et al. *Surg*. 2011. Vol. 150.P. 1168-1177.
109. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d’Etudesdes Tumeurs a Calcitonine (GETC)/ Cohen R., Campos J. M., Salaün C., et al. *J ClinEndocrinolMetab*. 2000.Vol. 85. P. 919-922.
110. Preoperative Serum Calcitonin and Its Correlation with Extent of Lymph Node Metastasis in Medullary Thyroid Carcinoma/ H. Park, J. Park, M. S. Choi, et al. *Cancers*. 2020.Vol. 12, No. 10. P. 2894. URL: <https://doi.org/10.3390/cancers12102894>
111. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma/Frank-Raue K., Machens A., Leidig-Bruckner G., et al. *Thyroid*. 2013.Vol. 23. P. 294–300
112. Prognostic and Predictive Markers in Medullary Thyroid Carcinoma/ B. M. Erovic, D. Kim, C. Cassol, et al. *EndocrPathol*. 2012. Vol. 23, No.4. P. 232-242. DOI:10.1007/s12022-012-9225-8
113. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d’étude des

- tumeurs a calcitonine /Modigliani E., Cohen R., Campos J. M., et al. *ClinEndocrinol.* 1998. Vol. 48. P. 265–273.
114. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Francais d'Etudedes Tumeurs Endocrines/ Rohmer V., Vidal-Trecan G., Bourdelot A., et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, No. 3. P. 509–518.
115. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study/ Elisei R., Cosci B., Romei C., et al. *J ClinEndocrinolMetab.* 2008. Vol. 93. P. 682–687
116. Prophylactic thyroidectomy: who needs it, when, and why/ Wang T. S., Opoku-Boateng A., Roman S. A., Sosa J. A. *J. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 111, No. 1. P. 61–65.
117. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level/ Machens A., Schneyer U., Holzhausen H. J., Dralle H. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, No. 4. P. 2029–2034.
118. Radioactive iodine treatment in medullary thyroid carcinoma/ Erdogan M. F., Gursoy A., Erdogan G., Kamel N. *NuclMedCommun.* 2006. Vol. 27. P. 359-362.
119. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer/ Scollo C., Baudin E., Travagli J. P., et al. *J ClinEndocrinolMetab.* 2003. Vol. 88. P. 2070–2075.
120. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning/ Robbins R. J., Wan Q., Grewal R. K., et al. *J ClinEndocrinolMetab.* 2006. Vol. 91. P. 498–505.
121. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children/ Basuyau J. P., Mallet E., Leroy M., Brunelle P. *Clin. Chem.* 2004. Vol. 50, No. 10. P. 1828–1830.
122. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking/ D'herbomez M., Caron P., Bauters C., et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 157, No. 6. P. 749–755.

123. Reference values of serum calcitonin with calcium stimulation tests by electrochemiluminescence immunoassay before/after total thyroidectomy in Japanese patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma/ M. Kihara, A. Miyauchi, T. Kudo, et al. *Endocr J.* 2016. Vol. 63, No. 7. P. 627-632. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0107.
124. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety/ C. Mian, M. Perrino, C. Colombo, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99, No. 5. P. 1656-1664. DOI: 10.1210/jc.2013-4088.
125. RET Copy Number Alteration in Medullary Thyroid Cancer Is a Rare Event Correlated with RET Somatic Mutations and High Allelic Frequency /T. Ramone, C. Mulè, R. Ciampi, et al. *Genes (Basel).* 2020. Vol. 12, No. 1. P. 35. DOI: 10.3390/genes12010035.
126. RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases/ C. Romei, R. Ciampi, F. Casella, et al. *Oncotarget.* 2018. Vol. 9, No.11. P. 9875–9884. DOI: 10.18632/oncotarget.23986
127. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma/ Wells S.A.Jr., Asa S.L., Dralle H., et al. *Thyroid.* 2015. Vol.25. P. 567-610.
128. Risk Factors Associated With Reoperation and Disease-Specific Mortality in Patients With Medullary Thyroid Carcinoma/ E. J. Kuo, S. Sho, N. Li, et al. *JAMA Surg.* 2018. Vol. 153, No. 1. P. 52-59. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3555.
129. Roman S., Lin R., Sosa J. A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2006. Vol.107. P. 2134- 2142.
130. Rosai J. Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications. *Tumori.* 2003. Vol. 89, No.5. P. 517-519.
131. Rufini V., Calcagni M. L., Baum R. P. Imaging of neuroendocrine tumors. *SeminNuclMed.* 2006. Vol. 36. P. 228–247.
132. Sakorafas G. H., Friess H., Peros G. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on

- the role of prophylactic thyroidectomy. *EndocrRelatCancer*. 2008.Vol.15. P. 871-884.
133. Scheri R. P., Roman S., Sosa J. A. Surgical Management of Sporadic Medullary Thyroid Cancer (Extent of Thyroid Resection and the Role of Central and Lateral Neck Dissection). In book: *Medullary Thyroid Cancer*. 2016. P.115-126. DOI:10.1007/978-3-319-39412-1\_11
134. Schild drusen carcinom. ACO-Manual/ Niederle B., Zimmermann G., Ladurner D., et al. *Schild drusen karzinom. Kapitel 6*. URL: [http://www.aco.at/manual/schilddr/kap\\_o6.html](http://www.aco.at/manual/schilddr/kap_o6.html)
135. Schmid W. K. Histopathology of C Cells and Medullary Thyroid Carcinoma. *RecentResultsCancerRes*. 2015. Vol. 204. P. 41-60. DOI 10.1007/978-3-319-22542-5\_2
136. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with f-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy/ Oudoux A., Salaun P. Y., Bournaud C., et al. *J ClinEndocrinolMetab*. 2007.Vol. 92. P. 4590–4597.
137. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer?/ Trimboli P., Nasrollah N., Amendola S., et al. *Endocr J*. 2012.Vol. 59, No. 6. P. 503–508.
138. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma/ Vainas I., Koussis C., Pazaitou-Panayiotou K., et al. *J ExpClinCancerRes*. 2004. Vol. 23. P. 549-559.
139. Somatostatin Receptor Subtypes 2 and 5 Differentially Affect Proliferation in Vitro of the Human Medullary Thyroid Carcinoma Cell Line TT/ M. C. Zatelli, F. Tagliati, J. E. Taylor, et al. *J ClinEndocrinolMetab*. 2001. Vol. 86, No.5. P. 2161-2169.
140. Sood N., Khandelia B. K. Metachronous Follicular Variant of Papillary Thyroid Microcarcinoma in a Case of Medullary Carcinoma Thyroid. *Journal of Krishna*

- Institute of Medical Sciences University*. 2016. Vol. 5, No. 3. P. 111-113. URL: <https://www.researchgate.net/publication/306015362>
141. Squamous cancer of head and neck area. Problems of the surgical treatment of the regional metastasis / O.O. Halaï, B.T. Bilynskyï, Iu.M. Sterniuk, et al *Klinichna khirurgiia*. 2008. Vol. 7. P. 43-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19048821/>
142. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study/ Koopmans K. P., DeVries E. G., Kema I. P., et al. *LancetOncol*. 2006.Vol. 7. P. 728–734.
143. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997–2014: A Nation wide Study/ J. S. Mathiesen, J. P. Kroustrup, P. Vestergaard, et al. *Thyroid*. 2019. Vol. 29, No. 3. P. 368-377. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0564>
144. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group/ Chatal J. F., Campion L., Kraeber-Bodere F., et al. *J ClinOncol*. 2006.Vol. 24. P. 1705–1711.
145. The application value of modified thyroid imaging report and data system in diagnosing medullary thyroid carcinoma/ Zhu J., Li X., Wei X., et al. *CancerMed*. 2019. Vol. 8, No.7. P. 3389–3400. DOI:<https://doi.org/10.1002/cam4.2217>.
146. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma/ Wells S. A. Jr, Haagensen D. E. Jr, Linehan W. M., et al. *Cancer* 1978. Vol. 42(3 Suppl.). P. 1498–1503.
147. The prognostic value of lymph node ratio in Medullary thyroid carcinoma: A multi-center study/ T. Rozenblat, D. Hirsch, E. Robenshtok, et al. *Eur J SurgOncol*. 2020. Vol. 46, No. 11. P. 2023-2028. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.04.016.
148. The role of 68 Ga-DOTATATE PET/CT and 18 F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with medullary thyroid cancer/ O. E. Şahin, L. Uslu-Beşli, S. Asa, et al. *Hell J NuclMed*. 2020. Vol. 23, No.3. P. 321-329. DOI: 10.1967/s002449912220.



149. Thyroid Cancer Treatment Protocols/ E. J. Lentsch, M. L. Windle, C. D. Braden, N. Radhakrishnan. Updated: May 13, 2020. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2007769-overview>
150. Thyroid Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2013/ Tuttle R. M., Ball D. W., Byrd D., et al. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). (Accessed January 29, 2014).
151. Thyroid C cells and their pathology. Part 1: Normal C cells – C cell hyperplasia – precursor of familial medullary thyroid carcinoma/ Ting S., Schmid S. T., Synoracki S., Schmid K. W. *Pathologe*. 2015. Vol. 36. P. 246–253
152. Thyroid C cells and their pathology. Part 2: Medullary thyroid carcinoma/ Synoracki S., Schmid S. T., Ting S., Schmid K. W. *Pathologe*. 2015. Vol. 36. P. 254–260
153. Traugott A., Moley J. F. Medullary thyroid cancer: medical management and follow-up. *Curr Treat Options Oncol*. 2005. Vol. 6. P. 339–346.
154. Trends in the Diagnosis and Treatment of Patients with Medullary Thyroid Carcinoma in Korea/ H. Y. Ahn, J. E. Chae, H. Moon, et al. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020. Vol. 35, No. 4. P. 811-819. DOI: 10.3803/EnM.2020.709.
155. Ultrasonic characteristics of thyroid nodules and diagnostic value of thyroid image reporting and data system (TI-RADS) in the ultrasound evaluation of thyroid nodules/Wang X. Q., Wei X., Xu Y., et al. *Chin J Oncol*. 2015. Vol. 37. P. 138–141.
156. Ultrasonographic Features of Medullary Thyroid Carcinoma: Do they Correlate with Preand Post Operative Calcitonin Levels? /Cho K. E. , Gweon H. M., Park A. Y., et al. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016. Vol. 17, No. 7. P. 3357-3362.
157. Ultrasound features of medullary thyroid cancer as predictors of biological behavior/ J. Zhao, X. Zheng, M. Gao, et al. *Cancer Imaging*. 2021. Vol. 21, No. 1. P. 33
158. Updates in the advances of sporadic medullary thyroid carcinoma: from the molecules to the clinic/ Y. Bai, D. Niu, Q. Yao, et al. *Gland Surg*. 2020. Vol. 9, No. 5. P. 1847-1856. DOI: 10.21037/gs-2019-catp-21.

159. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review/ P. Trimboli, L. Guidobaldi, M. Bongiovanni, et al. *DiagnCytopathol.* 2016. Vol. 44, No. 1. P. 45-51. DOI: 10.1002/dc.23375.
160. Utility of proGRP as a tumor marker in the medullary thyroid carcinoma/ M. Parra-Robert, A. Orois, J. M. Augé, et al. *ClinChemLabMed.* 2017. Vol. 55, No.3. P. 441-446. DOI: 10.1515/cc1m-2016-0572.
161. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: a multicenter study/ Papi G., Corsello S. M., Cioni K. et al. *J EndocrinolInvest.* 2006. Vol. 29. P. 427–437.
162. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer/ Wells S. A. Jr, Gosnell J. E., Gagel R. F., et al. *J ClinOncol.* 2010. Vol. 28. P. 767-772.
163. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial/ Wells S. A. Jr, Robinson B. G., Gagel R. F., et al. *J ClinOncol.* 2012. Vol. 30. P. 134–141
164. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer/ Robinson B. G., Paz-Ares L., Krebs A., et al. *J ClinEndocrinolMetab.* 2010. Vol. 95. P. 2664-2671.
165. Walraven C., McAlister F.A. Competing risk bias was common in Kaplan–Meier risk estimates published in prominent medical journals. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2016. Vol. 69. P. 170-173.
166. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? / Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V., et al. *Surgery.* 2003. Vol. 134, No. 6. P. 1029-1036; discussion 1036-1037.
167. Аналіз значущості деяких прогностичних факторів метастазування медулярного раку щитоподібної залози/ Паламарчук В.О., Смоляр В.А., Товкай О.А., Куц В.В. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2022. № 1. С. 4–11

168. Анапластичний рак щитоподібної залози - актуальні питання сьогодення (згідно рекомендацій NCCN) / Галай О. О., Білинський Б. Т., Дуда О. Р., Сліпецький Р. Р., Шмідт М. Р. *AML*. 2019. Том 25, № 1. С. 76-81. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.076>
169. Апудоми: медулярний рак щитоподібної залози — клініка, діагностика, лікування / Н.І. Бойко, Ю.І. Шаваров, О.Р. Дуда та ін. *Львівський медичний часопис*. 2010. Т. 16, № 4. С. 135-138.
170. Арозійні кровотечі в осіб із пухлинами голови та шиї – причини, наслідки та профілактика / Галай О.О., Бондаренко С.Г., Друзюк О.В., та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16, №3 (63), ч.1. С.190-195. DOI: <https://doi.org/10.24061/215508>
171. Дисекція лімфатичних вузлів за диференційованого раку щитоподібної залози: огляд сучасних тенденцій/ Смоляр В.А., Товкай О.А., Паламарчук В.О., Хоперія В.Г. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 8. С. 749–755.
172. Доброякісні пухлини носа та приносових пазух у дітей/ Ф. Юрочко, О. Дуда, Д. Копанська, Р. Сліпецький. *Медицина Світу*. 2018. т. XLIII, ч. 6. URL: <http://msvitu.com/archive/2018/august/article-3.php>
173. Дуда О. Р., Сліпецький Р. Р., Бойко Н. І. Принципи стадіювання медулярного раку щитоподібної залози за AJCC TNM 8 редакції. *AML*. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 101-116. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.101>
174. Злоякісні пухлини носа та приносових пазух у дітей/ Ф. Юрочко, О. Дуда, Д. Копанська, Р. Сліпецький. *Медицина Світу*, 2018. Т. XLIV, ч. 1. URL: <http://msvitu.com/archive/2018/september/article-3.php>
175. Кваченюк А.М., Рейзін Д.В., Кваченюк Д.А. Роль кальцитоніну в діагностиці медулярного раку щитоподібної залози. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2013. 22 (1)/. С. 25-33.
176. Макар Р.Д., Вовк В.І., Павловський І.М. Пухлинні маркери в сироватці крові при захворюваннях щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т.15, №2. С. 101-107

177. Післяопераційна кровотеча в тиреоїдній хірургії / Таращенко Ю.М., Коваленко А.Є., Болгов М.Ю., Гуда Б.Б., Остафійчук М.В., Колюх О.Г. *Клінічна хірургія*. 2018. Т.85, №9. С. 39-41.
178. Побудова прогностичної моделі оцінки ризику наявності метастазів медулярного раку щитоподібної залози із застосуванням бінарної логістичної регресії/ Товкай О. А., Паламарчук В. О., Караченцев Ю. І., Куц В. В., Смоляр В. А., Таращенко Ю. М. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2022. № 1. С. 7–16
179. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія". Додаток 1.21. Протокол надання медичної допомоги хворим на рак щитовидної залози. *Наказ МОЗ № 554 від 17.09.2007*. URL <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0554282-07#Text>
180. Рак щитоподібної залози: захворюваність та поширеність / Н. В. Баленко, І. О. Черниченко, С. Н. Цимбалюк, М. В. Гульчій. *Гігієна населених місць*. 2013. № 61. С. 163-169.
181. Результаты лечения больных медулярным раком щитовидной железы. Демидчик Ю.Е., Колобухов А.Э., Демидчик Е.П. и др. *Онкол. журн*. 2008. №2-3 (7). С. 19-30.
182. Рівень кальцитоніну в післяопераційний період як чинник ризику персистенції медулярного раку щитоподібної залози/ Товкай О.А., Паламарчук В.О., Смоляр В.А., Куц В.В., Січінава Р.М. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021. № 4. С. 9–18.
183. Романчишин А.Ф., Лисовенко О.В., Колосюк В.А. Современные аспекты хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т.1, 201-203.
184. Румянцев П. О., Ильин А. А., Румянцева У. В. Выбор объема хирургического вмешательства при медулярном раке щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2011. № 2. С. 26-31.
185. Способ реконструкции oro- и фарингостом адаптированным к ишемии Филатовским лоскутом/ Карп С.Ю., Галай О.О., Дуда О.Р., Слипецкий Р.Р. *Хирургия. Восточная Европа*. 2018. Т. 7, вып. 1. С. 133-140.

URL:[https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group\\_id=item\\_11&article\\_id=line\\_0](https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group_id=item_11&article_id=line_0)

186. Стернюк Ю. М. Порівняльний аналіз результатів застосування радикального хірургічного лікування хворих на медулярний рак щитоподібної залози при виконанні першої та повторної операцій. *AML*. 2013. Т.19, №2. С. 8-10
187. Сукач Г.Г. Радіонуклідна терапія і моніторинг хворих на медулярний рак щитовидної залози: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія» / Г. Г. Сукач; К., 2014. 23 с.
188. Тонковид О.А., Коваленко А.Є. Медулярний рак щитоподібної залози: клініка, діагностика, лікування, прогноз (огляд літератури та власні дослідження). *Ендокринологія*. 2007. Т. 12, № 1. С. 136-150.
189. Фецич Т. Г., Сліпецький Р. Р. TNM-класифікація, 7-ме видання. Львів, 2014. 169 с.
190. Хірургічне лікування хворих на рак щитоподібної залози (стан проблеми)/ Ю. М. Стернюк, В. С. Процик, О. О. Галай, О. Р. Дуда. *Клиническая онкология*. 2013. №2 (10) С. 92-97. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/8547/xirurgichne-likuvannya-xvorix-na-rak-shhitopodibnoi-zalozii-stan-problemi>
191. Яременко Л. І., Лупан І. В. Кількісні методи у поведінкових науках: навч. посібник. Кропивницький: видав. Лисенко В.Ф., 2019. 224 с.

## Додаток А

### Список публікацій

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. Принципи стадіювання медулярного раку щитоподібної залози за AJCC TNM 8 редакції. *AML*. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 101-116. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.101>. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*.

2. Duda O., Boyko N., Slipetskyi R. The role of immunohistochemical markers in predicting recurrence or death in patients with medular thyroid cancer. *ProcShevchenkoSciSocMedSci*. 2021. Vol. 65, No 2. P. 194-209. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.02.19>. *(Особистий внесок: пошук літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз одержаних результатів)*.

3. Анапластичний рак щитоподібної залози – актуальні питання сьогодення (згідно рекомендацій NCCN) / Галай О.О., Білинський Б.Т., Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Шмідт М.Р. *AML*. 2019. Том 25, № 1. С. 76-81. DOI: 168. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів)*.

4. Хірургічне лікування хворих на рак щитоподібної залози (стан проблеми). Ю. М. Стернюк, В. С. Процик, О. О. Галай, О. Р. Дуда. *Клиническая онкология*. 2013. №2 (10) С. 92-97. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/8547/xirurgichne-likuvannya-xvorix-na-rak-shhitopodibnoi-zalozhi-stan-problemi>. *(Особистий внесок: участь в клінічних дослідженнях, написанні статті, узагальнення результатів)*.

5. Апудоми: медулярний рак щитоподібної залози – клініка, діагностика, лікування. Н.І. Бойко, Ю.І. Шаваров, О.Р. Дуда, Р.В. Кемінь, А.П. Ревура, Ю.П. Довгань, І.Ф. Залеський. *AML*. 2010. Vol. XVI. № 4. С. 135-138. *(Особистий внесок: пошук та аналіз літератури, узагальнення одержаних результатів)*.

6. Арозійні кровотечі в осіб із пухлинами голови та шиї – причини, наслідки та профілактика. Галай О.О., Бондаренко С.Г., Друзюк О.В., Дуда О.Р.,

Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Буковинський медичний вісник*. 2012. т. 16, №3 (63), ч.1. С.190-195. DOI: 170. (Особистий внесок: пошук та аналіз літератури, узагальнення результатів).

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

7. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р. Розширені та комбіновані операції при медулярному раку щитоподібної залози. *Матеріали XVII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства*. Полтава, 14-16 листопада 2019 р. С. 167-168. (Особистий внесок: ідея публікації, участь в клінічних дослідженнях та написанні роботи, статистична обробка матеріалу).

8. Зміни у клінічних підходах при раку щитоподібної залози згідно рекомендацій NCCN та АТА / Дуда О.Р., Бойко Н.І., Сліпецький Р.Р., Галай О.О. *Матеріали НПК «Сучасна онкологія в еру скринінгових програм»*. Львів, 17-19 квітня 2018 р. С. 6-7. (Особистий внесок: аналіз літературних джерел, участь в написанні роботи, формування висновків).

9. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. Перспективи хірургії в лікуванні повторних рецидивів медулярного раку щитоподібної залози. *Матеріали всеукраїнської НПК з міжнародною участю, присвяченої 40-річчю кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького та 70-річчю Львівського обласного державного ендокринологічного центру «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»*. Львів, 31 травня-2 червня 2018 р. С. 23-24. (Особистий внесок: ідея публікації, участь в написанні роботи, участь в зборі матеріалу, узагальнення результатів).

10. Причини смерті у хворих з пухлинами голови та ший за даними патологоанатомічних розтинів/ Галай О.О., Бондаренко С.Г., Дуда О.Р., Друзюк О.В., Карп С.Ю., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в отоларингології»*. Одеса, 14-15 травня 2018 р. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2018. №3-с. С.14-15. (Особистий

*внесок: аналіз літературних джерел, участь в написанні роботи, статистична обробка матеріалу, формування висновків).*

11. Гіпербарична оксигенація при лікуванні хворих з пухлинами голови та ший/ Галай О.О., Керунчик В.Т., Бондаренко С.Г., Дуда О.Р., Друзюк О.В., Карп С.Ю., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Сліпецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р. *Матеріали щорічної традиційної осінньої конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні досягнення в отоларингології»*. Львів, 1-2 жовтня 2018 р. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2018. №5-с. С.16-17. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування висновків).*

12. Duda O. «Small» medullary thyroid cancer and its relapses. *Матеріали 68-й конгресу товариства польських хірургів*. Краків, Польща, 27-30 вересня 2018 р. С. 1125.

13. Atypowa metoda rekonstrukcji stomii u pacjentów po radykalnym leczeniu raka krtani i gardła / Duda O., Slipetskyu R., Halay O., Bondarenko S., Druzyuk O., Sendeha I., Ludchak V., Karp S. *Materialy II Ogólnopolskiej Konferencji „Innowacje w otolaryngologii: wyzwania-możliwości-perspektywy”*, Kołobrzeg, 2017. *Nowa Audiofonologia*. 2017. T. 6, №3. P. 39-40. URL: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/380069.pdf> *(Особистий внесок: ідея публікації, участь в клінічних дослідженнях, формування висновків).*

14. Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р. Реконструктивно-реабілітаційні оперативні втручання у пацієнтів після радикального лікування раку гортані та глотки. *Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України*. Київ, 26–28 травня 2016 р. *Укр. радіол. журн*. 2016. Спец. вип. 1. С. 22-23. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, участь в написанні роботи, узагальнення результатів).*

15. Плоскоклітинний рак щитоподібної залози – рідкісний клінічний випадок / Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. *Матеріали Міжнародного наукового XVII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств*. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р. С. 213. *(Особистий внесок: ідея публікації, робота з пацієнтом, узагальнення результатів).*



### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

16. Способ реконструкции оро- и фарингостом адаптированным к ишемии Филатовским лоскутом / Карп С.Ю., Галай О.О., Дуда О.Р., Слипецкий Р.Р. *Хирургия. Восточная Европа*. 2018. т. 7, вып. 1. С. 133-140. URL: [https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group\\_id=item\\_11&article\\_id=line\\_0](https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2018-tom-7-n-1-2&group_id=item_11&article_id=line_0) (*Особистий внесок: участь в клінічних дослідженнях, формування висновків*).

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертації викладені та обговорені на:

1. XVII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Полтава, 14-16 листопада 2019 р.; форма участі – публікація тез)

2. Щорічній традиційній осінній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні досягнення в отоларингології» (Львів, 1-2 жовтня 2018 р.; форма участі – публікація тез)

3. 68-й конгресі товариства польських хірургів (Краків, Польща, 27-30 вересня 2018 р.; форма участі – публікація тез)

4. Міжнародному науковому XVII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р.; форма участі – публікація тез)

5. Всеукраїнській НПК з міжнародною участю, присвяченій 40-річчю кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького та 70-річчю Львівського обласного державного ендокринологічного центру «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань» (Львів, 31 травня-2 червня 2018 р.; форма участі – публікація тез)

6. Щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в отоларингології» (Одеса, 14-15 травня 2018 р.; форма участі – публікація тез)

7. НПК «Сучасна онкологія в еру скринінгових програм» (Львів, 17-19 квітня 2018 р.; форма участі – публікація тез)

8. II Ogólnopolska Konferencja „Innowacje w otolaryngologii: wyzwania-możliwości-perspektywy” (Kołobrzeg, 2017; форма участі – публікація тез)

9. XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 26-28 травня 2016 р.; форма участі – публікація тез)

## Додаток Б АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор

КНП ЛОР ЛОР ЛДЦ

Григорівський І.В.

29 ” грудня 2021 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** сучасні методи діагностики та хірургічного лікування хворих із рецидивним медулярним раком щитоподібної залози.
2. **Актуальність проблеми:** За останні 5 років у Львівській області спостерігається зростання більш агресивних форм медулярного раку щитоподібної залози, які переважно є у 3-4 стадіях. Рецидив захворювання на МРЩЗ мав практично кожний шостий (17,3%) хворий з медулярною карциномою. Для успішного лікування даної нозології важлива своєчасна діагностика, морфологічна верифікація, а також правильно підібрані методи лікування.
3. **Установа-розробник:** кафедра хірургії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
4. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП ЛОР Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр .
5. **Термін впровадження:** з лютого по грудень 2021 р.
6. **Форма / ефективність впровадження:** Розроблена модель ведення хворих із медулярним раком щитоподібної залози дозволила на 20% більше порівняно з класичними методами, попередити рецидиви захворювання та подовжити тривалість життя пацієнтів.
7. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+ С.
8. **Зауваження / пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

“Відповідальний за впровадження”

Завідувач відділення

пухлин голови та шиї

проф. Галай О.О.

“ 29 ” грудня 2021 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор

КНП «Подільський регіональний  
регіональний центр онкології Вінницької обласної  
ради» Шамрай В.А.

“26” грудня 2021 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** сучасні методи діагностики та хірургічного лікування хворих із рецидивним медулярним раком щитоподібної залози.
2. **Актуальність проблеми:** Практично кожний п'ятий (19,7 %) пацієнт на медулярний рак щитоподібної залози має рецидив захворювання при середньому часі спостереження 35 місяців. На виникнення рецидиву захворювання впливають багато чинників, зокрема поширення метастазів у лімфатичні вузли VI-VII рівня та високий передопераційний рівень кальцитоніну (Кт) у сироватці крові. Таким чином для успішного лікування необхідна його своєчасна діагностика, морфологічна верифікація та правильно підібрані методи лікування.
3. **Установа-розробник:** кафедра хірургії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
4. **Установа, в якій проведено впровадження:** КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради».
5. **Термін впровадження:** з лютого по грудень 2021 р.
6. **Форма / ефективність впровадження:** Розроблена модель ведення хворих із медулярним раком щитоподібної залози дозволила на 18% більше порівняно з класичними методами, попередити рецидиви захворювання та подовжити тривалість життя пацієнтів.
7. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+ С.
8. **Зауваження / пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

“Відповідальний за впровадження”

Завідувач відділу пухлин голови та шиї  
к. мед. н., Феджага Ігор Павлович

*Феджага*

“ 26 ” грудня 2021 р.

**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Генеральний директор  
КНП ТОР Тернопільський обласний  
клінічний онкологічний диспансер  
Д.м.н., професор Шкробот Л.В.  
“ 26 ” грудня 2021 року



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** сучасні методи діагностики та хірургічного лікування хворих із рецидивним медулярним раком щитоподібної залози.
2. **Актуальність проблеми:** У структурі злоякісних новоутворень щитоподібної залози медулярний рак складає 5-7%, а смертність від нього в останні роки досягає 14%. За даними GLOBOCAN в світі щороку виявляють близько 300000 нових випадків раку щитоподібної залози, помирають від нього близько 40 тисяч людей. Безсимптомне протікання медулярного раку щитоподібної залози призводить до пізньої діагностики, зокрема у половини хворих вже діагностуються регіонарні метастази. Для успішного лікування медулярного раку щитоподібної залози необхідна його своєчасна діагностика, морфологічна верифікація, раннє розпізнавання вузлів пухлинної природи та правильно підібрані методи лікування.
3. **Установа-розробник:** кафедра хірургії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
4. **Установа, в якій проведено впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** з лютого по грудень 2021 р.
6. **Форма / ефективність впровадження:** Розроблена модель ведення хворих із медулярним раком щитоподібної залози дозволила на 15% більше порівняно з класичними методами, попередити рецидиви захворювання та подовжити тривалість життя пацієнтів.
7. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+ С.
8. **Зауваження / пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

“Відповідальний за впровадження”  
Завідувач II хірургічного відділення  
Камінський А.В.

“ 26 ” грудень 2021 р.

**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Ректор Вінницького національного  
медичного університету імені

М.І. Пирогова

Академік НАМН України

д.мед.н., проф. Мороз В.М.

17 ” грудня 2021 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** сучасні методи діагностики та хірургічного лікування хворих із рецидивним медулярним раком щитоподібної залози.
2. **Актуальність проблеми:** У структурі злоякісних новоутворень щитоподібної залози медулярний рак складає 5-7%, а смертність від нього в останні роки досягає 14%. За даними GLOBOCAN в світі щороку виявляють близько 300000 нових випадків раку щитоподібної залози, помирають від нього близько 40 тисяч людей. Безсимптомне протікання медулярного раку щитоподібної залози призводить до пізньої діагностики, зокрема у половини хворих вже діагностуються регіонарні метастази. Для успішного лікування медулярного раку щитоподібної залози необхідна його своєчасна діагностика, морфологічна верифікація, раннє розпізнавання вузлів пухлинної природи та правильно підібрані методи лікування.
3. **Установа-розробник:** кафедра хірургії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
4. **Установа, в якій проведено впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** з лютого по грудень 2021 р.
6. **Форма / ефективність впровадження:** Розроблена модель ведення хворих із медулярним раком щитоподібної залози дозволила на 15% більше порівняно з класичними методами, попередити рецидиви захворювання та подовжити тривалість життя пацієнтів.
7. **Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій»:** 2+ С.
8. **Зауваження / пропозиції:** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

“Відповідальний за впровадження”

Завідувач кафедри променевої  
діагностики, променевої терапії та  
онкології, д.мед.н., професор Костюк О.Г.

“17” грудень 2021 р.