

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГЛАДКИХ НАДІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.441-006-091.8-076.5:57.086

ДИСЕРТАЦІЯ
ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕАНАЛІТИЧНОГО ЕТАПУ
ЦИТОЛОГІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ДІАГНОСТИЦІ НОВОУТВОРЕНЬ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»
спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Н.О.Гладких

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Залюбовська Ольга Іллівна, доктор медичних наук,
професорка

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Гладких Н.О. Підвищення ефективності преаналітичного етапу цитологічних технологій у діагностиці новоутворень щитоподібної залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» спеціалізація «Клінічна лабораторна діагностика» (22 – Охорона здоров'я). – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертація виконана в Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертація захищається в Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків, 2021.

Нормативно-правові документи, стандартні методи обстеження, спрямовані на діагностику новоутворень щитоподібної залози, що з часом оновлюються, сприяють зазначеному процесу завдяки розробці та впровадженню новітніх технологій. Разом з тим проблема відсутності обґрунтованих комбінацій методів лабораторного дослідження на етапі передопераційного періоду з одночасним зростанням кількості зареєстрованих хворих на рак щитоподібної залози – на 21,7 % з 2016 до 2020 року залишається актуальною.

Розв'язання проблемного питання потребує вдосконалення лабораторної діагностики, що з позиції доказовості вимагає залучення комплексного підходу з використанням нових критеріїв як загальновідомих, поширених у клінічній практиці методів, так і нових сучасних маркерів (імуноцитохімічних, імунохімічних). Важливим при цьому є запровадження діагностичного комплексу забезпечення моніторингу з метою оцінки прогнозу розвитку патологічного процесу щитоподібної залози, що дає можливість клініцисту обрати адекватну тактику ведення пацієнтів з обґрунтуванням оптимального строку оперативного лікування.

Вищезазначене обумовило вивчення окресленого питання та обґрунтувало мету дослідження.

Метою дослідження є покращення ефективності лабораторного скринінгу новоутворень щитоподібної залози на основі запропонованого вдосконаленого комплексного підходу, за результатами моніторингу якого можна обґрунтувати тактику ведення зазначеного контингенту.

Для розв'язання поставлених завдань використовувались наступні методи: загальноклінічні, імунохімічні, цитологічні, імуноцитохімічні, морфологічні, ультразвукове дослідження, соціологічні, статистичні. У роботі застосовані описове моделювання, структурно-логічний, бібліосемантичний та компаративний аналіз.

База дослідження – консультативна поліклініка КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова». Період роботи охоплював 2017 – 2021 рр.

Критерії виключення з дослідження: вік — молодше 18 років; вагітні жінки; наявність супутніх онкологічних захворювань; регулярне вживання пацієнтом препаратів біотину.

До дослідження включено за результатами ультразвукового методу 60 пацієнтів віком від 21 до 83 років (середній вік $54,6 \pm 1,9$ року). У випадках виявлення EU-TIRADS-4 (Thyroid image reporting and data system) категорії (проміжний ризик злякисності вузла щитоподібної залози) пацієнтам була надані виконана тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія. Пацієнтів було розподілено на три групи (згідно з класифікацією Bethesda System – BSRTC). До першої групи (BSRTC-II) увійшли 18 пацієнтів із доброякісним ураженням, з яких 88,9 % склали жінки та 11,1 % чоловіки; середній вік дорівнював $46,6 \pm 3,7$ року. До другої (BSRTC-V) – було включено 20 пацієнтів жіночої статі з середнім віком $58,7 \pm 3,1$ року з підозрою на злякисну пухлину. Третю групу (BSRTC-VI) склали 22

пацієнти зі злоякісною пухлиною, з яких 90,9 % — жінки та 9,1% — чоловіки; середній вік — $57,4 \pm 2,4$ року.

Дизайн дослідження передбачав послідовне виконання декількох взаємопов'язаних проспективних етапів діагностики.

Перший етап включав застосування анкетно-опитувального методу та проведення ультразвукового дослідження. Другий — передбачав аналіз загальноклінічних та імунохімічних досліджень. На третьому етапі — проведення цитологічних та імуноцитохімічних досліджень.

Виділені групи вірогідно не відрізнялись між собою за статтю пацієнтів ($\chi^2=2,21$), індексом маси тіла ($F=0,25$, $p>0,05$), площею новоутворення за даними УЗД ($H=1,92$, $H=2,11$, $H=2,30$ мм²) відповідно за групами. Пацієнти 1-ї групи були молодші інших за віковим складом. Слід зазначити, що понад половину пацієнтів у групах спостереження мали надлишкову масу тіла або ожиріння I – II ступенів — 55,6 %; 50,0 %; 72,7%, відповідно до 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. Порівняльний аналіз відповідних показників, які увійшли до програми дослідження, не виявив вірогідної різниці між пацієнтами з надлишковою та нормальною масою тіла, що обумовило надалі не враховувати дану ознаку.

До факторів ризику згідно з запропонованою анкетною були включені наступні критерії: генетична схильність; праця в шкідливих умовах (наявність пестицидів, промислових аерозолів, хімічних речовин та їх сполук, галогенів); тютюнопаління; перебування в зонах підвищеного радіаційного опромінення; лікування радіоактивним йодом в анамнезі.

За ROC-аналізом, прогностично важливими у виявлених серед них були лише наступні в 3-й групі: тютюнопаління; праця в шкідливих умовах (вплив пестицидів, промислових аерозолів, хімічних речовин та їх сполук, галогенів); тенденція генетичної схильності до патології щитоподібної залози.

За результатами показників загальноклінічного аналізу крові у хворих із новоутвореннями ЩЗ встановлені вірогідні відмінності в групах між рівнями

формених елементів крові за розширеним їх складом (середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, тромбокрит, середній об'єм тромбоцитів, відсоток великих тромбоцитів). Виявлено, що для пацієнтів першої групи з доброякісним процесом характерне вірогідне зниження загального рівня гемоглобіну ($103,3 \pm 7,1$ г/л), його середнього вмісту ($26,4 \pm 1,8$ пг) і концентрації в еритроциті ($296,2 \pm 7,4$ г/л) відносно 2-ї ($128,2 \pm 5,0$ г/л; $30,6 \pm 0,6$ пг; $315,7 \pm 2,7$ г/л) та третьої груп досліджень ($122,9 \pm 4,0$ г/л; $30,0 \pm 0,6$ пг; $311,9 \pm 2,5$ г/л) відповідно. Також у пацієнтів 1-ї групи вірогідно частіше мала місце мікроцитарна анемія. Для 2-ї групи характерним є вірогідне зниження загальної кількості тромбоцитів ($220,4 \pm 39,5 \times 10^9$ /л) та показника тромбокриту ($0,25 \pm 0,04$ %), а також підвищення середнього об'єму тромбоцитів ($11,23 \pm 0,28$ фл) та відсотка великих тромбоцитів ($35 \pm 2,5$ %) у порівнянні з 1-ю групою. Тоді як для 1-ї групи – $387,7 \pm 61,9 \times 10^9$ /л; $10,33 \pm 0,19$ фл; $0,39 \pm 0,06$ %; $28,2 \pm 1,7$ % та 2-ї групи – $299,9 \pm 21,05 \times 10^9$ /л; $0,69 \pm 0,23$ фл; $31 \pm 0,02$ %; $0,4 \pm 1,9$ %. Показники крові при злоякісному процесі у щитоподібній залозі (3-тя група) відрізняються вірогідно більшою кількістю лейкоцитів ($9,55 \pm 1,51 \times 10^9$ /л) та часткою еозинофілів ($4,33 \pm 1,51$ %) і базофілів ($0,68 \pm 0,12$ %) у порівнянні з 1-ю групою ($8,32 \pm 0,62 \times 10^9$ /л; $2,09 \pm 0,6$ %; $0,64 \pm 0,17$ %) та 2-ю групою ($7,06 \pm 0,72 \times 10^9$; $1,88 \pm 0,42$ %; $0,39 \pm 0,07$ %) відповідно.

Зазначимо, що перераховані показники у розрізі усіх параметрів перебувають в межах референтних значень. Проте, за результатами статистичного опрацювання (на основі ROC-аналізу) стало можливим обґрунтування нових порогових їх величин, що забезпечують диференційований підхід до визначення характеру процесу.

Оцінка тиреоїдного статусу пацієнтів із новоутвореннями щитоподібної залози показала наявність прямого взаємозв'язку між ступенем патологічного процесу в ЩЗ відносно рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) та значень додаткових діагностичних індексів, а саме, тиреоїдного індексу (ТІ) та індексу прогресивної периферичної конверсії (ІпПК).

Так, попри те, що середній рівень ТТГ у сироватці крові пацієнтів усіх груп не виходив за межі референтного інтервалу, він мав свою диференціацію. При доброякісному характері утворення ($1,45 \pm 0,28$ мкМО/л); при підозрі на злоякісність пухлини ($1,57 \pm 0,23$ мкМО/л) та при злоякісності ($2,00 \pm 0,14$ мкМО/л) відповідно. Таким чином, рівень ТТГ був найвищим у пацієнтів зі злоякісним процесом.

Водночас рівень вільного тироксину (вТ4) у сироватці крові показав наявність зворотної його кореляції із потенціалом злоякісності утворень ($r = - 0,45$). При доброякісному ураженні ЩЗ рівень вТ4 був ($11,91 \pm 2,09$ пмоль/л). Навпаки, абсолютна більшість пацієнтів із підозрою на злоякісність ($4,17 \pm 1,39$ пмоль/л) та власне злоякісний процес ($5,46 \pm 2,19$ пмоль/л) мали нижчі значення.

За результатами оцінки показника концентрації вільного трийодтироніну (вТ3) у сироватці крові більшості хворих також не виявлено вихід їх значень за межі референтного інтервалу. Водночас встановлено вірогідний зсув його значень. Зокрема, для доброякісних утворень ($5,61 \pm 0,22$ пмоль/л) та при підозрі на злоякісність ($6,43 \pm 0,45$ пмоль/л), а при злоякісному ураженні ($5,10 \pm 0,36$ пмоль/л) у порівнянні з попередніми. Крім того, за порівняльним аналізом величин даного показника, що також перебував у межах унормованих значень, викристалізовуються порогові критерії характеру патологічного процесу (доброякісне новоутворення – $4,67 - 6,30$; підозра на злоякісність – $3,90 - 8,30$ та злоякісне новоутворення – $3,87 - 7,50$ пмоль/л).

Отже, периферичні гормони вТ3 та вТ4 можуть слугувати для розрахунку тиреоїдних індексів, а не для автономного використання, як предиктора. Тиреоїдний індекс (ТІ) та індекс прогресивної периферичної конверсії (ІпПК) значуще відрізнялись між групами ($p < 0,01$) та були найвищими у пацієнтів з доброякісними пухлинами – $ТІ \geq 16,0$ (оптимальний рівень гормонів); $ІпПК \leq 2,0$ (оптимальне співвідношення тироксину і трийодтироніну); з підозрою на злоякісність — $ТІ \leq 10,0$ (оптимальний рівень гормонів); $ІпПК \leq 0,7$ (збільшення

конверсії тироксину в трийодтиронін); при злоякісності – $TI \leq 7,0$ (недостатність гормонів); $IpPK \leq 1,2$ (збільшення конверсії тироксину в трийодтиронін).

За рівнями антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) не було визначено суттєвих міжгрупових відмінностей, що може свідчити про відсутність процесу імуногенного руйнування щитоподібної залози. Таким чином, отримані дані дозволяють дійти до висновку, що АТ-ТПО не належить до визначальних показників діагностики, що узгоджуються нинішнім обсягом обумовлених протоколом обстежень.

Вперше вивчено значення рівня раково-ембріонального антигену (РЕА) у сироватці крові. Виявлено пряму залежність між показниками груп спостережень ($r=0,33$). При доброякісному ураженні щитоподібної залози (1-ша група) середній рівень РЕА складав – $1,23 \pm 0,35$ нг/мл. У пацієнтів з BSRTC-V категорією (2-га група) цей показник становив – $2,06 \pm 0,28$ нг/мл, тоді як у 3-й групі його рівень був $16,69 \pm 1,0$ нг/мл, що вище референтного значення на відміну від попередніх двох. Отже, за умов наявності показника вище його унормованих величин однозначно слід вважати злоякісне походження новоутворення. Крім того, це дає підставу клініцисту передбачати поширеність та ймовірність несприятливого подальшого перебігу захворювання.

Порівняльний аналіз даних імуноцитохімічного дослідження у пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ дозволив визначити взаємозв'язок рівня експресії тиреоглобуліну (ТГ), тиреоїдного фактора транскрипції-1 (ТТФ-1), Е-кадгерину та цитокератину-19 (ЦК-19) з потенціалом злоякісності пухлини для прагматичного аспекту передопераційної діагностики. Встановлено, що у пацієнтів з BSRTC-II (1-ша група) спостерігалась слабка експресія ТГ (прогормону ЩЗ) у 77,8 % випадків та помірна у 22,2 %. У 2-й групі пацієнтів з BSRTC-V категорією відзначалось підвищення інтенсивності реакції з антитілами до ТГ: лише у 20,0 % випадків експресія була слабкою, а в 80,0 % – помірною ($p < 0,001$ у порівнянні з 1-ю групою). Пацієнти 3-ї групи з BSRTC-VI категорією мали високу експресію ТГ у 63,6 % пацієнтів, помірна – у 9,1 %, негативний результат отриманий у

18,2 % випадків ($p < 0,001$ проти даних у 1-й і 2-й групах). Негативність експресії зумовлює надання можливості клініцисту припустити твердження про диференціювання злякисного процесу. Кореляційний аналіз підтверджує наявність прямого зв'язку між частотою підвищеної імуноекспресії ТГ і потенціалом злякисності новоутворення щитоподібної залози – $\chi^2=62,53$; $r=0,49$; $p < 0,001$, що підкреслює прогностичне значення цього маркера для ідентифікації злякисного процесу на передопераційному етапі. Дослідження проліферативної активності тканини ЩЗ на основі експресії білка ТТФ-1 показало його високу диференційно прогностичну значущість для оцінки ризику злякисного процесу у ЩЗ – $\chi^2=109,6$; $r=0,96$; $p < 0,001$. Так, при доброякісному процесі у всіх випадках (100 %) встановлено негативний статус експресії ТТФ-1 в 2-й групі на злякисність пухлини – слабку реакцію (+) у 100 % пацієнтів ($p < 0,001$), у 3-й групі – у 18,2 % випадків сильну експресію (+++), у 72,7 % – помірну (++) , у 9,1 % – слабку ($p < 0,001$ у порівнянні з попередніми групами).

Дослідження на реакцію Е-кадгерину, яка вважається протипухлинним супресором (антионкогеном), у досліджуваних зразках щитоподібної залози продемонструвала неоднозначні результати. При доброякісному характері новоутворення у 44,4 % випадків експресія була відсутня, у 55,6 % – слабка реакція. Наявність позитивної реакції Е-кадгерину відмічена в усіх біоптатах (100 %) з підозрою на злякисне новоутворення (2-га група), в тому числі слабкою спостерігалась у 90,0 % випадків, помірною — в 10,0 %. Водночас встановлено відсутність чіткого зв'язку експресії Е-кадгерину з неоплазією. Негативна експресія мала місце у 36,4 % випадків метастатичного ураження ЩЗ, слабка – у 36,4 %, помірна – у 27,2 %. Порівняльний аналіз наведених нижче даних ($p=0,053$ і $p=0,001$ з 1-ю і 2-ю групами відповідно) підтверджує, що Е-кадгерин не може бути використаний як окремий маркер. Визначене частково узгоджується з сучасними даними відносно об'єму доопераційної діагностики. На противагу попередньому маркеру, експресія цитокератину-19 з різним ступенем інтенсивності цитоплазматичного забарвлення пухлинних клітин визначалась у всіх досліджуваних новоутвореннях V і VI категорій за шкалою BSRTC. Сильна

експресія цитокератину-19 відзначалась в 40,0 % випадків при BSRTC-V і 45,4 % при BSRTC-VI, помірна – у 50,0 % і 36,4 % випадків відповідно, слабка – в 10,0 % і 18,2 %, без вірогідних відмінностей між групами ($p>0,05$). Водночас при доброякісному процесі в 55,6 % випадків відзначена відсутність реакції цитокератину-19, а в 44,4 % – слабка експресія ($p<0,001$ у порівнянні з 2-ю і 3-ю групами). Отже, цитокератин-19 слід відносити до перспективних маркерів ідентифікації злоякісного процесу.

За результатами аналітико-синтетичної обробки отриманих даних у цілому сформований триетапний підхід передопераційної діагностики. Перший – анкетно-опитувальний метод та ультразвукове дослідження; другий – аналіз загальноклінічних та імунохімічних досліджень, а третій – цитологічні та імуноцитохімічні дослідження.

Застосування запропонованої триетапної моделі дослідження дозволить спростити процедуру спостереження за функцією щитоподібної залози з малоінвазивністю використаних тестів та зменшить фінансові витрати пацієнта в майбутньому.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає в тому, що вперше проведена комплексна оцінка чинного обсягу лабораторного обстеження з метою скринінгової діагностики новоутворень щитоподібної залози з доведенням його недосконалості та обґрунтуванням потреби розширення на основі удосконалення відомих методів та залучення сучасних маркерів.

Набуло подальшого розвитку вивчення факторів ризику щодо виникнення новоутворень ЩЗ з виділенням провідних за результатами оцінки інформативності кожного.

Обґрунтований триетапний принцип комплексної діагностики новоутворень ЩЗ на основі прогностичних значень чинних методів з наступним об'єктивізованим групуванням, послідовність виконання яких забезпечує точність, мінімізує витрати та скорочує строки процедури.

Отримано підтвердження залежності між зміною значень показників у межах референтних величин відомих загальноновизнаних у клінічній практиці методів обстеження та імовірністю ризику розвитку новоутворень щитоподібної залози.

Вперше доведена пряма кореляційна залежність між рівнем раково-ембріонального антигену у сироватці крові та системою Bethesda з оцінки цитології щитоподібної залози.

Встановлено, що обґрунтована, імуноцитохімічна панель, до складу якої входять дані експресії E-кадгерину, цитокератину-19, тиреоглобуліну, TTF-1 має прогностичну цінність щодо діагностики новоутворень щитоподібної залози на доопераційному етапі.

Доведена ефективність запропонованої комбінованої моделі, що поєднує відомі, широко застосовані в клінічній практиці методи обстеження з уточненими значеннями їх порогових величин та імуноцитохімічна панель, що разом слугують інструментом для ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози та моніторингу з прогностичним визначенням їх перебігу.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що встановлені в межах референтних діапазонів порогові значення загальноклінічних та імунохімічних методів досліджень, які дозволяють забезпечити диференційований підхід до діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Вперше виявлено прогностичну властивість та доцільність використання РЕА на передопераційному етапі діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Запропонована імуноцитохімічна панель у складі комплексної системи, що забезпечує персоніфікований підхід до ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози та активного спостереження за процесом.

Розроблено модель комплексного лабораторного обстеження пацієнтів із захворюваннями ЩЗ, що передбачає триетапний підхід, в результаті якого забезпечується скринінг та досягається точність, скорочується термін діагностики із можливостями моніторингу.

Результати дисертаційного дослідження дозволяють авторці рекомендувати застосування запропонованих нововведень щодо діагностики новоутворень щитоподібної залози у широку клінічну практику ендокринологів та лікарів-лаборантів. Одержані результати кваліфікаційної праці впроваджені в практику у міській лікарні № 9, місто Кам'янське та в Комунальному некомерційному підприємстві «Павлоградська центральна районна лікарня» Вербківської сільської ради.

Результати досліджень наукової роботи також впроваджені та використовуються в навчальному процесі на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Ключові слова: щитоподібна залоза, новоутворення щитоподібної залози, TIRADS, Bethesda, рак щитоподібної залози, лабораторна діагностика, анемія, онкомаркери, імуноцитохімічне дослідження, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія, раково-ембріональний антиген.

SUMMARY

Hladkykh N.O. “Improving the efficiency of the preanalytical stage of cytological technologies in the diagnosis of thyroid neoplasm. — Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) academic degree in specialty 224 — “Technologies of medical diagnostics and treatment”, specialization “Clinical laboratory diagnostics” (22 — Health Care) — Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The defense of the PhD thesis will take place at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

Regulatory and legal documents, standard examination methods aimed at diagnosing thyroid neoplasms, which are updated over time, contribute to this process through the development and implementation of new technologies. However, the lack of reasonable combinations of laboratory methods in the preoperative period with a simultaneous increase in the number of registered patients with thyroid cancer (by 21,7 % from 2016 to 2020), still remain relevant.

Solving the problem requires the improvement of laboratory diagnostics, which from the standpoint of evidence, requires a comprehensive approach using new criteria as well-known methods common in clinical practice and also new modern markers (immunocytochemical, immunochemical markers). It is important to introduce a diagnostic complex of monitoring to assess the prognosis of the pathological process of the thyroid gland to choose the clinician adequate management of patients with justification of the optimal duration of surgical treatment. This led to the study of the outlined issue and justified the purpose of the study.

The aim of the study was to improve the efficiency of laboratory screening of thyroid neoplasms on the basis of the proposed improved integrated approach, based on the monitoring to justify the tactics of this contingent.

The following methods were used to solve the tasks: general clinical, immunochemical, cytological, immunocytochemical, morphological, ultrasound, sociological, statistical. Descriptive modeling, structural-logical, bibliosemantic and comparative analysis are used in the work.

The research base is the consultative polyclinic of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov. The period of work — 2017-2021.

Exclusion criteria from the study: age — under 18 years; pregnant women; the presence of concomitant cancer; regular use of biotin medications by the patients.

According to the results of the ultrasound method, 60 patients aged 21 to 83 years (average age $54,6 \pm 1,9$ years) were included in the study. In cases of detection of TIRADS-4 category (intermediate risk of malignancy of the thyroid gland), patients subsequently underwent fine-needle aspiration puncture biopsy (FNA). Patients were divided into three groups (according to the classification Bethesda System — BSRTC). The first group included 18 patients with benign lesions, of which 88,9 % were women and 11,1% men; the average age was $46,6 \pm 3,7$ years. The second group included 20 patients with suspected female malignancy with an average age of $58,7 \pm 3,1$ years.

The third group consisted of 22 patients with malignant tumors, of which 90.9 % — were women and 9,1 % — were men; the average age is $57,4 \pm 2,4$ years. The design of the study involved the successive implementation of several interrelated prospective stages of diagnosis. The first is an interrogation method and ultrasound examination; the second — provided for the analysis of general clinical and immunochemical studies, the third — cytological and immunocytochemical studies.

The selected groups probably did not differ in the sex of patients ($\chi^2 = 2.21$), body mass index ($F = 0,25$, $p > 0,05$), the area of the neoplasm according to ultrasound ($H = 1,92$, $H = 2,11$, $H = 2,30$ mm²), respectively by groups. Patients of the 1st group were younger than others. It should be noted that more than half of the patients in the observation groups were overweight or had obesity I-II degree — 55,6 %; 50,0 %; 72,7 %, respectively, in the 1st, 2nd and 3rd groups. Comparative analysis of the relevant

indicators included in the study program did not reveal a significant difference between patients with overweight and normal body weight, which led to further disregard for this feature.

Risk factors according to the proposed questionnaire included the following criteria: genetic predisposition; work in harmful conditions (pesticides, industrial aerosols, chemicals, and their compounds, halogens); smoking; staying in areas of high radiation exposure, radioactive iodine treatment.

According to the ROC analysis, the 3rd group was prognostically important among them: smoking; working in harmful conditions (exposure to pesticides, industrial aerosols, chemicals, and their compounds, halogens; the tendency of genetic predisposition to pathology of the thyroid gland).

There are probable differences in groups between the levels of formed blood elements in their expanded composition (Mean Corpuscular Hemoglobin, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, plateletcrit, Mean Platelet Volume, platelet large cell ratio) due to the results of general clinical blood tests with thyroid neoplasms. It was found that for patients of group 1 with a benign process is characterized by a probable decrease in total hemoglobin ($103,3 \pm 7.1$ g / l), Mean Corpuscular Hemoglobin ($26,4 \pm 1.8$ pg) and Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration ($296,2 \pm 7,4$ g / l) relative to the 2nd ($128,2 \pm 5,0$ g / l; $30,6 \pm 0,6$ pg; $315,7 \pm 2,7$ g / l) and 3rd study groups ($122,9 \pm 4,0$ g / l; $30,0 \pm 0,6$ pg; $311,9 \pm 2,5$ g / l), respectively. Microcytic anemia was also likely to be more common for patients in group 1. The 2nd group is characterized by a probable decrease in the total number of platelets ($220,4 \pm 39,5 \times 10^9$ / l) and platelet count ($0,25 \pm 0,04$ %), as well as an increase in the Mean Platelet Volume ($11,23 \pm 0,28$ fl) and the percentage of platelet large cell ratio ($35 \pm 2,5$ %) compared with 1 group. Whereas for 1 group — $387,7 \pm 61,9 \times 10^9$ / l; $10,33 \pm 0,19$ fl; $0,39 \pm 0,06$ %; $28,2 \pm 1,7$ % and 2 groups — $299,9 \pm 21,05 \times 10^9$ / l; $0,69 \pm 0,23$ fl; $31 \pm 0,02$ %; $0,4 \pm 1,9$ %. Indicators of blood in the malignant process in the thyroid gland (group 3) differ significantly in the number of white blood cells ($9,55 \pm 1,51 \times 10^9$ / l) and the proportion of eosinophils ($4,33 \pm 1,51$ %) and basophils ($0,68 \pm 0,12$ %) in comparison

with 1 group ($8,32 \pm 0,62 \times 10^9 / l$; $2,09 \pm 0,6 \%$; $0,64 \pm 0,17 \%$) and group 2 ($7,06 \pm 0,72 \times 10^9$; $1,88 \pm 0,42 \%$, $0,39 \pm 0,07\%$), respectively.

Moreover, these indicators in terms of all parameters are within the reference values. However, based on the results of statistical processing (based on ROC-analysis) it became possible to substantiate new thresholds, which provide a differentiated approach to determining the nature of the process.

The assessment of thyroid status of patients with thyroid neoplasms showed a direct correlation between the degree of pathological process in the thyroid gland relative to TSH levels and the values of additional diagnostic indices, namely thyroid index (TI) and progressive peripheral conversion index (IpPC).

Thus, despite the fact that the average level of TSH in the serum of patients of all groups did not exceed the reference range, it had its own differentiation. Benign nature of the formation ($1,45 \pm 0,28$ mIU/L); tumor malignancy is suspected ($1,57 \pm 0,23$ mIU/L) and malignancy ($2,00 \pm 0,14$ mIU/L), respectively. So, the level of TSH was the highest of patients with malignant process.

At the same time, the level of fT4 in the blood serum showed its inverse correlation with the potential for malignancy ($r = -0.45$). In benign thyroid lesions, the level of fT4 was ($11,91 \pm 2,09$ pmol / l). In contrast, the vast majority of patients with suspected malignancy ($4,17 \pm 1,39$ pmol / l) and the malignancy itself ($5,46 \pm 2,19$ pmol / l) had lower values.

Due to the results of the assessment of the concentration of fT3 in the serum of the majority of patients, their values were also not found of the reference interval. Simultaneously probable shift of its values is established. In particular for benign formations ($5,61 \pm 0,22$ pmol / l) and in case of suspicion of malignancy ($6,43 \pm 0,45$ pmol / l), and in case of malignant lesion ($5,10 \pm 0,36$ pmol / l) compared to previous ones. In addition, the comparative analysis of the values of this indicator, which was also within the normalized values, crystallizes the threshold criteria for the nature of the

pathological process (benign tumor — 4,67 – 6,30; suspected malignancy — 3,90 – 8,30 and malignant tumor — 3,87 – 7,50 pmol / L).

Thus, peripheral hormones fT3 and fT4 may be used to calculate thyroid indices rather than for autonomous use as a predictor. Thyroid index (TI) and progressive peripheral conversion index (IpPC) differed significantly between groups ($p < 0,01$) and were the highest of patients with benign tumors — $TI \geq 16,0$ (optimal hormone levels); $IpPC \leq 2,0$ (optimal ratio of thyroxine and triiodothyronine); with suspected malignancy — $TI \leq 10,0$ (optimal level of hormones); $IpPC \leq 0,7$ (increase in conversion of thyroxine to triiodothyronine); in malignancy — $TI \leq 7,0$ (hormone deficiency); $IpPC \leq 1,2$ (increased conversion of thyroxine to triiodothyronine).

There were no significant intergroup differences in the levels of thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), which may indicate the absence of the process of immunogenic destruction of the thyroid gland. Thus, the obtained data allow us to conclude that TPOAb does not belong to the diagnostic indicators that are consistent with the current volume of examinations due to the protocol.

The value of the level of cancer-embryonic antigen (CEA) in the serum was studied for the first time. A direct influence between the indicators of the observation groups ($r = 0,33$) was revealed. In benign thyroid lesions (group 1), the average level of CEA was $1,23 \pm 0,35$ ng / ml. In patients with category V BSRTC (group 2), this figure was — $2,06 \pm 0,28$ ng / ml. Whereas in group 3 its level was $16,69 \pm 1,0$ ng / ml, which is higher than the reference value in contrast to the previous two. Therefore, in the presence of an indicator above its normalized values, the malignant origin of the neoplasm should be considered unambiguously. In addition, it gives the clinician reason to predict the prevalence and likelihood of adverse further course of the disease.

Comparative analysis of immunocytochemical data of patients with thyroid neoplasms revealed the correlation between the expression of thyroglobulin, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), E-cadherin and cytokeratin-19 with the potential for tumor malignancy for pragmatic diagnosis. It was found that patients with BSRTC-II (group 1) had weak expression of thyroglobulin (thyroid hormone) in 77,8 % of cases and moderate

in 22,2 %. In the 2nd group of patients with BSRTC-V category there was an increase in the intensity of the reaction with antibodies to thyroglobulin: only in 20,0 % of cases the expression was weak, and in 80,0 % — moderate ($p < 0,001$ compared with the 1st group). Patients in group 3 with BSRTC-VI category had high thyroglobulin expression in 63.6 % of patients, moderate — in 9,1 %, a negative result was obtained in 18,2 % of cases ($p < 0,001$ against data in the 1st and 2nd groups). Negative expression makes it possible for the clinician to make claims about the differentiation of the malignant process. Correlation analysis confirms a direct link between the frequency of increased immunogenic expression of thyroglobulin and the potential for malignancy of the thyroid gland — $\chi^2 = 62.53$; $r = 0.49$; $p < 0.001$, which emphasizes the prognostic value of this marker for the identification of malignant processes in the preoperative stage. The study of the proliferative activity of thyroid tissue based on the expression of TTF-1 protein showed its high differential prognostic significance for assessing the risk of malignant process in the thyroid gland — $\chi^2 = 109.6$; $r = 0.96$; $p < 0.001$. Therefore, in the benign process in all cases (100 %) the negative status of TTF-1 expression was established, in the 2nd group on tumor malignancy — a weak reaction (+) in 100 % of patients ($p < 0.001$), in the 3rd group — in 18, 2 % of cases strong expression (+++), in 72.7 % — moderate (++), in 9.1 % — weak ($p < 0.001$ compared to previous groups).

The study of the reaction of E-cadherin, which is considered an antitumor suppressor (antioncogene), in the studied samples of the thyroid gland showed mixed results. With the benign nature of the neoplasm in 44,4 % of cases, expression was absent, in 55,6 % — a weak reaction. The presence of a positive reaction of E-cadherin was noted in all biopsies (100 %) with suspicion of malignancy (group 2), including weak was observed in 90,0 % of cases, moderate — in 10,0 %. At the same time, there is no clear link between E-cadherin expression and neoplasia. Negative expression occurred in 36,4 % of cases of metastatic thyroid disease, weak — in 36,4 %, moderate — in 27,2 %. A comparative analysis of the following data ($p = 0,053$ and $p = 0,001$ compared to groups 1 and 2, respectively) confirms that E-cadherin cannot be used as a separate marker. The definition is partially consistent with current data on the scope of preoperative diagnosis. In contrast to the previous marker, the expression of cytokeratin-19 with varying degrees

of intensity of cytoplasmic staining of tumor cells was determined in all studied tumors of V and VI category on the BSRTC scale. Strong expression of cytokeratin-19 was observed in 40,0 % of cases with BSRTC-V and 45,4 % with BSRTC-VI, moderate — in 50,0 % and 36,4 % of cases, respectively, weak – in 10,0 % and 18,2 %, without significant differences between groups ($p > 0,05$). At the same time, in the benign process in 55,6 % of cases there was no reaction of cytokeratin-19, and in 44,4 % — weak expression ($p < 0,001$ in comparison with the 2nd and 3rd groups). Therefore, cytokeratin-19 should be considered a promising marker in order to identify a malignant process.

According to the results of analytical and synthetic analysis of the obtained data, a three-stage approach to preoperative diagnosis is generally formed. The first is an interrogation method and ultrasound examination; the second — provided for the analysis of general clinical and immunochemical studies, the third — cytological and immunocytochemical studies.

The application of the proposed three-stage research model will simplify the procedure of monitoring thyroid function with minimally invasive tests used and reduce the patient's financial costs in the future.

The scientific innovativeness of the study is that for the first time a comprehensive assessment of the current volume of laboratory examination for screening diagnosis of thyroid tumors with proof of its imperfection and justification of the need for expansion based on improved known methods and modern markers.

The study of risk factors for the occurrence of thyroid tumors has been further developed, with the selection of the leading ones according to the results of the assessment of the informativeness of each factor. The three-stage principle of complex diagnostics of thyroid neoplasms is substantiated on the basis of prognostic values of current methods with the subsequent objectified grouping, the sequence of which ensures accuracy, minimizes costs and reduces the time of the procedure.

Furthermore, the link between the change in the values of indicators within the reference values of the well-known in clinical practice methods of examination and the probability of risk of thyroid neoplasms was confirmed. For the first time, a direct correlation between the level of cancer-embryonic antigen in the serum and the Bethesda system for the assessment of thyroid cytology was proved.

It was found that the substantiated immunocytochemical panel, which includes data on the expression of E-cadherin, cytokeratin-19, thyroglobulin, TTF-1 has prognostic value for the diagnosis of thyroid neoplasms at the preoperative stage.

The effectiveness of the proposed combined model, which includes known, widely used in clinical practice examination methods with refined values of their threshold values and immunocytochemical panel, which together serve as a tool for early diagnosis of thyroid neoplasms and monitoring with prognostic determination of their course.

The practical significance of the obtained results is that the threshold values of general clinical and immunochemical research methods are established within the reference ranges, which allows providing a differentiated approach to the diagnosis of thyroid tumors.

For the first time, the prognostic property of cancer-embryonic antigen at the preoperative stage of diagnosis of thyroid tumors was revealed. The expediency of CEA application at the preoperative stage of diagnosis is proved.

An immunocytochemical panel as a part of a complex system is proposed, which provides a personalized approach to early diagnosis of thyroid neoplasms and active monitoring of the process.

A model of complex laboratory examination of patients with thyroid diseases has been developed, which provides a three-stage approach as a result of which screening is provided and accuracy is achieved, the diagnostic period with monitoring capabilities is reduced.

The obtained results of the study allow the author to recommend the application of the proposed innovations in the diagnosis of thyroid tumors in the wide clinical practice

of endocrinologists and laboratory physicians. The obtained results of the thesis research were put into practice in the city hospital № 9, the city of Kamyanske and in the Municipal non-profit enterprise “Pavlohrad Central District Hospital” of Verbktivska village council.

The results of scientific research are also implemented and used in the educational process at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: thyroid gland, thyroid neoplasm, TIRADS, Bethesda, thyroid cancer, laboratory diagnosis, anemia, tumor markers, immunocytochemical study, fine-needle aspiration biopsy, cancer-embryonic antigen.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Доцільність використання імуноцитохімічного дослідження в доопераційній діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Морфологія*. 2020. 14(4): 95-100. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.95-100> (Особистий внесок здобувача – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення матеріалів, узагальнення й підготовка до друку).
2. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Комплексний аналіз факторів ризику новоутворень щитоподібної залози. *SWorldJournal*. 2020. 2(6): 16-21. DOI: <https://doi.org/10.30888/2663-5712.2020-06-02-044> (Особистий внесок здобувача – збір матеріалу, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).
3. Залюбовська ОІ, Гладких НО, Гриценко ПО. The principle of combined preoperative diagnosis of thyroid tumors. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. 1(3): 529-534. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202103127> (Особистий внесок здобувача – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення результатів, узагальнення й підготовка до друку).
4. Поліон МЮ, Гладких НО, Залюбовська ОІ, Гриценко ПО. Значущість змін загальноклінічного аналізу крові та тиреоїдного статусу у пацієнтів із вузловими утвореннями щитоподібної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. 29(1): 45-57. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.45-57> (Особистий внесок здобувача – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення результатів, узагальнення й підготовка до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Гладких НО, Залюбовська ОІ, Тюпка ТІ, Зленко ВВ. Цитологічний метод дослідження в діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я»* (м. Запоріжжя, 26 – 27 жовтня 2017 р.). Харків, 2017; с.17.

6. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Рівень вільного трийодтироніну в передопераційній діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»* (м. Дніпро, 4 – 6 листопада 2020 р.). Дніпро, 2020; с. 33-34.

7. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Особливості кореляційного взаємозв'язку рівня вільного тироксину з новоутвореннями щитоподібної залози. *Scientific Collection «InterConf» № 2(38): with Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Conference «Science, Education, Innovation: Topical issues and modern Aspects»* (Tallinn, Estonia, December 16 – 18, 2020). Tallinn, Estonia: Uhingu Teadus juhatus, 2020; p. 910-912.

8. Zalyubovska O.I., Hladkykh N.O. The role of carcinoembryonic antigen in the different diagnosis of thyroid cancer. *International periodic scientific journal «Modern scientific researches» № (14)*. December 2020, Minsk, Belarus. 2020; p. 82-85.

9. Гладких Н.О. Аналіз пріоритетних факторів ризику злоякісних новоутворень щитоподібної залози. *Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Потенціал сучасної науки»* (м. Київ, 23 – 24 січня 2021р.). Київ, 2021; с. 30-31.

10. Залюбовська О.І., Гладких Н.О. Первинний аналіз тромбоцитарної ланки гемограми пацієнтів з новоутвореннями щитоподібної залози. *The driving force of*

science and trends in its development: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the I International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 5). January 29, 2021, Coventry, United Kingdom: European Scientific Platform. 2021; p. 56-59.

11. Zalyubovska O.I., Hladkykh N.O. Thyroid transcription factor 1 in thyroid neoplasms. *Abstracts of III International Scientific and Practical Conference*, February 2 – 5, 2021, Lisbon, Portugal, 2021; P. 115-117; (постерна доповідь).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	24
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОЦІНКУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (аналітичний огляд наукової літератури).....	37
1.1. Ідентифікація факторів ризику як складова передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози.....	37
1.2. Ультразвукове та цитологічне дослідження як основа ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози.....	44
1.3. Роль головних та другорядних пухлинних маркерів, асоційованих з диференційною діагностикою новоутворень щитоподібної залози.....	50
1.4. Сучасні можливості клініко – лабораторних тестів в передопераційному дослідженні новоутворень щитоподібної залози.....	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	64
2.1. Методи першого етапу передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози.....	64
2.2. Методи другого етапу передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози.....	67
2.3. Методи третього етапу передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози.....	70
2.4. Методи статистичного аналізу.....	75
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРШОГО ЕТАПУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ.....	77
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДРУГОГО ЕТАПУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ.....	87
4.1. Результати загальноклінічного аналізу крові.....	87
4.2. Результати оцінки тиреоїдного профілю.....	101

4.3. Результати оцінки рівня раково-ембріонального антигену.....	111
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ТРЕТЬОГО ЕТАПУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ.....	118
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	135
ВИСНОВКИ.....	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149
ДОДАТКИ.....	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТА – Американська тиреоїдна асоціація

АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну

АТ-ТПО – антитіла до тиреоїдної пероксидази

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

вТ3 – вільний трийодтиронін

вТ4 – вільний тироксин

ЕК – Е-кадгерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІпПК – індекс прогресуючої периферичної конверсії

НЛІ – нейтрофільно-лімфоцитарний індекс

НСЕ – нейрон-специфічна енолаза

ПРЩЗ – папілярний рак щитоподібної залози

РЕА – раково-ембріональний антиген

РЩЗ – рак щитоподібної залози

ТАПБ – тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія

ТГ — тиреоглобулін

ТІ – тиреоїдний індекс

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ФРЩЗ – фолікулярний рак щитоподібної залози

ЦК – цитокератин

ЩЗ – щитоподібна залоза

AAACE – American Association of Clinical Endocrinologists

ACE – American College of Endocrinology

AME – Associazione Medici Endocrinologi

BTA – British Thyroid Association

HBME – Hector Battifora mesothelial cell

HCT – hematocrit

HGB – hemoglobin

M – середнє арифметичне значення

MCH – Mean Corpuscular Hemoglobin

MCV – Mean Corpuscular Volume

MCHC – Measure of the average Concentration of Hemoglobin

Me – медіана

MPV – Mean Platelet Volume

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NIFTP – Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features

PAX – 8 – paired box 8

PCT – plateletcrit

PLT – platelets

Q25 %; Q75 % – широта інтерквантильного розмаху

RBC – Red Blood Cell

SD – стандартне відхилення

TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

TIRADS —Thyroid Imaging Reporting and Data System

TTF- 1 – thyroid transcription factor 1

WBC – white blood cell

ВСТУП

Актуальність теми. Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найпоширенішим злоякісним захворюванням ендокринної системи (на нього припадає 3,4 % усіх видів раку, щорічно діагностованих у всьому світі) [86]. Висхідна кількість його діагнозів у сучасному світі пояснюється дією різноманітних факторів (генетика, радіоактивне опромінення, йододефіцит тощо) [68, 157].

Згідно з базою даних GLOBOCAN 2018, РЩЗ посідає 9-те місце за рівнем захворюваності. Щорічний темп приросту РЩЗ складає 5–7 %, тому вже сьогодні цей вид онкологічної патології, зокрема, у жінок на п'ятому місці за розповсюдженням. За останні кілька десятиліть кількість випадків збільшена у багатьох регіонах світу [23, 39, 86, 187].

За даними Національного канцер-реєстру України РЩЗ складає в загальній структурі онкологічних захворювань 1 – 3 %. У 2018 році зареєстровано вагомий середній приріст загальної захворюваності на РЩЗ, який складав 8,8 % у порівнянні з попереднім роком (на 10,3 % у чоловіків та на 9,1% у жінок), особливо в областях, які зазнали радіаційного забруднення [61, 178].

В Україні до року від часу встановлення діагнозу помирають 3,4 % хворих на РЩЗ, але в деяких областях цей показник значно перевищений, наприклад, у Волинській — у 5 разів (17,1 %), у Закарпатській, Харківській та Хмельницькій областях – у 2 – 2,5 рази (6,5 – 8,8 %) [148].

За оцінками щорічної смертності серед дорослого населення її рівень від РЩЗ (0,4–0,5 %) залишається порівняно стабільним і низьким [25, 192]. Такий характер онкоепідеміологічного процесу багато в чому пояснюється все більшим використанням нових діагностичних технологій візуалізації та медичного спостереження, покращенням доступу до медичної допомоги в цілому, що сприяє діагностиці так званих субклінічних вузлів [187]. Однак, разом із досягненням це

викликає занепокоєння з приводу витрат та потенційної захворюваності, що пов'язано з короткостроковим та довгостроковим веденням пацієнтів з новоутвореннями щитоподібної залози, а саме: періодичні амбулаторні візити та додаткові лабораторні обстеження, ТАПБ, у деяких невизначених випадках — геномне профілювання. Тому існує усвідомлена потреба в більш досконалих методах передопераційної діагностики, але невирішеним залишається питання забезпечення цього механізму в клінічних лабораторіях під час скринінгу [54, 68, 170].

Виходячи з того, що прогноз для пацієнтів з раком щитоподібної залози дуже мінливий, для допомоги клініцистам в передопераційній діагностиці наразі удосконалюються клінічні рекомендації щодо РЩЗ особливо. Тим більше, щоб досягти впровадження комплексних обґрунтованих та доцільних комбінацій тестів, необхідно вирішити низку питань в лабораторних дослідженнях, зокрема, в оновленні посадових інструкцій лікарів-лаборантів, оптимізації хронометражу на один цитологічний препарат, питанні стандартизованих цитологічних висновків (цитологічна оцінка пунктатів ТАПБ щитоподібної залози, яка має бути виконана тільки згідно з міжнародною класифікацією Bethesda), віднесенні цитологічної діагностики до лабораторної служби та відсутність до належного зв'язку з патоморфологічною службою, адже цитологічна діагностика нині є підрозділом лабораторій. Доказову базу в основному мають клініко-діагностичні алгоритми після оперативного втручання, але суттєвою є необхідність розробки стратегії постійного спостереження від першого візиту пацієнта на ультразвукове дослідження з одночасним проведенням процедури ТАПБ до етапу динамічного спостереження за необхідності.

І хоча цитологічний метод є високочутливим [153, 154], однак він має головний недолік: приблизно 25 % препаратів ЩЗ залишаються без остаточного цитологічного діагнозу, а це обумовлює пошук додаткових клініко-діагностичних кроків [172, 228].

Саме оптимізування передопераційної діагностики на першому етапі за допомогою лабораторної діагностики забезпечить у майбутньому оптимальний термін процедури, малоінвазивність та економічну раціональність надання медичних послуг.

Передопераційний профіль лабораторних досліджень чи визначені референтні величини для окремих категорій, які б дозволяли досягти вищезазначеного, досі не представлені, що актуалізує питання розробки більш досконалих та швидких комбінацій [64, 170].

Висхідна кількість діагнозів РЩЗ багато в чому пояснюється все більшим використанням технологій візуалізації та медичного спостереження, а також покращенням доступу до медичної допомоги в цілому, що сприяє виявленню дрібних, субклінічних вузлів щитоподібної залози. При цьому відносно сприятливі показники прогнозу захворювання, на жаль, не в повному обсязі демонструють його дійсний вплив на фізичний та емоційний стан пацієнта. Це викликає занепокоєння щодо витрат та потенційної захворюваності, пов'язаної з короткостроковим і довгостроковим веденням пацієнтів із вузлами щитоподібної залози, що включає періодичні амбулаторні відвідування. Адже це не має раціональності з боку кратності візитів в лабораторію.

Звичайно, наразі є вибір серед молекулярно-генетичних тестів [54, 119], але їх вартість надвисока. Адже навіть попри залучення вищезазначених тестів приблизно дві третини пацієнтів все ще проходять тотальну тиреоїдектомію, а третина – гемитиреоїдектомію [4, 40]. Останні, в свою чергу, мають суттєві ризики для пацієнтів похилого віку в післяопераційному періоді, особливо після тотальної тиреоїдектомії щодо РЩЗ [98]. Вже сьогодні необхідно відтворювати ризики за допомогою додаткових тестів або визначення нових референтних діапазонів, що надалі ініціює персоніфікований підхід до пацієнта.

Виходячи з аналізу даних літературних джерел, встановлено, що РЩЗ до 2030 року стане однією з чотирьох найпоширеніших злоякісних пухлин [168]. Проте, слід зауважити, що це явище стосується лише папілярного раку

щитоподібної залози (ПРЩЗ), оскільки кількість інших гістологічних типів РЩЗ залишається стабільною [48, 97].

Ця багатоаспектність питань передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ за допомогою лабораторних систем не має єдиного погляду на значущість розробки предикторів у цитологічній діагностиці. З цих позицій великий інтерес становить напрацювання алгоритму для обґрунтованого, персоніфікованого відбору обсягу передопераційних тестів. Це спонукало нас до виконання даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету «Теоретичне обґрунтування й удосконалення діагностики та лікування у клініці внутрішніх хвороб з застосуванням лікарських засобів (препаратів) з природної сировини», № держреєстрації 0116U004992.

Мета дослідження: покращити ефективність лабораторного скринінгу новоутворень щитоподібної залози на основі запропонованого вдосконаленого комплексного підходу, за результатами моніторингу якого можна обґрунтувати тактику ведення зазначеного контингенту.

Завдання дослідження, що обумовлені поставленою метою, передбачали:

1. Виявити фактори ризику новоутворень щитоподібної залози з подальшою їх оцінкою.
2. Обґрунтувати значущість результатів еритроцитарного, тромбоцитарного та лейкоцитарного профілю для передопераційного етапу.
3. Проаналізувати показники тиреоїдного гомеостазу із визначенням злякисного потенціалу новоутворення.
4. Оцінити ефективність раково-ембріонального антигену в передопераційній діагностиці.

5. Визначити рівень експресії імуноцитохімічних маркерів для II, V, VI категорій Bethesda.

6. Обґрунтувати удосконалений комплексний метод лабораторної діагностики новоутворень щитоподібної залози на преаналітичному етапі.

Об'єкт дослідження – доопераційна діагностика новоутворення щитоподібної залози за шкалою EU-TIRADS (IV категорія, підозрілі на злоякісні зміни ЩЗ).

Предмет дослідження – показники загальноклінічного, імунохімічного, цитологічного, імуноцитохімічного методів дослідження.

Методи дослідження. Методологічною основою дисертаційної роботи є системний підхід та аналіз даних. Для розв'язання поставлених завдань використовувались наступні методи: загальноклінічні, імунохімічні, цитологічні, імуноцитохімічні, ультразвукове дослідження, соціологічні, статистичні. У роботі застосовано описове моделювання, структурно-логічний, бібліосемантичний та компаративний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Дана комплексна оцінка чинного обсягу лабораторного обстеження з метою скринінгової діагностики новоутворень щитоподібної залози з доведенням його недосконалості та обґрунтуванням потреби розширення на основі удосконалення відомих методів та залучення сучасних маркерів.

Набуло подальшого розвитку вивчення факторів ризику щодо виникнення новоутворень щитоподібної залози з виділенням провідних за результатами оцінки інформативності кожного.

Обґрунтований триетапний принцип комплексної діагностики новоутворень щитоподібної залози на основі прогностичних значень чинних методів з наступним об'єктивізованим групуванням, послідовність виконання яких забезпечує точність та скорочує строки процедури.

Доведена залежність між зміною значень показників у межах референтних величин відомих загальноновизнаних в клінічній практиці методів обстеження та імовірністю ризику розвитку новоутворень щитоподібної залози.

Вперше отримано підтвердження прямої кореляційної залежності між рівнем раково-ембріонального антигену у сироватці крові та патологічним процесом у щитоподібній залозі.

Обґрунтована імуноцитохімічна панель, до складу якої входять дані експресії Е-кадгерину, цитокератину-19, тиреоглобуліну, ТТГ-1 та доведена їх прогностична значущість при діагностиці новоутворень щитоподібної залози на доопераційному етапі.

Обґрунтована запропонована комбінована модель, що поєднує відомі, широко застосовані в клінічній практиці методи обстеження з уточненими значеннями їх порогових величин та імуноцитохімічна панель, що разом слугують інструментом для ранньої діагностики новоутворень ЩЗ та моніторингу з прогностичним визначенням їх перебігу.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлені в межах референтних діапазонів порогові значення загальноклінічних та імунохімічних методів досліджень, що забезпечують диференційований підхід до діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Вперше виявлено прогностичну властивість раково-ембріонального антигену на передопераційному етапі діагностики новоутворень ЩЗ. Доведено доцільність застосування РЕА на доопераційному етапі діагностики.

Запропонована імуноцитохімічна панель у складі комплексної системи, що забезпечує персоніфікований підхід до ранньої діагностики новоутворень ЩЗ та активного спостереження за процесом.

Запропоновано модель комплексного лабораторного обстеження пацієнтів із захворюваннями ЩЗ, що передбачає триетапний підхід в результаті якого

забезпечується скринінг та досягається точність, скорочується термін діагностики із можливостями моніторингу.

Отримані результати дослідження дозволяють авторці рекомендувати застосування запропонованих нововведень щодо діагностики новоутворень щитоподібної залози у широку клінічну практику ендокринологів та лікарів-лаборантів. Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику у міській лікарні № 9, місто Кам'янське та в Комунальному некомерційному підприємстві «Павлоградська центральна районна лікарня» Вербківської сільської ради.

Результати наукової роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником д.мед.н., професоркою Залюбовською О.І. розроблено план дослідження, визначено мету та завдання дослідження. Авторкою сумісно з науковим керівником д.мед.н., професоркою Залюбовською О.І. розроблено новий спосіб передопераційної діагностики у пацієнтів з новоутвореннями щитоподібної залози, який включає поєднане застосування ультразвукового, цитологічного, імуноцитохімічного методу разом з оцінкою загальноклінічного аналізу крові, тиреоїдного профілю, рівня раково-ембріонального антигену.

Авторкою самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано наукові публікації як вітчизняних, так й іноземних авторів. Авторка особисто проводила розподіл пацієнтів на групи та проводила лабораторні дослідження. Дисертанткою самостійно виконаний анкетно-опитувальний метод, підготовлений матеріал для імуноцитохімічних досліджень, виконано статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації, оформлено дисертаційну роботу.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантці належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 26 – 27 жовтня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 4 – 6 листопада 2020 р.), міждисциплінарній науково – практичній конференції з міжнародною участю «Science, Education, Innovation: Topical issues and modern Aspects» (Tallinn, Estonia, December 16 – 18, 2020), міжнародно-практичній конференції «Потенціал сучасної науки» (м. Київ, 23 – 24 січня 2021 р.), міжнародній науково-теоретичній конференції «The driving force of science and trends in its development» (January 29, 2021, Coventry, United Kingdom), міжнародній науково-практичній конференції «International Scientific and Practical Conference» (February 2 – 5, 2021, Lisbon, Portugal, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 4 статті, з них: 1 – у наукових фаховому виданні, 2 у виданні, що цитується наукометричною базою «SCOPUS», 1 стаття – в іноземному журналі. Матеріали дисертаційної роботи повідомлені на 7 науково-практичних конференціях.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (включає 258 найменувань, із яких 255 латиницею та 3 кирилицею, займає 37 сторінок), додатків. Робота викладена на 189 сторінках основного тексту, ілюстрована 21 таблицями та 30 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОЦІНКУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

(аналітичний огляд наукової літератури)

1.1. Ідентифікація факторів ризику як складова передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози

Розвиток новоутворень щитоподібної залози (ЩЗ) є загальноклінічною проблемою, точні причини якої досі невідомі. Але існують певні фактори ризику, які значно підвищують ймовірність розвитку даної патології. До них відносять: навколишнє середовище, умови праці, генетичну схильність, вік, стать, расу, дефіцит йоду або його надлишок в організмі, незбалансоване харчування, радіаційне опромінення, емоційне перенавантаження [43, 87, 131, 231], шкідливі звички [150, 230, 240].

У світі за останні кілька десятиліть частота раку щитоподібної залози (РЩЗ) різко зросла, і більш вразливі категорії – жіноче населення [109, 226, 257].

Гендерні відмінності при цій патології також є специфічними для гістологічного підтипу РЩЗ. На медулярний РЩЗ жінки хворіють в 1,5 рази частіше, ніж чоловіки [28,231], на папілярний – в 6 разів більше, на фолікулярний рак (ФРЩЗ), включаючи варіант з клітинами Гюртле – у 9 разів частіше, ніж чоловіки). Зауважимо, що наразі частота РЩЗ також зростає у чоловіків [122].

Вивчаючи вікові та гендерні особливості РЩЗ в Україні на себе звертають увагу наступні дані структури захворюваності на цю патологію. У 2018 році зареєстровано вагомий приріст загальної захворюваності на РЩЗ, який складав 8,8 % у порівнянні з 2017 роком (незначний приріст на 10,3 % у чоловіків та значущий – на 9,1 % – у жінок), особливо в областях, які зазнали радіаційного забруднення (на 13,8 % та 25,4 %, відповідно). Для чоловічої популяції тільки у першу п'ятірку він входить лише у віковій категорії 18 – 29 років з (7,5 %),

в інших – не є провідною локалізацією. На противагу у жіночій популяції в категорії 0 – 17 років він займає четверте місце (6,5 %); 18 – 29 років (22,2 %) і віком 30 – 54 роки (7,9 %). У віковій структурі смертності ця патологія суттєво не відзначається.

Однак у 2019 р. у чоловіків вікової категорії 18 – 29 років питома вага в структурі захворюваності вже на четвертому місці – злоякісні новоутворення ШЦЗ (8,3 %); у жінок продовжують превалювати злоякісні новоутворення ШЦЗ (19,9 %). Слід зазначити поступове збільшення внеску раку щитоподібної залози в загальну структуру захворюваності на ЗН чоловічої когорти молодого віку. Структура захворюваності у віковій категорії 30 – 54 роки серед чоловіків практично не відрізнялась з попередніми роками. Серед жінок цього ж віку зросла питома вага злоякісних новоутворень ШЦЗ на 8,1 % [257].

Останні епідеміологічні положення в національному канцер-реєстрі України збігаються зі світовими показниками, де абсолютний приріст серед жінок з РШЦЗ був майже в чотири рази більший, ніж у чоловіків. Актуальні дані гендерної структури отримані з європейських реєстрів [46, 47, 97, 121].

При цьому точно визначити причину статевої диспропорції важко. Але припущено, що жінки частіше, ніж чоловіки, звертаються за медичною допомогою в цілому, особливо на етапі планування вагітності. Наразі немає встановлених молекулярних факторів, які б пояснювали гендерні відмінності при РШЦЗ, навіть дослідження щодо статусу рецепторів естрогену, прогестерону досі не вивчені досконало [167].

Дані стосовно віку та ризику РШЦЗ відзначили, що пацієнти віком старше 45 років мають тяжкий перебіг захворювання, а саме вік понад 60 слугує незалежним предиктором гіршого прогнозу, вік людей з анапластичним раком становить більше ніж 65 років. Для оцінки та прогнозу перебігу РШЦЗ використовували традиційні критерії: розмір пухлини, форму та темп її росту, локалізацію в ШЦЗ, наявність регіонарних та віддалених метастазів, гістологічний тип і ступінь диференціювання [100, 181, 203].

Науковцями вивчається вікова складова РЩЗ та існують дослідження, які обґрунтовують, що старіння стримує адаптаційний імунітет і робить мікросередовище довкола пухлини більш імунодепресивним, що може полегшити в майбутньому процес пухлинної інвазії. Також у пацієнтів старше 50 років поступово накопичуються молекулярні зміни та втрачається здатність до пошуку та знищення мутацій, що провокують малігнізацію. Загальне нагромадження ризиків збільшує тенденцію до зниження ефективності механізмів відновлення клітин в міру процесу старіння людини [24].

У дослідженні з оцінки расових відмінностей визначено, що з низки етнічних груп саме в європеїдній расі спостерігається вищий відсоток осіб, у яких виявлено РЩЗ, ніж в афроамериканців. Для стверджувального висновку необхідно більше досліджень для розуміння стартового механізму цього питання: чи це справжня відмінність в частоті РЩЗ або вплив соціально-економічного статусу [95].

Оглядовий аналіз підтверджує, що сімейний анамнез відіграє значну роль у розвитку РЩЗ, і наявність у родичів першого ступеня споріднення не тільки медулярного раку ЩЗ (МРЩЗ), а й папілярного (ПРЩЗ) значною мірою прогнозує ризик розвитку ЗН ЩЗ у нащадків [30]. Навпаки, доброякісні новоутворення ЩЗ в сімейному анамнезі не корелюють з розвитком РЩЗ в майбутньому [113]. На сьогодні відзначене різноманіття фенотипів РЩЗ, які асоційовані з генетичними змінами. Кожна генетична зміна має особливий вплив на перебіг захворювання. Наразі молекулярно-генетична панель досліджень для диференційованого РЩЗ (ДРЩЗ) представлена соматичними генетичними мутаціями/альтераціями *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)*, *RAS*, *rearranged during transfection protooncogene (RET)/PTC*, *PAX8/PPAR γ* . Виконується молекулярно-генетичне тестування пацієнтам з цитологічними BSRTC III – V категоріями та в деяких випадках вагітним жінкам згідно з протоколом ведення дорослих пацієнтів із вузлами ЩЗ та диференційованим РЩЗ Американської асоціації щитоподібної залози [86]; настанови Європейської асоціації щитоподібної залози щодо

молекулярної діагностики цитологічного матеріалу вузлів ЩЗ, отриманого за допомогою тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) [153, 154]; клінічними рекомендаціями Національної глобальної онкологічної мережі США з лікування карциноми щитоподібної залози.

З урахуванням аналізу літературних даних вкрай важливим є своєчасна диференціація спорадичних форм МРЩЗ та спадково-генетичних для більш ретельного скринінгу родини пацієнта. МРЩЗ становить 3 – 5 % випадків РЩЗ, з яких 75 % є спорадичними формами, а 25 % у складі синдромів множинних ендокринних неоплазій 2-го типу. Зараз визначено три різні підтипи множинної ендокринної неоплазії 2 (МЕН 2), такі як МЕН 2А, МЕН 2В і спадковий МРЩЗ (успадковується за автосомно-домінантним типом) на основі наявності або відсутності первинного гіперпаратиреозу, феохромоцитом та характерних клінічних ознак. Зокрема мутації в протоонкогені RET, локалізованих в кодоні 634 причетні до патогенезу МРЩЗ. Інші мутації можуть включати 611-й, 618-й, 620-й кодони [2].

Більшість сімейних видів раку ЩЗ описані як більш агресивні, ніж спорадичний, зі схильністю до метастазування в лімфатичні вузли, екстратиреоїдної інвазії та молодшого віку. Це формує необхідність вивчення фактора спадковості за допомогою анкетно-опитувальних систем на первинних ланках діагностики, молекулярно-генетичного тестування за потребою [82, 115].

Зв'язок між курінням сигарет і РЩЗ оцінювався в багатьох дослідженнях, але результати залишаються суперечливими [54, 116, 169, 240, 241, 254]. В деяких дослідженнях не знайдено вірогідного зв'язку між активним та пасивним курінням та ризиком ПРЩЗ [106]. В інших дослідженнях було припущено, що механізм, що лежить в основі зворотного зв'язку між курінням і РЩЗ, опосередковується нижчим індексом маси тіла (ІМТ) та нижчим тиреотропним гормоном (ТТГ) у курців [230].

Те, що дійсно відомо, що паління асоційовано з більшою частотою нетоксичного зоба. Лікування захворювань ЩЗ найменш ефективно при палінні.

Тютюн містить тіоціанат (метаболіт ціаніду), який в достатній експозиції є потужним інгібітором активності Na/I-транспортера; інгібує активність тиреоїдної пероксидази. Внаслідок чого пригнічуються основні механізми адаптації ЩЗ до йододефіциту [59].

У сфері громадського здоров'я актуальними залишаються нові тенденції розвитку злоякісних новоутворень, пов'язаних з ожирінням. Ця проблема є однією з основних причин смертності та захворюваності, яких можливо уникнути [9]. Нині існують переконливі докази того, що надмірна маса тіла пов'язана з підвищеним ризиком розвитку РЩЗ [1, 41, 47, 131, 136, 151, 159, 160, 185]. Було сформульовано кілька гіпотез, які припускають потенційні механізми цього зв'язку, включаючи такі фактори: окислювальний процес, запалення, дерегульована секреція адипокінів, головним чином лептину та адипонектину [151].

Крім того, існують докази ретроспективних досліджень того, що ожиріння пов'язане з більш агресивними ознаками РЩЗ, включаючи більший розмір пухлини, її екстратиреоїдне розширення, вищу стадію пухлини та резистентність до замісної гормональної терапії після оперативного втручання [41, 103, 214].

Вимірювання ІМТ під час ТАПБ у пацієнтів з вперше виявленим новоутворенням ЩЗ не виявило зв'язку між ІМТ та РЩЗ [176]. Для додаткового підтвердження зв'язку науковцями оцінені зв'язок між окружністю та категорією за EU-TIRADS. Виявлено значний зв'язок між класифікацією EU-TIRADS та окружністю талії оцінених пацієнтів, яка значно збільшена у пацієнтів з TR-4b (проміжно-підозрілі зміни, 4 – 5 підозрілих ознак із перерахованих: мікрокальцинати, нерівний/нечіткий контур, екстратиреоїдне поширення, диспропорція «вище-ніж-ширше», кальцинація з невеликим екструзивним компонентом у м'які тканини) та TR-5 (верифікований злоякісний вузол) у порівнянні з пацієнтами з TR-2 (доброякісні зміни) [58].

Цей висновок не узгоджується з даними іншого великого дослідження [51]. Метааналіз, який включав 21 дослідження, показав, що захворюваність на ПРЩЗ збільшується, а на МРЩЗ зменшується серед людей з ожирінням [13, 126].

Додатково в джерелах літератури маємо інформацію щодо ІМТ на $5 \text{ кг} / \text{м}^2$, яке пов'язане зі значним збільшенням ризику ПРЩЗ (відносний ризик = 1,33) [160, 185, 236]. Але молекулярні механізми, за допомогою яких ожиріння збільшує ризик РЩЗ та сприяє прогресуванню раку, залишаються не повністю вивчені науковцями [107, 116]. І досі не зрозуміло, чи є істинними ці кореляції або це результат дії вторинних факторів. Адже фактично, ожиріння часто пов'язане з метаболічними дефектами, які можуть сприяти не лише ініціації раку, а і його прогресуванню [186].

Наприклад, цукровий діабет другого типу може бути фактором ризику РЩЗ незалежно від ожиріння. Механізми цієї асоціації не зрозумілі; однак рецептори інсуліноподібного фактора росту надмірно експресуються на клітинах РЩЗ і можуть бути активовані хронічно підвищеними рівнями інсуліну, що циркулює та призводить до проліферації клітин [69, 241]. Метаболічний синдром та інсулінорезистентність взаємопов'язані з виникненням вузлів ЩЗ, а також збільшення швидкості ПРЩЗ [19, 27, 55, 62, 108, 166, 207, 221, 228].

Навіть у великому когортному дослідженні визначено, що високий ІМТ та більший об'єм талії були значно пов'язані з підвищеним ризиком РЩЗ як у жінок, так і у чоловіків. А збільшення ваги тіла в астенічного типу пацієнтів було пов'язано з підвищеним ризиком РЩЗ, а зниження ваги тіла у людей з ожирінням було пов'язано зі зниженням ризику РЩЗ. У тому чи іншому випадку потрібна додаткова робота, щоб покращити наше розуміння щодо основних механізмів зв'язку між вузлами ЩЗ, РЩЗ та ожирінням [114].

Останнім часом все більше привертає увагу йодний статус населення, слугуючи визначальним фактором патогенезу раку РЩЗ. Його вплив має моделювальний характер на неоплазію ЩЗ. Як хронічний дефіцит йоду, так і надлишок йоду має вплив на тироцити, секрецію гормонів ЩЗ: трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4) та ТТГ. Відповідно до рекомендованих дієтичних стандартів йоду від ВООЗ, ЮНІСЕФ та Міжнародної ради з контролю за йододефіцитними захворюваннями нормальний діапазон концентрації йоду в сечі (УІС) становить від

100 до 199 мкг/л. Рівень UIC <100 мкг/л вказує на дефіцит йоду, рівень від 200 до 299 мкг/л вище норми, а ≥ 300 мкг/л вказує на надлишок йоду. Отже, функція ЩЗ також може впливати на частоту ПРЩЗ, бо існує кореляція підвищення рівня ТТГ та РЩЗ [65].

Як результат — збільшення частоти вузлового зоба та ПРЩЗ [158], ФРЩЗ [73, 74] вища в регіонах, де недостатньо йоду, ніж у тих, де є достатня кількість йоду [29, 253]. Тим самим рівень смертності в країнах може корелювати з йодним статусом населення [33].

Але необхідно наголосити, що головним залишається вивчення причинно-наслідкового зв'язку, бо існує проблема впливу високого споживання йоду. Адже у багатьох країнах спостерігається підвищена частота виникнення вузлів ЩЗ, попри застосування йодної профілактики [157]. Авторами були вивчені молекулярні механізми. На їх думку, високе споживання йоду є значущим фактором ризику для виникнення мутації BRAF у ЩЗ і, отже, може бути фактором ризику розвитку ПРЩЗ [81].

У завершенні вивчення факторів ризику РЩЗ необхідно відзначити інформацію про вплив радіаційного опромінення [211, 256] через широке використання рентгенівських променів у лікувально-діагностичних процедурах, особливо у молодшому віці; дефіцит селену у щоденному раціоні [50, 110], різні фактори навколишнього середовища, такі як забруднювальні речовини, висока концентрація бору, ванадію, марганцю та заліза в окремих районах, хімічні фактори, в тому числі полібромовані дифенілові ефіри — антипірени, віруси (герпес, вірус Епштейна-Барра) [133, 179]. А також сумарна дія тригерів: надлишкова маса тіла та резистентність до інсуліну, рівень ТТГ або гіперестрогенія [124, 245] є одними з факторів, які безумовно або потенційно сприяють захворюваності на РЩЗ. Ксенобіотики також можуть перешкоджати роботі ЩЗ й тим самим корелювати з ризиком ДРЩЗ [146]. Так звані "ендокринні руйнівники", наприклад, виступають конкурентними інгібіторами симпортера натрію /йодиду, інгібувати активність тиреопероксидази (клас фітоестрогенів), інгібувати

зв'язування гормону щитоподібної залози з транспортним білком (клас броморганічних сполук), які зв'язуються з рецепторами гормонів щитоподібної залози (пластифікатор бісфенол А), інгібують периферичну дейодиназу (похідні вуглеводню холестану) або зменшують період напіввиведення Т4 у сироватці крові. Вплив цих сполук може призвести до зниження концентрації Т4 у сироватці крові та збільшення рівня ТТГ у сироватці крові. Однак питання про те, чи сприяють вони саме канцерогенезу, залишається відкритим [141].

Особливої уваги заслуговує роль кадмію як канцерогену щитоподібної залози, роль якого залишається незрозумілою, хоча деякі дослідження свідчать про його можливу роль в етіології цієї хвороби. Нещодавно проаналізоване епідеміологічне дослідження вказує на більший рівень захворюваності РЩЗ у вулканічних районах із неантропогенним забрудненням важкими металами, серед яких кадмій [227]. А ось пошкодження клітин може бути наслідком тривалої кадмій-опосередкованої дії на мітохондрії шляхом утворення вільних радикалів, що призводить до множинних патологій ЩЗ, в тому числі РЩЗ [63, 96]. Тому важливим залишається вивчення провідних тригерів РЩЗ зі своєчасним визначенням контингентів, які потребують пильної уваги, адже упродовж життя знижується здатність клітин до репарації, а фактори ризику, на жаль, накопичуються.

1.2. Ультразвукове та цитологічне дослідження як основа ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози

Ще однією причиною збільшення кількості випадків РЩЗ у всьому світі є збільшення використання скринінгових систем [193]. Нині у всьому світі забезпечення оптимальної діагностики та своєчасного лікування ґрунтується на провідних рекомендаціях від Американської асоціації щитоподібної залози (АТА), Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ), Американського коледжу ендокринології (АСЕ) та асоціації ендокринології Associazione Medici

(AME), Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN) та Британської асоціації щитоподібної залози (BTA) [74, 86, 233].

Ультразвукове дослідження (УЗД) широко використовується як один з інструментів виявлення РЩЗ [10, 17, 51, 90, 102, 117, 118, 157, 163, 197, 208, 243]. Це перший інструмент візуалізації для оцінки ризику злякисності вузлів ЩЗ. Гіпоехогенність, переважання висоти вузла над шириною, нечіткі контури, мікрокальцифікації, інвазія вузла за межі капсули ЩЗ оцінюються як головні ознаки стратифікації ризику злякисності [25, 51, 88].

Розповсюдження вузлів щитоподібної залози в загальній популяції дорівнює 60 %, базуючись лише на даних УЗД. Надалі за патоморфологічним дослідженням визначені як злякисні (близько 5 %) від загального числа новоутворень [56].

Однак на надійність УЗД часто впливають обладнання і кваліфікація лікаря-сонолога [80, 90]. Тому головною запропонованою стандартизованою системою опису протоколу УЗД є EU-TIRADS [34]. Більшість лікарів користуються нею [184], Іспанії [78] та Італії [137, 162, 180]. Вона яскраво демонструє ймовірність ризику розвитку злякисних пухлин у кожній категорії. Ця система класифікації заснована на вже встановленій шкалі даних УЗД молочної залози BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System), яка допомогла поліпшити та стандартизувати протокол УЗД молочної залози. Отже, практична класифікація EU-TIRADS для класифікації вузлів щитоподібної залози та оцінки їх ризику злякисності була представлена оцінками від 1 до 5: EU-TIRADS 1 відповідає нормальній залозі, EU-TIRADS 2 – доброякісним вузлам (обидва з 0 % злякисності), а EU-TIRADS 3 – високоймовірний доброякісний вузол (<5 % злякисності), EU-TIRADS 4 (від 5 до 80 % злякисності) і 5 (> 80 % злякисності) до підозрілого вузла (EU-TIRADS 4A, 4B та 4C, що відповідає низькій, середній та помірній підозрі на злякисність, відповідно і EU-TIRADS 5 до високої підозри на злякисність) з ризиком від 5 до 80 % злякисності [139, 243].

Різні дослідницькі групи протягом багатьох років публікують нові авторитетні дослідження щодо даної процедури, але всі неоднозначні та мають

відмінності у судженнях [74, 86, 139, 189, 208]. Згідно зі світовим досвідом, оцінка EU-TIRADS суттєво ($p = 0,003$) пов'язана зі зляккісністю [223]. З восьми досліджень із використанням EU-TIRADS шість повідомляли про ефективність класифікації вузлів щитоподібної залози за параметрами чутливості та специфічності [74, 195, 217, 244, 248] EU-TIRADS характеризувався найвищим негативним прогностичним значенням – 97,8 %, а коефіцієнт помилково-негативного значення – 2,2 %, що дозволяє значно скоротити непотрібні ТАПБ [79]. Загальна чутливість категорій EU-TIRADS 4 та 5 до зляккісності становила 98,00 % [219], що було вище, ніж в інших дослідженнях (95,5 %) [85] та (97,4 %) [244]. Однак EU-TIRADS не є ефективними для фолікулярної пухлини/ймовірно фолікулярної пухлини у таких популяціях. Хоча діагностична ефективність усіх TIRADS однакова [36, 196, 243].

Після отримання клінічних даних за допомогою ультразвукового дослідження вузол характеризується для того, щоб визначити необхідність проведення ТАПБ.

ТАПБ рекомендована пацієнтам з вузлами ЩЗ, що сонографічно є підозрілими на ЗН. І хоча рекомендації та схеми в клінічній практиці можуть відрізнитись. Більшість лікарів сходяться на думці, що ТАПБ призначена для будь-якого вузла твердої консистенції або гіпоехогенного вузла діаметром більш ніж 10 мм чи з наявними підозрілими ознаками (мікрокальцинати, екстратиреоїдні інвазії, неправильні контури та «більша висота-ніж-ширина») [86]. Нині процедура ТАПБ є найбільш точним і економічно ефективним діагностичним інструментом для оцінки вузлів ЩЗ з підозрою на зляккісність [11, 42, 161].

Саме УЗД дозволяє лікарю, що виконує біопсію сфокусуватись на найбільш підозрілій ділянці вузла та оцінити кожну з них. За низкою досліджень цю процедуру слід проводити з використанням голки 23-, 25- або 27-го калібру для адекватної цитологічної оцінки. Зокрема, проведення цієї процедури надалі зменшує частоту непотрібних операцій щодо доброякісних вузлів ЩЗ протягом останніх трьох десятиліть [44, 86, 153, 154].

Перевагою комбінованої роботи лікаря-цитолога та лікаря-хірурга під час ТАПБ є негайна цитологічна оцінка адекватності зразка, що може додатково покращувати діагностику, дозволяючи аналізувати пунктат у режимі реального часу, зменшуючи неадекватну вибірку препаратів [49, 132, 199].

Нещодавній метааналіз оцінив обґрунтованість системи звітності Bethesda та виявив 97-відсоткову чутливість, 50,7-відсоткову специфічність та 68,8-відсоткову діагностичну точність; негативні та позитивні прогностичні значення становили відповідно 96,3 та 55.9% відповідно [71, 164]. Отже, це надійна діагностична база, що пропонує цінні вказівки при розробці стратегій ведення пацієнтів з вузлами щитоподібної залози [12].

Система Bethesda має додаткову перевагу прогнозування ризику ЗН, що дозволяє клініцисту планувати подальше спостереження або операцію чи її обсяг. А, отже, створює ефективну комунікацію між патологами, клініцистами, лікарями-сонологами та хірургами разом із цитогістологічною кореляцією і є надважливим фундаментом для статистичної звітності [7, 43, 57, 159, 179].

Категорії системи Bethesda для цитологічної звітності щитоподібної залози представлені однією окремою категорією неінформативного/недіагностичного матеріалу — BSRTC-I, Nondiagnostic or Unsatisfactory (ND/UNS) та двома надійними категоріями: доброякісні ураження — BSRTC-II, Benign, або зляжкісні — BSRTC-VI, Malignant відповідно [45, 99, 131, 143]. На жаль, близько 25 % біоптатів становлять невизначений цитологічний висновок. Невизначена цитологія в системі Bethesda розділена на 3 додаткові категорії: атипія невизначеного значення або фолікулярне ураження невизначеного значення — BSRTC-III, Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS); фолікулярна пухлина, ймовірно фолікулярна пухлина, з відміткою про клітини Гюртле при необхідності — BSRTC-IV, Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm (FN/SFN) та ймовірно зляжкісна пухлина — BSRTC-V, Suspicious for Malignancy (SFM) [99, 131].

Фактично цитологічне дослідження визнане головним інструментом оцінки вузлів ЩЗ завдяки високій точності, відтворюваності та економічності [220]. Але за умови подальшої діагностики, питання оптимізації його стоїть досить гостро, оскільки чинний комплекс діагностичних процедур не здатний повністю диференціювати доброякісні утворення малих розмірів від злоякісних агресивних проти так званих «незагрозливих» пухлин [112].

Інший важливий момент — AUS/FLUS, класифікованих за цитологічною атипією, ризик злоякісного новоутворення вищий, порівнюючи з вузлом з встановленою архітектурною атипією, і для такого вузла, що належить до категорії низької або невизначеної підозри, можна рекомендувати операцію. Навпаки, коли атипія невизначеного значення/ фолікулярне ураження невизначеного значення (AUS/FLUS) є архітектурна атипія, загальний ризик злоякісного новоутворення є відносно низьким (12,5 %), але становить 50 % злоякісності для вузлів, що належать до категорії високої підозри. Дане дослідження розмежує лікування вузлів щитоподібної залози з AUS/FLUS відповідно до системи стратифікації ризику УЗД та цитологічних підтипів [242]. Щодо діагностичних розбіжностей, то найбільша діагностична розбіжність була відзначена серед категорій ND/UNS та FN/SFN [76].

Наукова спільнота дослідження наголошує, беручи до уваги статистичні показники контролю якості, що цитологічний інструмент для диференціації злоякісного ураження від доброякісного працює з точністю 89,46 %. Підкреслюючи основні проблеми стосовно ФА, зобу та ФРЩЗ або фолікулярного варіанту ПРЩЗ. Відокремлюючи папілярну мікрокарциному (ПМКЩ), яка зазвичай не виявляється при клінічному огляді та діагностується випадково під час патоморфологічного дослідження зразків ЩЗ після операції з приводу доброякісних захворювань ЩЗ [130].

Також є дані стосовно хибнопозитивного діагнозу, підтвердженого гістологією. Автори визначили основні фактори, що сприяють хибнопозитивному цитологічному діагнозу, серед яких: аденоматозна гіперплазія, тиреоїдит та кістозні ураження [252]. В доповнення вищезазначеного — сучасні дослідження

продемонстрували, що оцінка TIRADS 3/4a має високу негативну прогностичну цінність для категорії BSRTC III [131].

Отже, використання УЗД, ТАПБ, цитологічного дослідження зі стандартизованими категоріями має надважливе значення, але не можливо виключити потенційні діагностичні помилки, які можуть призвести до хибнопозитивних, хибнонегативних або невизначених результатів [175], тому питання передопераційної діагностики досі дискусійне. Рекомендовано особливо «обережно» використовувати категорію AUS/FLUS [43].

Питання щодо використання рідинної цитології в Україні досі дискусійне, адже остання ще набула широкого використання серед державних лабораторій, хоча і може надати багато можливостей для передопераційної діагностики. Використання рідинної цитології ЦЗ на сьогодні є ефективним методом для підвищення діагностичної чутливості до ПРЦЗ, шляхом використання клітинних блоків, які нині є дієвим та відносно швидким інструментом для ефективнішої діагностики ПРЦЗ [238].

Впровадження рідинної цитології ЦЗ є перспективною альтернативою під час діагностичного обстеження, прогностичного визначення, терапевтичного вибору та динамічного спостереження за пацієнтами з РЦЗ. Її застосування постійно розширюється з розвитком нових методів, таких як CellSearch та DEPAarray. З огляду на швидку еволюцію та вдосконалення у цій галузі, у майбутньому можуть з'явитися інші програми для управління різними підтипами РЦЗ. Однак рідинна цитологія при РЦЗ має свої недоліки — головним чином залежні від чутливості та специфічності підтипів пухлин. Основні проблеми стосуються стандартизації, відтворюваності та вірогідності даного методу. Інші технічні проблеми можуть залежати від кількості отриманого матеріалу. І саме останній аспект може серйозно обмежувати рідинну цитологію в РЦЗ. Хоча клінічна користь рідинної цитології при РЦЗ з часом поступово зміцнюється, необхідні зусилля для включення цієї технології в клінічну практику в Україні. Звичайно, малоймовірно, що рідинна цитологія повністю замінить традиційну

цитологію ЩЗ, але незабаром обидві методики можуть доповнювати одна іншу. У цьому контексті міжнародні консорціуми, такі як Європейське товариство рідинної цитології та американське BloodPAC допомагають розв'язувати ці питання [174].

Про кореляцію між УЗД та цитологічною діагностикою повідомляється в літературі, і було виявлено, що всі основні системи звітності щодо цитології ЩЗ належним чином стратифікують ризик злоякісного новоутворення [22, 215, 216, 244]. Актуальним та надважливим залишається зробити персоніфікований профіль для кожного пацієнта на передопераційному етапі. За даними літератури наразі доступні допоміжні тести: імуноцитохімічне дослідження, аналіз мутації генів, профілювання експресії генів, профілювання мікроРНК, де було продемонстровано, що кожен з них має потенціал для підвищення передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ [249].

1.3. Роль головних та другорядних пухлинних маркерів, асоційованих з диференційною діагностикою новоутворень щитоподібної залози

Гіпердіагностика раку — процес, який виникає, якщо захворювання діагностовано правильно, але діагноз створює несприятливий баланс між користю та шкодою для пацієнта. Слід відрізнити надмірну діагностику від хибнопозитивного результату. За опублікованими даними, помилково позитивний діагноз стосується пацієнта, якому неправильно повідомляють, що у нього може бути рак. А найближче до цього знаходиться цитологічна діагностика, яка дуже часто не має повноцінної інформації про пацієнта, окрім даних ультразвукового обстеження. Особливо в Україні, де лабораторна служба відгалужена від анамнестичної складової інформаційного блоку медичного закладу. Впровадження застосування окремих пухлинних маркерів значно підвищує діагностику РЩЗ. Аналізуючи дослідження, бачимо, що протягом останніх десятиліть кількість публікацій стосовно пухлинних маркерів збільшується, Наприклад, опублікованих у літературі досліджень стосовно галектину-3 (гал-3), що свідчить про великий інтерес до цього білка численними дослідниками. Загальна чутливість тесту

досягає 78 % (95 % ДІ 74 – 82), специфічність — 93 % (90 – 95). Розрахункова позитивна прогностична цінність тесту становила 82 % (79 – 86), а негативна — 91 % (88 – 93) [14, 134].

Останній метааналіз показав, що гал-3 може бути потенційно корисним імуномаркером для розрізнення пацієнтів з ПРЦЗ і пацієнтів без ПРЦЗ. Крім того, пацієнти з ПРЦЗ з позитивною експресією гал-3 були схильні до метастазування в лімфатичні вузли. Науково обґрунтовано силу реакції галектину-3, яка була найвищою при злоякісних ураженнях, особливо ПРЦЗ.

Однак існують суперечливі результати щодо інших типів РЦЗ та ефективності даного маркера. Рівні експресії гал-3 були значно підвищені при РЦЗ у порівнянні з доброякісними новоутвореннями, однак з порівняння рівнів експресії гал-3 у ПРЦЗ та інших ЗН не було виявлено суттєвих відмінностей. Крім того, були випадки слабкої інтенсивності експресії гал-3 у злоякісних новоутвореннях [135, 202].

Доказово відомим є надсильна експресія білка галектину-3 при ПРЦЗ з метастазами у лімфатичні вузли [182, 206] та менша специфічність цього маркера для розрізнення фолікулярних уражень ЩЗ [6].

Найефективнішим є застосування гал-3 також у комбінації з іншими біомаркерами для диференціальної діагностики уражень ЩЗ. Маркери вибору є: Nestor Battifora мезотеліального антигену 1 (НВМЕ-1) і цитокератин-19 (ЦК-19) [155, 171].

Гал-3 і НВМЕ-1 можуть використовуватися для диференційної діагностики між ФА та ФРЦЗ. Вірогідні відмінності в гал-3 та НВМЕ-1 були виявлені між доброякісними та злоякісними ураженнями відповідно [155, 171, 217, 220, 234]. Чутливість та специфічність даних маркерів в ЗН сягала 100 і 89,1 % відповідно [220]. Але є і зворотні варіанти досліджень, які показали, що гал-3 не є потенційним діагностичним або прогностичним біомаркером [127].

Дослідження продемонстрували, що рівні експресії галектину-3 в новоутвореннях ЩЗ не були суттєво пов'язані з віком, статтю, екстратиреоїдною інвазією, метастазами в лімфатичні вузли або загальними метастазами, повнотою резекції, інвазією або категорією оцінки розміру і не можуть використовуватися для прогностичного прогнозу [84, 120].

При пухлинах ЩЗ з невизначеним злоякісним потенціалом цитокератин-19 (ЦК-19), гал-3, НВМЕ-1 і CD56 (невральна молекула міжклітинної адгезії 1) забарвлювалися негативно в більшості випадків (90,3, 83,9, 87,1 і 61 % відповідно), і статистично значущих відмінностей не спостерігалось, порівнюючи з доброякісними ураженнями ЩЗ [145].

Якщо аналізувати діагностичні властивості ЦК-19 як окремого біомаркера для диференціації різних типів ЗН ЩЗ, то не визначено його великого внеску [246]. Але доведена його предикторна властивість разом з Кі-67 для прогнозу рецидиву пухлини у пацієнтів з ПРЩЗ [225].

Крім того, виявлено, що високий індекс Кі-67 як окремого маркера корелює ФРЩЗ з широкою інвазією. Сильною стороною цього є, що Кі-67 має відносно низьку вартість і може сприяти додатковій діагностиці фолікулярних пухлин ЩЗ [140]. Також проведений ретроспективний аналіз стосовно анапластичного РЩЗ, який відзначав високий рівень проліферації Кі-67 (>30 %) у всіх випадках анапластичного РЩЗ (11/11; 100 %). Але це дослідження потребує подальшого розвитку та більшої кількості пацієнтів [52].

Наступним важливим маркером є тиреоглобулін (ТГ), який вивчається вже багато років та має велике значення для діагностики та прогнозу при РЩЗ. При дослідженні експресії ТГ позитивна реакція відзначена в усіх випадках диференційованих РЩЗ, в усіх клітинах, але з різним ступенем інтенсивності. У більшості випадків відзначена слабка або помірна інтенсивність фарбування з дифузним розподілом клітин з реакцією у пухлинній паренхімі.

Порівнюючи рівень експресії ТГ у різних ділянках пухлини значущих відмінностей не знайдено, кількість і інтенсивність реакції в усій пухлині були однаковими. Експресія ТГ у РЩЗ з наявністю метастазів і без таких мала значні розходження. Так, серед метастатичних пухлин інтенсивність експресії ТГ була в 1,57 разу нижчою, ніж серед новоутворень без метастазів. Виявлений зворотній кореляційний зв'язок рівня експресії ТГ з наявністю метастазів ($r=-0,35$). При цьому серед решти пухлин значної розбіжності майже не спостерігалось, з лише незначною тенденцією до збільшення експресії ТГ у ФА у порівнянні з ФРЩЗ, які, в свою чергу, мали більш інтенсивну експресію у порівнянні з ПРЩЗ [21].

Цитоплазматичне забарвлення ТГ спостерігалось у 99,1 % зі 106 аденом ЩЗ, 98,1 % із 364 папілярних, 95,2 % зі 147 фолікулярних та 5 % із 40 анапластичних РЩЗ. Помірне або сильне забарвлення ТГ також спостерігалось у 42,5 % з 92 МРЩЗ, однієї В-великоклітинної дифузної лімфоми та однієї хондросаркоми. Чутливість ТГ значно нижча у випадках анапластичних РЩЗ. Два випадки анапластичного РЩЗ показали слабе або сильне забарвлення тиреоглобуліном [200].

Попередні дослідження показали 0–71-відсоткову позитивність ТГ при анапластичному РЩЗ [15, 26, 32, 72, 191]. Вищезазначене дослідження узгоджується з результатами попередніх, які продемонстрували позитивне імунофарбування ТГ у 95–100 % ПРЩЗ, 75–100 % ФРЩЗ [77, 80].

Серед білків адгезії особливе місце займає Е-кадгерин (ЕК). У сучасних дослідженнях обґрунтовано, що негативна експресія ЕК значно підвищує ризик ПРЩЗ та ФРЩЗ. Крім того, виявлено значущі асоціації експресії Е-кадгерину з метастазами у лімфатичні вузли, диференціюванням та TNM стадією РЩЗ. Цікавим є факт, що експресія ЕК була пов'язана з капсулярною інвазією РЩЗ [251]. Але значної кореляції між експресією ЕК та поганими прогностичними факторами (діаметр пухлини, мультифокальність, екстратиреоїдне розширення та метастази в лімфатичні вузли) не спостерігалось [35].

Стосовно окремого питання діагностики — МРЩЗ важливим є огляд важливих універсальних високочутливих маркерів діагностики та моніторингу нейроендокринних пухлин: хромограніну А, синаптофізину та тиреоїдного фактора транскрипції 1 (ТТФ-1). Хромогранін А — глікопротеїн, який є в секреторних везикулах нейронів та ендокринних клітин. Хромогранін А є не лише маркером нейроендокринних клітин, а і є маркером біологічної злоякісності в деяких ендокринних пухлинах [83, 158, 212, 229].

Велике дослідження щодо хромограніну А та синаптофізину продемонструвало, що експресія цих маркерів була різною у випадках невеликих пухлин ($\leq 0,3$ см) — слабок забарвлення на хромогранін А та синаптофізін, у порівнянні з більшими пухлинами ($\geq 0,5$ см), у яких воно було сильнішим для хромограніну. Щодо спорадичних пухлин — більші за розміром спорадичні пухлини ($\geq 1,0$ см) були дифузно, сильніше забарвлені на хромогранін А та синаптофізін [213].

У даних літератури ТТФ-1 пов'язують з ангіоінвазією, екстратиреоїдним розширенням пухлини та метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. В основному він використовується в панелі разом BRAF та перевірено прогнозують рецидивні захворювання [129].

Дифузне та сильне ядерне фарбування ТТФ-1 спостерігалось у всіх ПРЩЗ, ФА, ФРЩЗ та низькодиференційованих карциномах. ТТФ-1, як правило, негативний був при анапластичних РЩЗ [151], що узгоджено з іншими дослідженнями. Деякі з науковців впевнено показали, що всі анапластичні карциноми ЩЗ втратили експресію ТТФ-1[10]. Одностайна думка щодо імунозабарвлення ТТФ-1 у випадках МРЩЗ у 90 % випадків було позитивне [190].

Імуноцитохімічне та імуногістохімічне дослідження є високоефективними для диференційної діагностики новоутворень ЩЗ. На основі проведеного огляду сучасних пухлинних маркерів можна зробити висновок, що впровадження їх в стандартну практику діагностики різних варіантів РЩЗ є обов'язковим, але

потребує персоніфікації обраної панелі з максимальною мінімізацією витрат пацієнта.

1.4. Сучасні можливості клініко-лабораторних тестів у передопераційному дослідженні новоутворень щитоподібної залози

Допоміжним матеріалом для багатьох досліджень слугують кров та сеча. Основні, які можуть бути включені в обстеження пацієнта з новоутвореннями ЩЗ: клінічний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, біохімічний аналіз крові, клініко-лабораторна оцінка тиреоїдного профілю: тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин загальний (вТ4), тироксин вільний (вТ3), трийодтиронін загальний (Т3 загальний), трийодтиронін вільний (вТ3), антитіла до пероксидази ЩЗ (АТПО), антимікросомальні антитіла (АМС), антитіла до рецепторів ТТГ (АТрТТГ), антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) та визначення йоду в сечі напівкількісним методом. А також спеціальні дослідження: визначення рівня кальцитоніну та тиреоглобуліну. Щодо необхідності досліджень консультує ендокринний хірург, а лабораторія своєю чергою повинна максимально зорієнтувати пацієнта на дотримання всіх правил преаналітичного етапу лабораторного дослідження. Стосовно даних літератури у клінічній практиці найбільш часто використовуються прогностичні предиктори, рекомендовані Американською асоціацією щитоподібної залози (АТА) 2015 року, але вона здебільшого орієнтована на діагностику ПРЩЗ [235].

Здебільшого в останні роки вивчались показники загальноклінічного аналізу крові та онкологічних захворювань в інших локалізаціях, а саме розподіл еритроцитів за об'ємом (RDW) для прогнозу показника загальної виживаності у пацієнтів з нирково-клітинним раком та раком шлунка. Пацієнти з високим RDW мали значно нижчий гематокрит, рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів, а некроз пухлини та більший розмір пухлини були вірогідно більш поширеними в групі пацієнтів з високим RDW [5, 38, 255]. У пацієнтів з РЩЗ подібні дослідження не проводяться. У процесі підтвердження переконливою стала думка, що жінки

страждають від розладів ЩЗ більше, ніж чоловіки, а пікове порушення функції ЩЗ впливає на всі ланки загальноклінічного аналізу крові, крім тромбоцитів [3].

Щороку динамічно виконуються значущі дослідження, метою яких є прогнозування рецидиву за окремими клініко-лабораторними показниками та, навпаки, зменшення надмірного обстеження пацієнтів з низьким ризиком [122]. Здебільшого будь-який лабораторний показник висвітлюють з моменту проведення терапії пацієнту. Наприклад, встановлено значний вплив зниження PLT на поганий прогноз РЩЗ [125]. Особливої уваги заслуговує ланка терапії радіоактивним йодом (RAI-131), яка пов'язана з гематологічними змінами. Оцінюючи вплив першої абляції RAI на клінічний аналіз крові у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози. А саме як введення RAI-131 впливало на рівень лейкоцитів (WBC) та тромбоцитів (PLT), який безперервно знижувався від 1 до 6 місяців, проте еритроцити та гемоглобін (Hb) тимчасово знижувалися через 1 місяць, а потім зростали. Також в цьому дослідженні була зареєстрована гендерна відмінність рівня еритроцитів (RBC) та гемоглобіну (HGB). Хоча всі показники були у референтних інтервалах, тому авторами був зроблений висновок, що ця терапія не перевищує незначні ризики для пацієнта [91]. Очевидна користь від вивчення цього питання – це шлях до полегшення занепокоєння значної частини пацієнтів з ДРЩЗ та їх сімей щодо впливу терапії RAI-131[177].

Як відомо, під час дисфункції ЩЗ можуть розвиватися різні форми анемії. Дану проблему розглянули науковці, вивчалась поширеність, потенційні механізми та терапія анемії в ході захворювань щитоподібної залози з клінічної та патогенетичної точки зору. Було підраховано, що найчастіше зустрічається нормоцитарна анемія, тоді як макроцитарна або мікроцитарна зустрічається рідше. Анемія при стані гіпотиреозу може бути наслідком депресії кісткового мозку, зниження вироблення еритропоєтину, супутніх захворювань або супутнього дефіциту заліза, вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти. Ризик розвитку анемії при аутоімунному тиреоїдиті ЩЗ (АІТ) може бути пов'язаний з атрофічним гастритом, целіакією, аутоімунним гемолітичним синдромом або ревматичними

захворюваннями. І хоча методи діагностики та лікування модернізовані, але поєднання анемії та захворювань ЩЗ досі становить важливу клінічну проблему [204].

Значущою складовою передопераційної діагностики є питання кореляції нейтрофільно-лімфоцитарного індексу (НЛІ) та ДРЩЗ. Встановлено, що НЛІ у пацієнтів з ДРЩЗ не суттєво відрізняється від таких у пацієнтів з доброякісними вузлами. Отже, підвищений рівень НЛІ не є надійним показником для прогресу ДРЩЗ у пацієнтів із зобом. Крім того, не має різниці у значенні НЛІ між пацієнтами віком до 45 років та пацієнтами старше 45 років. Щоб краще зрозуміти значення НЛІ у прогнозі ДРЩЗ, необхідні більш масштабні дослідження [123].

Звичайно, питання вивчення загальноклінічного налізу крові у пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ менш дискусійне аніж дослідження тиреоїдного профілю. Точна оцінка стану йоду в популяції необхідна для ознайомлення з політикою громадського здоров'я та клінічними дослідженнями щодо застосування йоду. Тому концентрацію йоду в сечі ще продовжують поглиблено вивчати [156]. Метод визначення йоду може використовуватись для масштабних епідеміологічних досліджень; оцінюють медіану екскреції йоду з сечею. Йод необхідний для біосинтезу гормонів ЩЗ, які впливають на метаболічні процеси в організмі від внутрішньоутробного стану до літніх людей. Концентрація йоду в сечі — безпосередній показник споживання йоду, але показником споживання йоду протягом тривалого періоду протягом кількох місяців є ТГ. Але це дослідження більш вагомим для діагностики стану гіпотиреозу, аніж для новоутворень ЩЗ [18].

Дослідження рівня тиреоїдних гормонів здебільшого поширює нові кореляційні висновки [210]. Розглядаючи взаємозв'язок між рівнями гормонів щитоподібної залози у сироватці крові (Т4, Т3 та ТТГ) та кількістю тромбоцитів (PLT) та середнім об'ємом тромбоцитів (MPV) у великій когорті дорослих, які не мали захворювання щитоподібної залози, в анамнезі продемонстровано, що загальний рівень Т4 у сироватці крові незалежно асоціюється зі збільшенням кількості PLT та MPV, вільний Т4 та загальний Т3 незалежно асоціюються лише з

MPV, тоді як рівень ТТГ у сироватці крові та рівень вТЗ не мають ніякої асоціації ні з кількістю тромбоцитів, ні з MPV. Перспективою цього дослідження залишились молекулярні методи, за допомогою яких можливе вивчення біологічного механізму, в якому гормони щитоподібної залози регулюють тромбоцитоз та тривалість життя тромбоцитів, адже це має великий вплив в післяопераційному періоді лікування РЩЗ [93].

Нині вірогідно встановлено, що у пацієнтів, які пройшли оперативне лікування з приводу пухлини щитоподібної залози: середнє значення ТТГ було вищим у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями ЩЗ, ніж у пацієнтів з доброякісними [247].

Інші ж дослідження показали, що при діагностуванні новоутворення найвищий ТТГ асоціювався з більш агресивним раком ЩЗ [138]. Частота РЩЗ у пацієнтів із зобом та її асоціація з передопераційним рівнем ТТГ у сироватці крові надали докази, що концентрація ТТГ у сироватці крові є незалежним провісником РЩЗ у пацієнтів із вузловим захворюванням ЩЗ. Тому існує рекомендація для пацієнтів з вищими концентраціями ТТГ виконувати план більш ретельних досліджень та клінічний моніторинг у порівнянні з тими, у кого вихідний рівень ТТГ нижчий. Оскільки в кількох додаткових дослідженнях повідомлялося про асоціацію вищих передопераційних концентрацій ТТГ у сироватці крові з пухлинами вищої стадії [101]. Застосування ТТГ може бути легким допоміжним діагностичним тестом для прийняття рішень у пацієнтів з невизначеними цитологічними даними, найбільший рівень у нормальному діапазоні ТТГ асоціюється зі збільшенням ризику злякисних пухлин у пацієнтів з новоутворенням ЩЗ з невизначеною цитологією [31].

Дослідження можливостей та клінічного значення ТТГ, аутоантитіл ЩЗ для прогнозування ДРЩЗ демонструє, що підвищення рівня АТ-ТГ та ТТГ може бути фактором ризику виявлення ДРЩЗ та істинно корелює з метастазами в шийні лімфатичні вузли. Можливість використовувати ці два показники як предиктори

скринінгу ДРЩЗ, слід підтвердити у перспективних випробуваннях з великою вибіркою пацієнтів [250].

Підсумовуючи, вплив ТТГ та тиреоїдних гормонів на розвиток ПРЩЗ залишається суперечливим. За метааналізом можемо зробити висновок, що підвищення передопераційного рівня ТТГ на 1 мОд/л було значущим фактором ризику ДРЩЗ [201]. Є дані про підвищений ризик ПРЩЗ, який пов'язаний з рівнем ТТГ нижче норми серед жінок та з рівнем ТТГ вище норми серед чоловіків. Та неминуче існування зворотного зв'язку між рівнями ПРЩЗ та ТТГ у межах норми спостерігається як серед чоловіків, так і серед жінок [92].

Щодо комбінацій гормональних предикторів, то є пряма залежність між високим рівнем вТ4 та злякисністю. Крім того, низькі рівні ТТГ та вТ4 збільшували ймовірність того, що вузол був доброякісним. У цьому дослідженні співвідношення $FT4/FT3 > 3,3$, збільшувало ризик злякисної пухлини в 3,6 разу [183].

Натомість удосконалене вивчення значень передопераційного АТ-ТПО як нового предиктора рецидиву при ПРЩЗ було вірогідним на відміну від АТ-ТГ, яке не мало такого прогностичного значення. Передопераційна оцінка рівня АТ ТПО дуже важлива для пацієнтів з ПРЩЗ для прогнозування ризику рецидиву [198].

До базових досліджень науковці додають визначення біологічних маркерів. Інтерпретація вимірювань ТГ у сироватці крові може бути досить складним завданням. Він може бути підвищений як при доброякісних, так і при злякисних захворюваннях ЩЗ. Тому його використання як діагностичного засобу для РЩЗ досі має питання. Підвищення рівня в післяопераційному періоді може статися через прогресування раку або розростання залишкової тканини щитоподібної залози на ложі ЩЗ після неадекватної операції. Або залишатися нормальним при злякисних захворюваннях ЩЗ як до, так і після операції через несекреторні різновиди пухлин або через наявність АТ-ТГ у сироватці крові [94].

Але найновіші дослідження презентують, що передопераційне вимірювання ТГ може допомогти оптимізувати хірургічне планування у вперше виявлених пацієнтів з ДРЩЗ, зменшивши кількість повторних операцій та покращивши прогноз [75, 105].

Особливої уваги заслуговує, те, що ТГ збільшується після терапії радіоактивним йодом у більшості пацієнтів, але клінічне значення сироваткового рівня ТГ, виміряного одразу після радіоактивного йоду, може показувати залишкову тканину ЩЗ і не сприяє суттєвому прогнозуванню захворювання [104].

Іншим важливим біомаркером слугує кальцитонін. Враховуючи витрати, пов'язані з випробуваннями та суспільні витрати на програми скринінгу вимірювання кальцитоніну не рекомендується всім, за винятком оцінки вузлового захворювання ЩЗ, якщо є сімейний анамнез МРЩЗ або якщо є підозра на множинну ендокринну неоплазію 2-го типу (МЕН-2) [16].

Беручи до уваги наявні дані, виявляється доцільним те, що пацієнтам з цитологічно припущеним МРЩЗ, слід вимірювати вихідні концентрації кальцитоніну та раково-ембріонального антигену (РЕА) у сироватці крові. Якщо цитологічне дослідження передбачає МРЩЗ, для визначення випадків кальцитонін-негативного МРЩЗ слід виміряти сироватковий кальцитонін, прокальцитонін, РЕА та пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну. Це допоможе у майбутньому діагностувати кальцитонін-негативного МРЩЗ та суттєво вплине на рішення щодо лікування. РЕА та пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, слід виміряти для виявлення випадків кальцитонін-негативного МРЩЗ. Їх також слід вимірювати для цілей моніторингу та прорахування прогностичної стратифікації, а також вплине на рішення щодо лікування [142].

Надважливими для діагностики МРЩЗ є стимуляційні тести. Надійність та безпечність тесту на кальцій підтверджують його можливе рутинне використання [67]. Кальцитонін, стимульований пентагастрином, був також використаний для підвищення точності діагностики МРЩЗ, але оскільки він наразі недоступний, кальцій був рекомендований як альтернатива [147]. Отже, використання лише

кальцитоніну створює додаткові витрати без ефективного покращення передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ. Крім того, цитологічне дослідження має найвищий коефіцієнт хибнонегативних результатів у виявленні МРЩЗ, ніж інші форми раку ЩЗ. І у цьому випадку повторне проведення ТАПБ та визначення рівня кальцитоніну в сироватці крові можуть бути найбільш корисними для раннього виявлення МРЩЗ [37].

Стосовно прокальцитоніну (пептидний прекурсор кальцитоніну), то він є надійним у відрізненні пацієнтів з МРЩЗ та симптомами від тих, у кого немає ознак захворювання. Його пропонують використовувати як доповнення до кальцитоніну для спостереження за пацієнтами з МРЩЗ [218].

На закінчення можна зробити висновок, що планові вимірювання кальцитоніну в сироватці крові можна проводити в окремих випадках, але не у всіх пацієнтів з вузлом ЩЗ. Цей біомаркер не слід використовувати як скринінговий тест для загальної популяції в діагностиці РЩЗ [86, 199]. Особливо безкорисним це вимірювання вважається у пацієнтів BSRTC I, BSRTC III категорій [188].

Для лікувальної тактики зазначено наступне: передопераційний рівень кальцитоніну може бути використаний для визначення оптимального початкового ступеня хірургічного втручання [152]. Значення кальцитоніну за 1 місяць є надійним маркером відповіді на терапію, що дозволяє стратифікувати ризик раніше, ніж рекомендовані на цей час 2 – 3-місячні вимірювання кальцитоніну [8, 37].

Щодо прогнозування метастазів у лімфатичні вузли рекомендовано застосування комбінованого виявлення сироваткового кальцитоніну, РЕА та нейроспецифічної енолази (НСЕ) при МРЩЗ. Комбіноване виявлення всіх трьох біомаркерів має вагомe клінічне значення при оцінці пацієнтів з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. З більш перспективним дослідженням у майбутньому це стане показником впливу на персоналізовану хірургічну стратегію для різних пацієнтів з МРЩЗ [224, 239].

Відокремлене використання РЕА відзначено при колоректальному раку та раку молочної залози. Його прогностичне значення все ще обговорюється в науковій спільноті. Останні дослідження показують, що РЕА, вироблений локально пухлинними клітинами, має вище прогностичне значення у порівнянні з РЕА сироватки. І цей параметр може бути перспективним провісником більш сприятливої реакції у пацієнтів з колоректальним раком, які проходять курс неад'ювантної хіміотерапії [70]. Підвищений передопераційний РЕА, який нормалізується після резекції, не є показником поганого прогнозу. Пацієнти з підвищеним післяопераційним РЕА мають підвищений ризик рецидиву, особливо протягом перших 12 місяців після операції [111]. Передопераційні рівні РЕА в сироватці визначені як сприятливі, економічно ефективні методи прогнозування метастазів лімфатичних вузлів при раку молочної залози [60, 258].

Щодо автономного використання при РЩЗ не маємо наразі достатньої кількості даних з питання передопераційної діагностики. У дослідженні з комбінацією РЕА та кальцитоніну визначено, що останній має лінійну залежність від прогресування МРЩЗ, однак аномальний рівень РЕА був кращим показником для захворювання, що прогресує. Рівні РЕА > 271 нг/мл є значними для прогресивного розміру пухлини та її стадії, метастазування у центральний відділ та зменшення ефективності лікування. Рівні РЕА понад 500 нг/мл пов'язані зі значною смертністю пацієнтів [222]. Але є суттєві передвісники розвитку використання цього тесту, дослідження в яких рівні РЕА та ТГ у пацієнтів з РЩЗ були значно вищими, ніж у доброякісної групи [237].

За останнє п'ятиріччя навіть остаточна гістологічна оцінка доброякісного та злоякісного новоутворення ЩЗ перебуває у перехідному періоді, на що вказує нещодавня зміна номенклатури при обговоренні неінвазивного, інкапсульованого фолікулярного варіанту ПРЩЗ, який нещодавно був змінений і переосмислений як неінвазивна фолікулярна неоплазія ЩЗ з папілярно подібними змінами ядер, *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features* – NIFTP

(доброякісне новоутворення, яке не потребує подальшого лікування, а лише динамічного спостереження за ним) [148].

Нині відчувається дефіцит вітчизняних робіт у галузі клінічної лабораторної діагностики у яких використовується методологічний підхід до передопераційної діагностики новоутворень ШЦЗ та наслідків затримки встановлення діагнозу пацієнту, особливо згідно із класифікаціями, а дослідження, присвячені питанням інтегральної оцінки ефективності окремих лабораторних показників, оцінені лише з позиції досвіду лікувальних заходів. Тому як наслідок, лабораторна діагностика хоч і містить цитологічні дослідження, не набуває розвитку з позиції доказовості, а це надалі розвиває використання економічно вразливих для пацієнта методів. Висока частота ускладнень без динамічного контролю за передопераційними показниками, відсутність досвіду клініко-діагностичних лабораторій у забезпеченні повної панелі досліджень для пацієнта з новоутворенням ШЦЗ. Важливим при цьому є запровадження діагностичного комплексу забезпечення моніторингу з метою оцінки прогнозу розвитку патологічного процесу ШЦЗ, щоб обрати клініцисту адекватну тактику ведення пацієнтів з обґрунтуванням оптимального строку оперативного лікування. Вищевказане обумовлює мету та завдання цього дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи першого етапу передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози

Авторка виконала роботу протягом чотирьох років (2017 – 2021) відповідно до законодавства України та принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Дизайн дослідження, інформація для хворого і форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуто й ухвалено Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету, протокол № 4 від 07.04.2021 року. Рішення про участь у дослідженні хворі приймали самостійно і добровільно, що підтверджували підписом в інформованій згоді. Кожний пацієнт міг перервати участь у дослідженні без пояснення причини, що не відбивалося на його подальшому лікуванні, а факт участі в дослідженні був конфіденційним.

Відбір пацієнтів у групи дослідження проводився на підставі критеріїв включення та виключення:

Критерії включення пацієнтів до груп дослідження були наступні: жінки та чоловіки; вік від 18 років; пацієнти, які за даними ультразвукового дослідження щитоподібної залози, були віднесені до TR-4 категорії вузлового новоутворення ЩЗ за шкалою EU-TIRADS.

Критеріями виключення з дослідження вважали: вік менш ніж 18 років; вагітність; наявність супутніх онкологічних захворювань, регулярне вживання пацієнтом препаратів біотину.

Дослідження сформоване на загальноприйнятих клінічних та спеціальних методах обстеження, що обумовлені локальним протоколом.

База дослідження – консультативна поліклініка КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова». Період роботи охоплював 2017 – 2021 рр.

У дослідження включено за допомогою ультразвукового методу 60 пацієнтів з вперше встановленим новоутворенням ЩЗ за шкалою EU-TIRADS (TR-4 категорія, проміжний ризик злоякісності вузла ЩЗ); віком від 21 до 83 років (середній вік $54,6 \pm 1,9$ року), яким була виконана ТАПБ. Пацієнти були розподілені на три групи (згідно з класифікацією Bethesda System – BSRTC). До 1-ї групи увійшли 18 пацієнтів із доброякісним ураженням, з яких 88,9 % склали жінки та 11,1 % чоловіки; середній вік дорівнював $46,6 \pm 3,7$ року. До 2-ї було включено 20 пацієнтів із підозрою на злоякісну пухлину жіночої статі із середнім віком $58,7 \pm 3,1$ року. Третю групу склали 22 пацієнти зі злоякісною пухлиною, з яких 90,9 % – жінки та 9,1 % – чоловіки; середній вік – $57,4 \pm 2,4$ року.

Перший етап включав застосування анкетно-опитувального методу та проведення ультразвукового дослідження. Другий – передбачав аналіз загальноклінічних та імунохімічних досліджень. На третьому етапі – проведення цитологічних та імуноцитохімічних досліджень.

Анамнестичні дані отримували в ході усного опитування пацієнтів, а також за допомогою опитувальників (опитувальник для оцінки ризику новоутворень ЩЗ; опитувальник якості життя SF-36). До моменту заповнення анкети пацієнт ознайомлювався і підписував інформаційну згоду.

Для визначення довжини тіла, стоячи, використовували дерев'яний ростомір (точність вимірювання 0,1 см), який був закріплений на підставці розміром 70 x 45 см, з відкидною лавкою на висоті 40 см.

Маса тіла вимірювалась в положенні пацієнта стоячи, руки вільно звисали паралельно тулубу на вагах OMRON BF 51, вимірювання проводили в легкій одежі, натщесерце, точність вимірювання 0,01 кг.

Індекс маси тіла розраховувався за спеціальною формулою:

$IMT = m/p^2$, де ІМТ – індекс маси тіла (кг/м²);

m – маса тіла (кг); p – зріст, піднесений у квадрат (м²)

Таблиця 2.2.1.

**EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US,
ultrasound**

Категорія ризику вузла	Ультразвукові особливості вузла	Ризик злякисності, %
EU-TIRADS 1: нормальна щитоподібна залоза	Вузлів немає	Немає
EU-TIRADS 2: доброякісні зміни	Повністю кістозний Повністю губкоподібний	~0
EU-TIRADS 3: підозрілі зміни, низький ризик	Овальний, гладкий, ізоехогенний/ гіперехогенний Ніяких ознак підозри на злякисність	2 – 4
EU-TIRADS 4: підозрілі зміни, проміжний ризик	Овальний, гладкий, злегка гіпоехогенний Ніяких ознак підозри на злякисність	6 – 17
EU-TIRADS 5: підозрілі зміни, високий ризик	Щонайменше одна із ознак високої підозри на злякисність: неправильна форма неправильні межі мікрокальцинатів виражено гіпоехогенний та солідний	26 – 87

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози виконувалось за допомогою апарату Toshiba SSA-580A, використовуючи класифікаційну систему EU-TIRADS. Практична класифікація EU-TIRADS [180] для класифікації вузлів щитоподібної залози та стратифікації ризику їх злякисного захворювання була виражена з оцінками від 1 до 5: EU-TIRADS 1 відповідає нормальній залозі, EU-TIRADS 2 – доброякісному вузлу (обидва з 0 % злякисності), EU-TIRADS 3 (дуже вірогідні доброякісні вузли з <5 % злякисності), EU-TIRADS 4 (6 – 17 % злякисності) та 5 (26 – 87 % злякисність).

2.2. Методи другого етапу передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози

Визначення загальноклінічних та імунохімічних (PEA, тиреоїдний профіль) показників проведено в клініко-діагностичній лабораторії, яка атестована на право проведення вимірювань згідно з вимогами ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT), чинний до 26.12.2024 року.

Загальноклінічний аналіз виконувався методом тестування – проточна цитофлуориметрія з використанням лазерних напівпровідників та гідродинамічного фокусування (детектування при постійному струмі).

Транспортне середовище: вакуум пробірка V-tube для забору крові з концентрацією 6,8 мг ЕДТА К3 (калієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти) 4 мл. Розмір: 75x13 мм.

Дослідження виконано на аналізаторі Sysmex .

Реагенти:

1. CELLPACK DCL – розчинник цільної крові. Реагент для аналізу кількості та розмірів еритроцитів та тромбоцитів з використанням методу гідродинамічного фокусування (детектування при постійному струмі). Концентрація гемоглобіну визначалась за допомогою додавання гемолітичного реагенту згідно зі специфікаціями Sysmex;

2. CELLPACK DST – концентрат розчинника для блоку реагентів;
3. SULFOLYSER – реагент для автоматичного визначення концентрації гемоглобіну у крові;
4. Lysercell WNR – це реагент, який використовується у поєднанні з Fluorocell WNR. Шляхом лізису еритроцитів реагентом Lysercell WNR та диференціювання лейкоцитів. Даний реагент забезпечує підрахунок лейкоцитів, базофілів, визначення відносної кількості базофілів, нормобластів та визначення відносної кількості нормобластів;
5. Lysercell WDF – це реагент, який використовується в поєднанні з Fluorocell WDF. Шляхом гемолізу еритроцитів з реагентом Lysercell WDF та фарбування компонентів лейкоцитів за допомогою Fluorocell WDF;
6. Lysercell WPC – це реагент, який використовується у поєднанні з Fluorocell WPC. Lysercell WPC слугує для гемолізу еритроцитів, а Lysercell WPC та Fluorocell WPC – для визначення наявності аномальних або незрілих клітин;
7. Fluorocell WNR призначений для фарбування ядровмісних клітин у розведених та лізованих зразках крові при підрахунку кількості лейкоцитів, кількості ядровмісних еритроцитів та кількості базофілів;
8. Fluorocell WDF призначений для фарбування лейкоцитів у розведених зразках крові при диференційному підрахунку лейкоцитів по 4 популяціях;
9. CELLCLEAN AUTO лужний мийний засіб для видалення залишків лізованого реагенту SYSMEX, клітинного матеріалу та протеїнів крові у гідравлічних системах гемоаналізатору;
10. Контрольна кров для контролю якості роботи гемолітичних аналізаторів;
11. Калібратор для калібрування приладу по показниках WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, PLT-F.

Дослідження рівня РЕА виконувалось з використанням імунотесту для *in vitro*, призначений для кількісного визначення рівня РЕА в сироватці чи плазмі крові людини. Матеріалом для дослідження була сироватка крові.

Центрифугування 10 хвилин (1300 – 2000 об / хв) проводилось після утворення згустку, через 30 хвилин після взяття крові та не пізніше 1 години. При обробці зразків в первинних пробірках слідкування за інструкцією виробника пробірок. Стабільність зберігалась впродовж 7 днів при температурі 2 – 8 °С , 6 місяців при – 20 °С . Заморожування допускається один раз.

Метод визначення — електрохемілюмінісцентний. Принцип вимірювання заснований на реакції антиген-антитіло та для ідентифікації реакції використовуються спеціальні мітки, магніт та електрична напруга. Для мітки використовується сіль рутенію.

Усі аспекти безпеки та охорони навколишнього середовища при роботі на аналізаторі Cobas (аналітична характеристика методу: аналізатор автоматично розраховує концентрацію аналіту на підставі вимірювань СЕА Cal1 та СЕА Cal² у нг/мл). Діапазон вимірювань становив 0,2 – 1000 нг/мл.

Порядок проведення дослідження: на аналітичному етапі необхідно строго дотримуватись таких вимог для отримання коректних результатів: тест-системи, калібратори та контролі повинні мати прийнятний строк використання. Прийнятність калібрування тест-системи оцінював аналізатор та користувач. Після успішного калібрування проводилась верифікація тест-системи. При кожній серії постановці разом з пробами ставили два рівні контролю. На основі значень контрольних сироваток будується графік Levey-Jennings, який використовується для аналізу контролю якості.

У постаналітичному етапі результати дослідження вносили в реєстраційний журнал, у форму звіту та стандартизований бланк.

Одиниці вимірювання та коефіцієнти перерахунку (ІВ)

нг/мл

1 нг/мл=16,9 мМОд/мл

Референтні значення:

Чоловіки та жінки 20 – 69 років: до 4,7

40 – 69 років: до 5,2

Курці в минулому, або не курці ніколи 20 – 69 років: до 3,8

Курці в минулому, або не курці ніколи 40 – 69 років: до 5,0

Курці 20 – 69 років: до 5,5

Курці 40 – 69 років: до 6,5 нг/мл

Наступним ми оцінювали тиреоїдний профіль пацієнта. Рівень ТТГ, вТ3, вТ4, АТ-ТПО вимірювались за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі закритого типу з модульно-аналітичною платформою COBAS з використанням тест-системи виробництва Roche Diagnostics (Швейцарія).

Принцип вимірювання полягає в реакції антиген-антитіло (використані спеціальні помітки, магніт та електрична напруга). Транспортне середовище – vacutest plast без активатора згортання, діаметр 16x100 мм, 9 мл, стерильне.

Для вивчення функціонального стану системи "гіпофіз-щитоподібна залоза" обчислювали наступні допоміжні індекси [160, 210]. Перший для оцінки балансу гормонів ЩЗ по осі "гіпофіз-залоза-клітина" (тиреоїдний індекс, ТІ) та для оцінки конверсії вТ4 у вТ3 (індекс прогресуючої периферичної конверсії, ІпПК) за наступними формулами: $I_{пПК} = \frac{вТ4}{вТ3}$ та $ТІ = \frac{(вТ3+вТ4)}{ТТГ}$.

2.3. Методи третього етапу передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози

ТАПБ виконувалась в операційній лікарем-хірургом під постійним контролем УЗД. Шкіра оброблюється антисептичним розчином. Місце для проколу було очищене від гелю. Хірург встановлює УЗД-датчик на шию пацієнта і виконує

дослідження для оцінки оптимального шляху проколу. Після на монітор виводиться зображення необхідного вузла.

Була використана одноразова стерильна ін'єкційна 23 G (0,6x30 мм) голка та одноразовий шприц 10 мл. УЗД використовувався для спостереження точки введення голки в режимі реального часу за допомогою ультразвукової системи Toshiba SSA-580A, оснащеної лінійним датчиком, і кут регулювався від моменту введення голки, доки кінчик не досяг необхідної частини вузла. Зразок, отриманий пункцією, швидко вимазували після видалення голки. Всі зразки мазка діагностував один і той же цитопатолог [107]. Аспірований матеріал наносили на предметне скло і виготовляли препарат за стандартною методикою [42, 161].

Цитопатологом проводилась негайна оцінка адекватності та зворотній зв'язок щодо адекватності зразка. Коли був отриманий відповідний зразок, прокол негайно припиняли; якщо ні, лікар повторював пункцію до отримання задовільного зразка [17]. Процедурний час визначався як час від розміщення першої голки до завершення проколу, включаючи час швидкої оцінки на місці пункції.

Для цитологічного дослідження було використане спеціальне обладнання: кювета для фіксатора, ємність для фарбування, годинник лабораторний, піпетка для фіксатора та для фарбувального розчину, тест-смужки для визначення рН буферу для приготування фарбувального розчину.

Реактиви: метанол, дистильована вода, розчин Романовського-Гімзи, буферний розчин для приготування фарбувального розчину.

Виготовлення препарату: одну краплю матеріалу, отриманого методом ТАПБ, наносили на адгезивне предметне скельце на відстані приблизно 3 см від короткого краю скла з полем для маркування посередині між двома довгими краями скельця. Діаметр краплі не перевищував 2 – 3 мм. Предметне скельце з краплею беруть в одну руку, розташували великий палець на поверхні маркованого кінця, а інші пальці – під склом, забезпечуючи йому опір по всій довжині. Іншою рукою центр іншого скла, «що розподіляє», поміщають над

верхнім краєм краплі перпендикулярно предметному склу з матеріалом. «Розподільче» скло опускали на скло з препаратом та в момент контакту з краплею її розподіляють під «розподільним» склом, головним чином шляхом капілярного ефекту при незначному тиску. Після цього «розподільним» склом проводять від маркованого кінця предметного скла по всій довжині, розподіляючи матеріал у вигляді овалу довжиною приблизно 3 см, не доводячи матеріал ні до країв, ні до вільного кінця предметного скла. Під час виготовлення мазка «розподільним» склом виконують дуже слабе натискання. Препарати, висушені на повітрі, фарбували за Романовським [57].

Забарвлені та промарковані препарати досліджували за допомогою мікроскопа Motic BA210 Series (Китай). Цитологічні результати були класифіковані в одну з шести категорій згідно із системою Bethesda [205].

Таблиця 2.3.1.

Класифікація Bethesda в цитологічній діагностиці новоутворень щитоподібної залози

I	Недіагностичний /неінформативний матеріал (Nondiagnostic or Unsatisfactory – ND/UNS)*
	Тільки кістозна рідина
	Практично неклітинний зразок
	Інше (значний домішок крові, артефакт адгезії, артефакти висушування на повітрі та інше)
II	Доброякісні ураження (Benign)
	Відповідає доброякісному фолікулярному вузловому утворенню (включає аденотодний зоб, колоїдний зоб та інше)
	Відповідає хронічному лімфоцитарному тиреоїдиту (Хашимото) при підтвердженні клінічними даними

Продовження табл. 2.3.1.

II	Відповідає гранулематозному (підгострому) тиреоїдиту
III	Атипія невизначеного значення/фолікулярне ураження невизначеного значення (Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance – AUS/FLUS)*
IV	Фолікулярна пухлина/імовірно фолікулярна пухлина (Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm – FN/SFN)
	Відмітити особливо, якщо утворення складається з онкоцитів (клітин Гюртле)
V	Імовірно злоякісна пухлина
	Імовірно папілярний рак щитоподібної залози
	Імовірно медулярний рак щитоподібної залози
	Імовірно метастатична пухлина щитоподібної залози
	Імовірно злоякісна лімфома
	Інше
VI	Злоякісна пухлина (Malignant)
	Папілярний рак щитоподібної залози
	Низькодиференційований рак щитоподібної залози
	Медулярний рак щитоподібної залози
	Недиференційований (анапластичний) рак щитоподібної залози
	Плоскоклітинний рак щитоподібної залози

Закінчення табл. 2.3.1.

	Рак зі змішаними ознаками
	Метастатична пухлина щитоподібної залози
	Неходжинська лімфома

*Обидва терміни для даної категорії рівнозначні. Для протоколювання результатів цитологічного дослідження лабораторія використовує лише один [20, 205, 209].

Для імуноцитохімічного дослідження були відібрані препарати, зафіксовані метанолом (Merck, Германія) на ультратонких скельцях Thermo Scientific SuperFrost Plus з адгезивним покриттям 75x25 мм з традиційним кутовим стилем. Дослідження проводилось у відділі морфології лікувально-діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії», м. Дніпро.

Використовувались моноклональні антитіла до Е-кадгерину (клон-продуцент NCH-38), тиреоглобуліну (клон-продуцент DAK-Tg6, DakoCytomation, Данія), цитокератину-19 (клон-продуцент RCK108, DakoCytomation), тиреоїдному фактору транскрипції-1 (клон-продуцент 8G7G3/1, DakoCytomation) з подальшим застосуванням системи візуалізації EnVision (DakoCytomation). Ідентифікація реакції проводилась за допомогою хромогену DAB. Оцінка експресії кожного маркера виконувалась індивідуально відповідно до рекомендацій.

Для оцінки експресії використовували напівкількісний метод аналізу. При фарбуванні з кожним первинним антитілом ставили один негативний й один позитивний контроль для перевірки специфічності первинних антитіл. Препарати негативного контролю дозволяли відрізнити специфічне забарвлення від неспецифічного.

Щодо мікроскопії отриманих препаратів обов'язково оцінювалась локалізація. Фарбування – ядерне, мембранне або цитоплазматичне.

Оцінка ступеня фарбування імунопозитивних клітин проводили на 300—500 пухлинних клітин на мікроскопі «Zeiss» (Германія): негативне (-), слабе (+), помірне (++)), сильне (+++).

2.4. Методи статистичного аналізу

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакетів програм Libre Office та R, версія 3.6.3 [66, 128, 165, 172, 194].

Тип розподілу кількісних даних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Через те, що більшість кількісних показників мали непараметричний тип розподілу, їх представляли за допомогою медіани та [25-го; 75-го] перцентилів. Порівняння кількісних показників між трьома незалежними групами виконували за допомогою тесту Краскела-Уолеса. Якісні показники були представлені у вигляді n (%), де n — кількість спостережень, а їх порівняння проводили за допомогою тесту Хі-квадрат без поправки Йейтса на безперервність. Пропущені значення були виключені з обчислень при презентації кількісних та якісних показників.

Зв'язок між кількісними показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ). Кореляційний зв'язок між кількісними показниками та категорією за цитологічним дослідженням досліджували за допомогою коефіцієнту кореляції Кендала (τ). Перед проведенням кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта кореляції Кендала (τ) значення категорії за цитологічним дослідженням було перекодовано наступним чином: категорію II позначали як “1”, категорію V позначали як “2”, категорію VI позначали як “3”. Коефіцієнт кореляції у межах 0,00 – 0,29 оцінювали як дуже слабкий зв'язок, 0,30 – 0,49 — як слабкий зв'язок, 0,50 – 0,69 — як середньої сили зв'язок, 0,70 – 0,89 — як сильний зв'язок, 0,90 – 1,00 — як дуже сильний зв'язок. При значенні коефіцієнту кореляції від 0 до 1 відзначали прямий зв'язок між параметрами, при значенні коефіцієнту кореляції від -1 до 0 відзначали зворотний зв'язок.

Дослідження предикторів категорії VI на цитологічному дослідженні проводили за допомогою уніваріантної логістичної регресії з обчисленням

відношення шансів та 95 % довірчого інтервалу (ВШ (95 % ДІ)). Перед включенням до логістичної регресійної моделі значення експресії імуноцитохімічних біомаркерів було перекодовано наступним чином: “-” визначали як “0”, “+” - як “1”, “++” - як “2”, “+++” - як “3”. Значущі предиктори за результатами логістичної регресії були проаналізовані за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic) з обчисленням площі під ROC-кривою (AUC — Area Under the ROC Curve). Додатково було обчислено точки відсікання (cut-off points) — значення предиктора, що забезпечують найвищу точність прогнозу (тобто найвищу кількість правильно класифікованих спостережень). Для точок відсікання було розраховано показники чутливості (частка правильно класифікованих випадків з категорією VI, специфічності (частка правильно класифікованих випадків без категорії VI, позитивне передбачувальне число (вірогідність того, що пацієнт з позитивним значенням тесту має категорію VI та негативне передбачувальне число (вірогідність того, що пацієнт з негативним значенням тесту не має категорії VI.

Критичне значення p для перевірки статистичних гіпотез було вибрано $<0,05$. При значенні p від 0,05 до 0,10 відзначали тенденцію до статистичної значущості.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРШОГО ЕТАПУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ

За результатами аналітико-синтетичної обробки отриманих даних у цілому сформований триетапний підхід передопераційної діагностики. Перший – анкетно-опитувальний метод та ультразвукове дослідження; другий – аналіз загальноклінічних та імунохімічних досліджень, а третій – цитологічні та імуноцитохімічні дослідження (рис. 3.1).

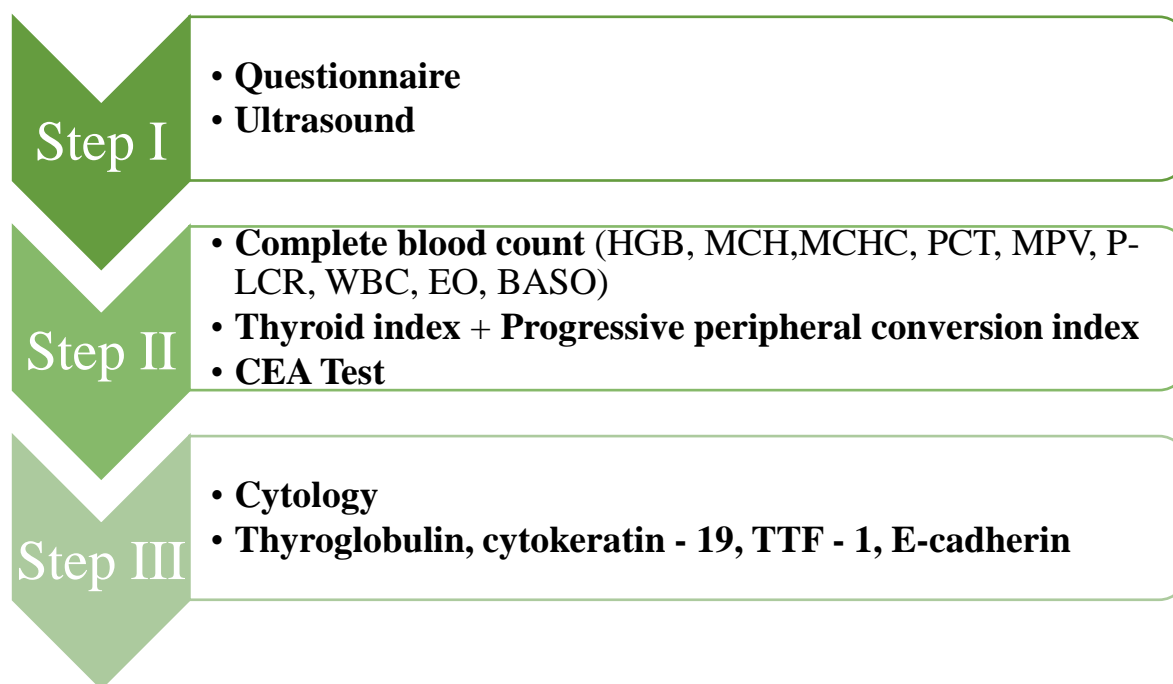


Рис. 3.1. Триетапна модель для прогнозування цитологічних категорій

Комплексні стратегії щодо профілактики та контролю РЩЗ повинні включати ефективну політику оновлення санітарно-гігієнічних документів стосовно шкідливих факторів ризику на робочих місцях. Розширити охоплення ефективними програмами скринінгу можливо при впровадженні анкетно-опитувальних методів на етапі лабораторної діагностики з подальшим моніторингом специфікованих показників. На прикладі диференціювання останніх

можливим є ефективніше інформування громадськості з приводу патології ЩЗ. Важко оцінити обґрунтованість окремих етіологічних факторів, але можна зробити аналіз вагомих факторів ризику для найбільшого внеску у дослідження раку.

На передопераційному етапі необхідним є виявлення первинного рівня ризиків для подальшої оцінки моделі залишкового рівня ризиків. Для цього пацієнти перед УЗД після підписання інформаційної згоди заповняли анкети.

У запропонованій анкеті вивчався вплив наступних факторів ризику:

- ендогенні фактори ризику (немодифіковані) – вік, стать, спадковий фактор;
- ендогенні, що підлягають впливу екзогенних причин (ІМТ);
- екзогенні фактори ризику (модифіковані) – паління, праця в шкідливих умовах (пестицидів, промислових аерозолів, хімічних речовин та їх сполук, галогенів); перебування в зонах підвищеного радіаційного опромінення.

В результаті міжгрупового порівняння категорії пацієнтів не відрізнялись між собою за статтю: до 1-ї групи увійшли 88,9 % жінок та 11,1 % чоловіків, до 2-ї увійшли 100 % жінок, у 3-й групі було 90,9 % – жінок та 9,1 % – чоловіків ($\chi^2=2,21$) відповідно за групами.

Усі пацієнти, включені до дослідження, були віком від 21 до 83 років, середній вік пацієнтів складав $54,6 \pm 1,9$ року. Для 2-ї групи – $58,7 \pm 3,1$ та для 3-ї групи – $57,4 \pm 2,4$ (табл. 3.1). Пацієнти 1-ї групи були молодші від інших за віковим складом (прямий дуже слабкий зв'язок, $\tau = 0,295$, $p = 0,022$), отже визначення II BSRTC категорії асоціювалося (рис. 3.2) зі значно нижчим віком ($46,6 \pm 3,7$), ніж виявлення категорій V та VI за критерієм HSD ($p=0,04$).

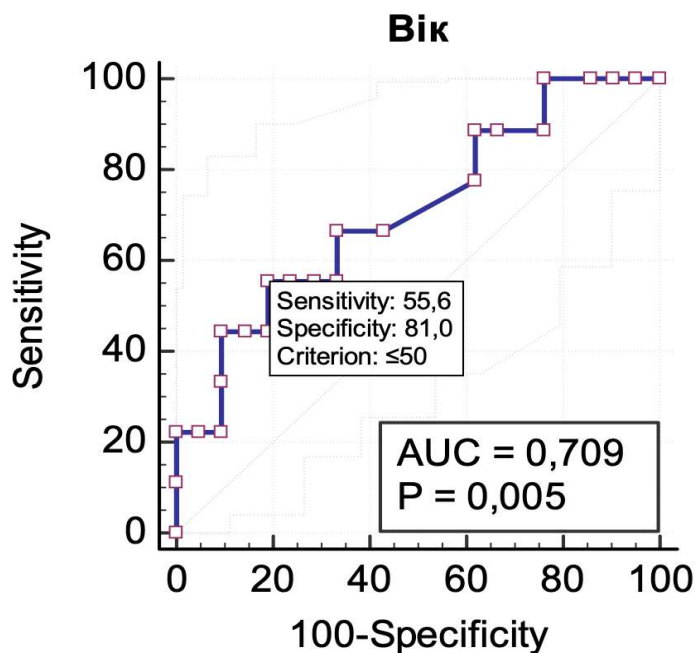


Рис. 3.2. ROC-крива віку у прогнозуванні II BSRTC категорії на цитологічному дослідженні

Аналізуючи коефіцієнт кореляції рангу можливо зробити підсумок, що він має протилежну спрямованість. Отже, вірогідно підтверджена наявність зворотного зв'язку у пацієнтів 1-ї групи (табл. 3.1).

За міжгруповим аналізом жодна зі статей не має тісного зв'язку з цитологічною категорією (табл. 3.1). Розшарувати у загальному підсумку гендерні відмінності можливо лише з детальним вивченням впливу ендогенних факторів (концентрації статевих гормонів у сироватці) або мати зосередження на гістологічному підтипі пухлини.

У дослідженні був використаний доступний клінічний інструмент – ІМТ. Підраховуючи процентну зміну груп, слід зазначити, що понад половину пацієнтів у всіх групах дослідження мали надлишкову масу тіла (60 %) або ожиріння I – II ступенів – 55,6 %; 50,0 %; 72,7 % відповідно в 1-й, 2-й та в 3-й (табл. 3.1).

Однак порівняльний аналіз відповідних показників (табл. 3.2), які увійшли в програму дослідження, не виявило вірогідної різниці між пацієнтами ($F=0,25$,

$p > 0,05$) з надлишковою та нормальною масою тіла, що обумовило надалі не враховувати дану ознаку.

Для 1-ї групи цей показник становив $28,7 \pm 1,3$ [21,67 – 36,7]; для 2-ї був $27,5 \pm 1,4$ [21,11 – 42,2] та для 3-ї – $27,8 \pm 0,8$ [23,83 – 35,8]. Середній показник ІМТ був $28,0 \pm 0,6$ кг/м² [21,1 – 42,2]. Відсутність зв'язку узгоджується іншим великим дослідженням [175], але зберігає неоднозначність, адже існує надважлива необхідність визначення ІМТ на передопераційному етапі через дані попередніх досліджень щодо встановленого підвищеного ризику ПРЦЗ у пацієнтів з ожирінням [15].

Таблиця 3.1.

Загальна характеристика пацієнтів з новоутвореннями щитоподібної залози

Показник	Групи дослідження			Відмінність між групами в цілому
	1-ша група (n=18)	2-га група (n=20)	3-тя група (n=22)	
Стать, % - жіноча/ чоловіча	88,9/ 11,1	100/ 0	90,9/ 9,1	$\chi^2=2,21$, $p=0,331$
Вік, роки, $M \pm m$	$46,6 \pm 3,7$	$58,7 \pm 3,1^*$	$57,4 \pm 2,4^*$	$F=4,51$, $p=0,015$
ІМТ, кг/м ² , $M \pm m$	$28,7 \pm 1,3$	$27,5 \pm 1,4$	$27,8 \pm 0,8$	$F=0,25$, $p=0,777$
Максимальний діаметр утворення, мм, Me (25 – 75%)	15,0 (13,0 – 17,0)	11,0 (10,0 – 20,0)	12,0 (10,0 – 27,0)	$H=2,30$, $p=0,316$
Площа утворення, мм ² , Me (25 – 75%)	135,0 (112,0 – 225,0)	106,0 (60,0 – 312,0)	120,0 (70,0 – 513,0)	$H=1,92$, $p=0,383$

Примітка * – $p < 0,05$ у порівнянні з 3-ю групою (за критерієм FET).

Таблиця 3.2.

**Кореляційний зв'язок кількісних параметрів у дослідженні з категорією
за цитологічним дослідженням**

Параметр	Коефіцієнт кореляції Кендала (τ)	p для тренду
Вік	0,295	0,022
УЗД мах	0,074	0,573
УЗД площа	0,149	0,255
Індекс маси тіла	-0,067	0,613

Таблиця 3.3.

**Частота виявлення факторів ризику та клінічних ознак новоутворень ЩЗ
у пацієнтів груп дослідження (абс./ %)**

Показник	Групи дослідження			Відмінність між групами в цілому
	1-ша група (n=18)	2-га група (n=20)	3-тя група (n=22)	
Спадковий фактор	4/ 22,2*	6/ 30,0*	0/ 0	$\chi^2=7,36$, p=0,025
Шкідливі фактори на роботі	4/ 22,2	2/ 10,0*	10/ 45,5	$\chi^2=6,99$, p=0,030
Паління	0/ 0*	0/ 0*	6/ 27,3	$\chi^2=11,52$, p=0,003
Перебування в зонах підвищеного радіаційного опромінення	4/ 22,2	4/ 20,0	4/ 18,2	$\chi^2=0,10$, p=0,951
Тиск в ділянці шиї	8/ 44,4	6/ 30,0	6/ 27,3	$\chi^2=1,46$, p=0,481
Осиплість	2/ 11,1	6/ 30,0	4/ 18,2	$\chi^2=2,18$, p=0,335

Закінчення табл. 3.3.

Порушення функції ковтання	2/ 11,1	6/ 30,0	2/ 9,1	$\chi^2=3,87$, $p=0,145$
Затримка проходження їжі	6/ 33,3	2/ 10,0	4/ 18,2	$\chi^2=3,30$, $p=0,192$

Примітка. * – $p < 0,05$ у порівнянні з 3-ю групою (за критерієм FET)

Деталізуючи предикативні критерії для цитологічних категорій визначено, що не мала вірогідної кореляції площа новоутворення за даними УЗД ($N=1,92$, $N=2,11$, $N=2,30$ мм²) відповідно за групами зі злоякісністю процесу (VI BSRTC).

Незважаючи на те, що УЗД є малоінвазивним методом та не потребує технічної складності, необхідність підвищення узгодженості між ним та цитологічним дослідженням залишається актуальним для своєчасного визначення характеру патологічного процесу ЩЗ. Але за допомогою анкетування за даними кореляційного аналізу встановлена пряма кореляція між затримкою проходження їжі та розмірами новоутворення – $r=0,34$; $p < 0,01$ (табл. 3.2).

У досліджуваних когортах тиск у ділянці шиї відчували близько третини пацієнтів – 20 (33,3 %), осиплість голосу відзначали 12 (20,0 %) осіб, порушення функції ковтання – 10 (16,7 %), затримку проходження їжі – 12 (20,0 %) пацієнтів, без вірогідних розбіжностей між групами ($p > 0,05$). Чинні відмінності стосовно обґрунтованості злоякісного процесу виявлено не було (табл. 3.2).

Кожен п'ятий пацієнт у групах дослідження перебував у зонах підвищеного радіаційного опромінення, без вірогідних розбіжностей між групами ($\chi^2=0,10$, $p > 0,05$). Модельна оцінка тематичних хворих демонструє, що вплив перебування в зонах радіоактивного опромінення не мав асоціації з підвищенням ризику раку щитоподібної залози. Отже, можливо зробити припущення про відсутність індукованого опромінення неоплазією у даних пацієнтів. Крім того, такі тенденції можуть бути зумовлені розбіжностями в термінах перебування в зонах підвищеного радіоактивного опромінення.

Таким чином, за ROC-аналізом, прогностично важливими були лише наступні в 3-й групі: тютюнопаління (рис. 3.4, табл. 3.3, табл. 3.5); праця в шкідливих умовах (рис. 3.3, табл. 3.3), серед яких вплив пестицидів, промислових аерозолів, хімічних речовин та їх сполук, галогенів); тенденція генетичної схильності до патології щитоподібної залози.

Шкідливі фактори на роботі мали майже половина пацієнтів 3-ї групи (45,5 %) проти 10,0 % пацієнтів у 2-й ($p < 0,05$) і 22,2 % в 1-й групі ($p > 0,05$). Крім того, оцінюючи непараметричні коефіцієнти, можливо відзначити помірну силу зв'язку за шкалою Чеддока ($r = 0,38$).

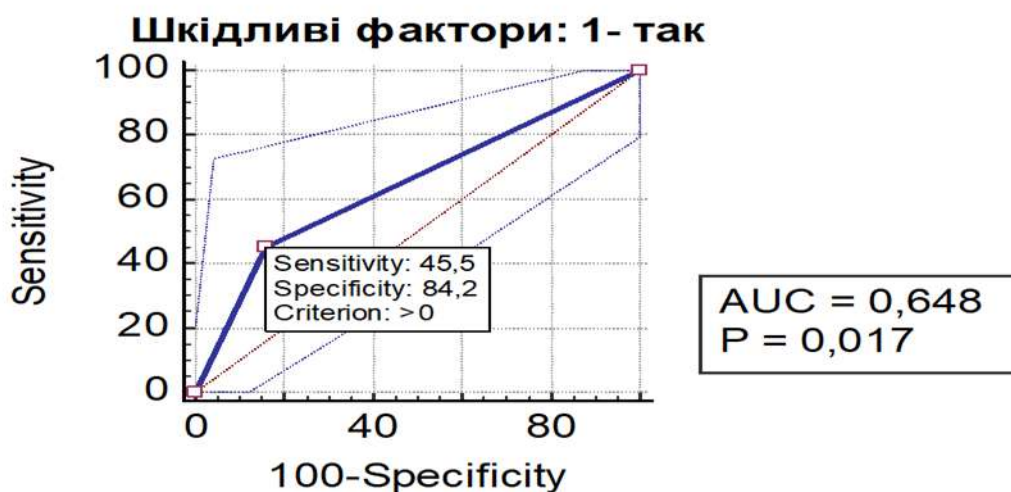


Рис. 3.3. ROC крива для шкідливих факторів на роботі у прогнозуванні VI BSRTC категорії

Очевидно, що шкідливі професійні фактори є діагностично значущим ($p = 0,03$) показником в анкетуванні на передопераційному етапі. Та має чутливість 45,5 % та специфічність 90,0 % (табл. 3.4, рис. 3.3). Шкідливі умови праці в 4,4 разу підвищують ризик виявлення VI BSRTC категорії, основними з яких є: вплив пестицидів, промислових аерозолів, хімічних речовин та їх сполук, галогенів. Чисельність людей, які підлягають вищезазначеним факторам ризику на

різноманітних підприємствах, є визначним та важливим критерієм для проведення епідеміологічних досліджень для ідентифікації груп ризику.

Таблиця 3.4.

Оцінка прогностичної вагомості шкідливих факторів на роботі за даними ROC-аналізу в 3-й групі у порівнянні з 1-ю та 2-ю групами

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
≥ 0	100	84,6 – 100,0	0	0,0 – 9,3	1	
> 0	45,45	24,4 – 67,8	84,21	68,7 – 94,0	2,88	0,65
> 1	0	0,0 – 15,4	100	90,7 – 100,0		1

Тютюнопаління було відзначено тільки у пацієнтів 3-ї групи (27,3 %) при $p < 0,05$ у порівнянні з іншими групами (табл. 3.3, рис. 3.4). Паління визначалось та класифікувалось на основі поточного статусу курця. Були залучені до дослідження пацієнти, які на цей момент палять. Продемонстровані відмінності статистично вірогідні для рівня значущості для 3-ї групи пацієнтів ($p = 0,015$) при коефіцієнті $r = 0,44$.

Отримані результати свідчать про високу предикативну властивість для 3-ї групи пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ШЗ. Це дозволило оцінити лінійну залежність «паління та VI BSRTC категорія». Невідомою залишається роль пасивного куріння як інструмента ендокринного руйнівника та питання вивчення та визначення хімічних компонентів сигарет та їх опосередкованої дії.

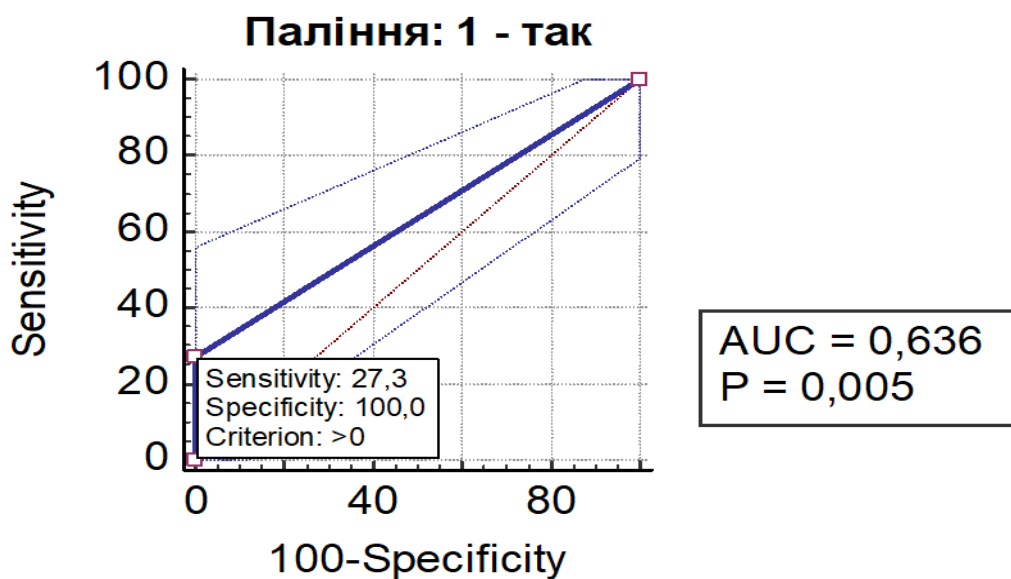


Рис. 3.4. ROC-крива для фактора паління у прогнозуванні категорії VI на цитологічному дослідженні

Таблиця 3.5.

**Оцінка прогностичної вагомості паління за даними ROC-аналізу в 3-й групі
у порівнянні з 1-ю та 2-ю групами**

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
≥0	100	84,6 – 100,0	0	0,0 – 9,3	1	
>0	27,27	10,7 – 50,2	100	90,7 – 100,0		0,73
>1	0	0,0 – 15,4	100	90,7 – 100,0		1

Отже, аналіз анамнестичних даних показав, що найбільш характерними факторами ризику для розвитку злоякісного процесу у ЩЗ є наявність шкідливих факторів на роботі, підвищення ризику виявлення VI BSRTC категорії в 4,4 разу та тютюнопаління в 1,1 разу. На противагу попереднім факторам генетична схильність має тенденцію ($p=0,064$) до зниження ризику виявлення II BSRTC категорії.

Оцінка скарг на преаналітичному етапі в сьогоднішні має низку питань, бо є своєрідним формуванням персоніфікованого відношення до пацієнта. У нашому дослідженні проведена детальна оцінка анкетувально-опитувального методу безпосередньо перед виконанням УЗД та було визначено ступені залежності кожної змінної на доопераційному етапі з визначенням ступеня паралельності та тісноти зв'язку.

Результати дослідження даного розділу наведені в публікаціях:

1. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Комплексний аналіз факторів ризику новоутворень щитоподібної залози. *SWorldJournal*. 2020. 2(6): 16-21. DOI: <https://doi.org/10.30888/2663-5712.2020-06-02-044>.
2. Залюбовська ОІ, Гладких НО, Гриценко ПО. The principle of combined preoperative diagnosis of thyroid tumors. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. 1(3): 529-534. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202103127>.
3. Гладких НО. Аналіз пріоритетних факторів ризику злоякісних новоутворень щитоподібної залози. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Потенціал сучасної науки» (м. Київ, 23 – 24 січня 2021 р.). Київ, 2021; с. 30-31.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ДРУГОГО ЕТАПУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ

4.1. Результати загальноклінічного аналізу крові

Основний фрагмент роботи приділений ролі лабораторних показників у передопераційній діагностиці новоутворень ШЗ. Цитологічна діагностика наблизила лабораторну службу до патології ШЗ, однак імплементація додаткових лабораторних досліджень залишається деорганізованою.

Моніторинг системи гемостазу – легкодоступний предиктор, і його додавання до встановлених моделей прогнозування ризику надає багато клінічно значущої інформації, яка відображає фактичні умови захворювання в реальному часі. Нині є необхідність у діючій комплексній системі управління лабораторними дослідженнями, зменшенні дублювання марних лабораторних тестів та неефективного використання лабораторних реактивів.

Таблиця 4.1.1.

Середні показники загальноклінічного аналізу крові у пацієнтів груп дослідження

Показник	Референтні значення	Групи дослідження			Відмінність між групами в цілому
		1-ша група (n=18)	2-га група (n=20)	3-тя група (n=22)	
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	3,98 – 10,04	8,32±0,62	7,06±0,49	9,55±0,66#	F=4,53, p=0,015
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	3,93 – 6,09	4,04±0,23	4,21±0,16	4,11±0,12	F=0,23, p=0,792

Продовження табл. 4.1.1.

Гемоглобін, г/л	112 – 175	103,3±4,9	128,2±5,0*	122,9±4,0*	F=7,69, p=0,001
Гематокрит, %	34,1 – 51	34,8±1,4	40,8±1,7*	39,4±1,2*	F=4,32, p=0,018
Середній об'єм еритроцита, фл	79 – 94,8	88,4±3,2	96,9±1,7*	95,9±1,4*	F=4,56, p=0,015
Середній вміст гемоглобіну, пг	25,6 – 32,2	26,4±1,3	30,6±0,6*	30,0±0,6*	F=6,72, p=0,002
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/л	322 – 365	296,2±5,1	315,7±2,7*	311,9±2,5*	F=8,31, p=0,001
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	163 – 369	387,7±61,9	220,4±27,2*	299,9±21,0	F=4,56, p=0,015
Середній об'єм тромбоцита, фл	6,0 – 13,9	10,33±0,19	11,23±0,19*	10,69±0,23	F=4,53, p=0,015
Процент великих тромбоцитів, %	13,0 – 43,0	28,2±1,7	35,0±1,8*	30,4±1,9	F=3,62, p=0,033
Тромбокрит, %	0,10 – 0,40	0,39±0,06	0,25±0,03*	0,31±0,02	F=4,07, p=0,022

Закінчення табл. 4.1.1.

Мікроцити, %	<	1,6 (1,4 – 21,8)	0,6 (0,3 – 1,7)*	0,6 (0,3 – 2,1)*	H=10,4, p=0,005
Макроцити, %	<	4,5 (3,8 – 7,0)	5,9 (3,9 – 7,8)	4,6 (3,5 – 7,5)	H=1,61, p=0,447
Нейтрофіли, %	34 – 71,9	65,6 (52,0 – 68,1)	52,7 (43,3 – 68,1)	59,5 (53,4 – 69,3)	H=1,4, p=0,496
Лімфоцити, %	19,5 – 53,8	24,9 (19,4 – 31,7)	31,9 (19,7 – 46,5)	25,4 (19,7 – 34,5)	H=2,93, p=0,231
Моноцити, %	4,7 –12,0	7,5 (7,1 – 9,7)	10,3 (6,9 – 12,4)	9,3 (6,3 – 13,4)	H=1,65, p=0,437
Еозинофіли, %	0,7 – 7,0	1,7 (1,0- 3,0)	1,8 (0,9 – 2,7)	3,0 (1,4 – 4,4) #	H=6,23, p=0,044
Базофіли, %	0,1 – 1,2	0,3 (0,3 – 1,1)	0,4 (0,3 – 0,5)	0,5 (0,5-0,8) #	H=5,75, p=0,056
Незрілі гранулоцити, %	0,0 – 0,6	0,3 (0,2 – 0,5)	0,4 (0,2 – 0,6)	0,3 (0,2 – 0,5)	H=0,09, p=0,956

Примітки: 1. Середні показники представлені як $M \pm m$ або Me (25 – 75 %);

* – $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою; # – $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою (за відповідними критеріями HSD і MC).

У нашій роботі, дослідженням першого рангу, був загальноклінічний аналіз крові. У таблиці 4.1.1 наведені результати, які характеризують показники загальноклінічного аналізу крові у хворих з новоутвореннями ЩЗ. Встановлено

вірогідні відмінності між рівнями формених елементів крові, їх параметрів (об'єм та ін.) та співвідношень у групах дослідження.

Виявлено, що для пацієнтів 1-ї групи з доброякісним процесом характерне вірогідне зниження загального рівня гемоглобіну ($103,3 \pm 7,1$ г/л), його середнього вмісту ($26,4 \pm 1,8$ пг) і концентрації в еритроциті ($296,2 \pm 7,4$ г/л) відносно 2-ї ($128,2 \pm 5,0$ г/л; $30,6 \pm 0,6$ пг; $315,7 \pm 2,7$ г/л) та 3-ї груп досліджень ($122,9 \pm 4,0$ г/л; $30,0 \pm 0,6$ пг; $311,9 \pm 2,5$ г/л) відповідно. У пацієнтів 1-ї групи також вірогідно частіше мала місце мікроцитарна анемія (табл. 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3; рис. 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4).

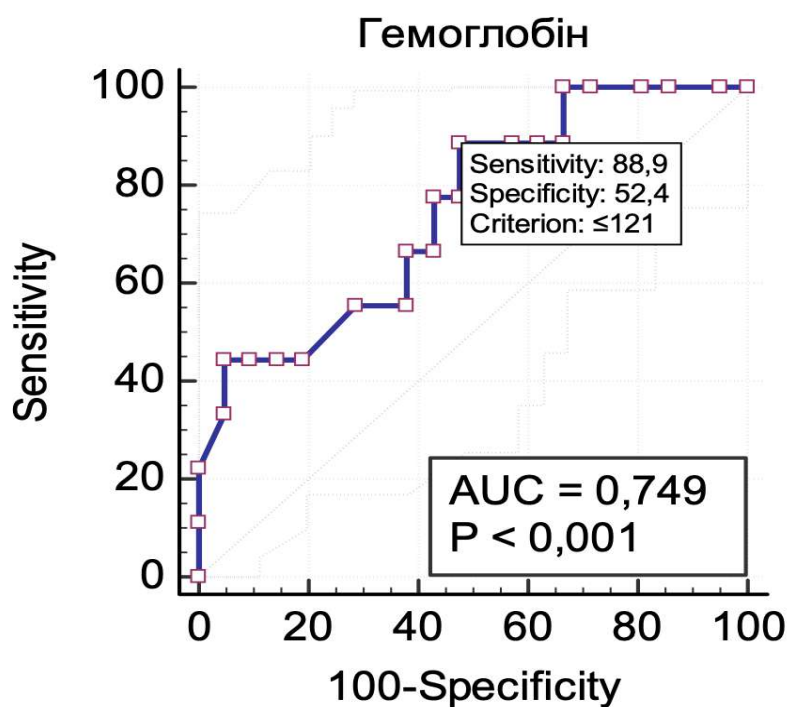


Рис. 4.1.1. ROC-крива для гемоглобіну у прогнозуванні II BSRTC категорії на цитологічному дослідженні.

Таблиця 4.1.2.

Оцінка прогностичної значимості гемоглобіну для прогнозування II BSRTC категорії

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
<67	0	0,0 – 18,5	100	91,6 – 100,0		1
≤76	22,22	6,4 – 47,6	100	91,6 – 100,0		0,78
≤98	33,33	13,3 – 59,0	95,24	83,8 – 99,4	7	0,7
≤99	44,44	21,5 – 69,2	95,24	83,8 – 99,4	9,33	0,58
≤106	44,44	21,5 – 69,2	80,95	65,9 – 91,4	2,23	0,69
≤108	55,56	30,8 – 78,5	71,43	55,4 – 84,3	1,94	0,62
≤110	55,56	30,8 – 78,5	61,9	45,6 – 76,4	1,46	0,72
≤111	66,67	41,0 – 86,7	61,9	45,6 – 76,4	1,75	0,54
≤112	66,67	41,0 – 86,7	57,14	41,0 – 72,3	1,56	0,58
≤116	77,78	52,4 – 93,6	57,14	41,0 – 72,3	1,81	0,39
≤117	77,78	52,4 – 93,6	52,38	36,4 – 68,0	1,63	0,42
≤121	88,89	65,3 – 98,6	52,38	36,4 – 68,0	1,87	0,21
≤127	88,89	65,3 – 98,6	33,33	19,6 – 49,5	1,33	0,33
≤134	100	81,5 – 100,0	33,33	19,6 – 49,5	1,5	0
≤161	100	81,5 – 100,0	0	0,0 – 8,4	1	

У цьому дослідженні ми продемонстрували, що модель зниження концентрації гемоглобіну вірогідно ($p=0,034$) корелює з 1-ю групою пацієнтів, натомість не виконуючи роль інструменту скринінгу для 1-ї, 2-ї груп (рис. 4.1.1).

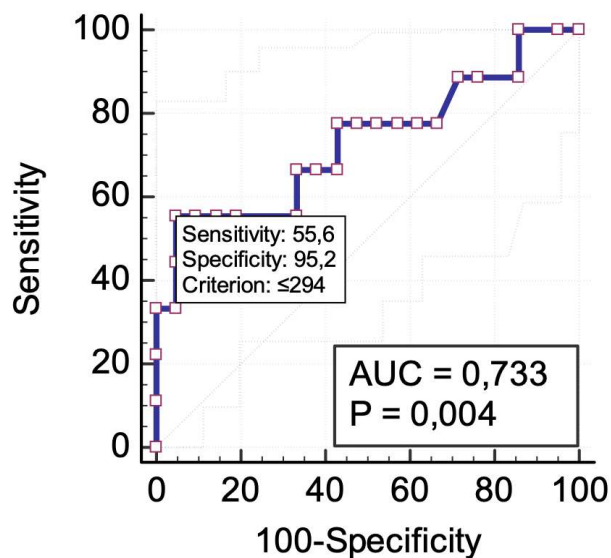


Рис. 4.1.2. ROC-крива для середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті у прогнозуванні II BSRTC категорії на цитологічному дослідженні

Таблиця 4.1.3.

Оцінка прогностичної значимості середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті для прогнозування II BSRTC категорії

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
<258	0	0 – 18,5	100	91,6 – 100,0		1
<283	33,33	13,3 – 59,0	100	91,6 – 100,0		0,67

Закінчення табл. 4.1.3.

≤288	33,33	13,3 – 59,0	95,24	83,8 – 99,4	7	0,7
≤294	55,56	30,8 – 78,5	95,24	83,8 – 99,4	11,67	0,47
≤305	55,56	30,8 – 78,5	66,67	50,5 – 80,4	1,67	0,67
≤306	66,67	41,0 – 86,7	66,67	50,5 – 80,4	2	0,5
≤313	66,67	41,0 – 86,7	57,14	41,0 – 72,3	1,56	0,58
≤314	77,78	52,4 – 93,6	57,14	41,0 – 72,3	1,81	0,39
≤319	77,78	52,4 – 93,6	33,33	19,6 – 49,5	1,17	0,67
≤320	88,89	65,3 – 98,6	28,57	15,7 – 44,6	1,24	0,39
≤325	88,89	65,3 – 98,6	14,29	5,4 – 28,5	1,04	0,78
≤326	100	81,5 – 100,0	14,29	5,4 – 28,5	1,17	0
≤336	100	81,5 – 100,0	0	0,0 – 8,4	1	

Медіани середнього вмісту гемоглобіну (93,2 [78,6; 98,1]) та середньої концентрації гемоглобіну (93,2 [78,6; 98,1]) були найнижчими у пацієнтів з II BSRTC категорією на цитологічному дослідженні та значуще відрізнялись між групами ($p = 0,02$ та $p = 0,01$ відповідно).

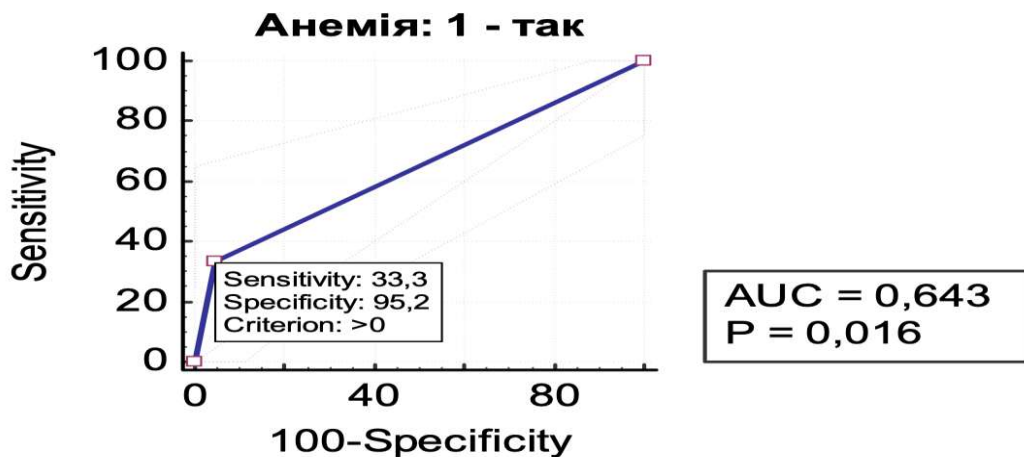


Рис. 4.1.3. ROC-крива для мікроцитарної анемії у прогнозуванні категорії II BSRTC на цитологічному дослідженні

У структурі пацієнтів з вищою категорією за цитологічним дослідженням переважали пацієнти з вищим середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті ($p = 0.04$).

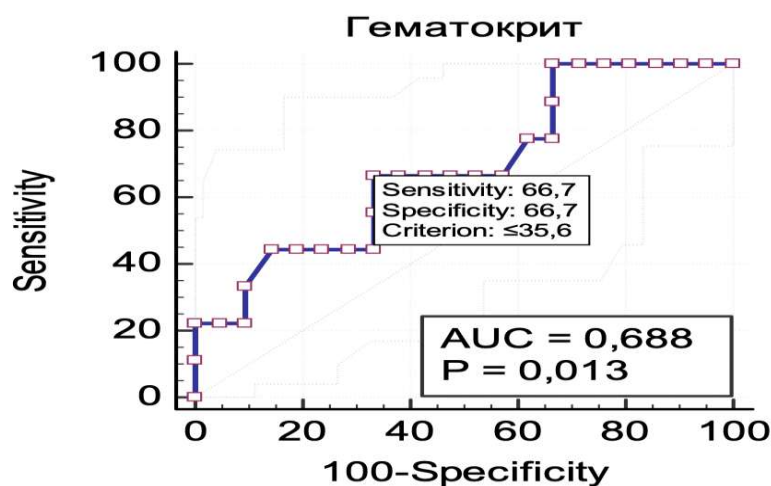


Рис. 4.1.4. ROC-крива для гематокриту у прогнозуванні категорії II BSRTC на цитологічному дослідженні

Отже, для 1-ї групи пацієнтів визначені достовірні кореляційні зв'язки з гематокритом ($\tau = 0,259$, $p = 0,046$), середнім об'ємом еритроцита ($\tau = 0,296$, $p = 0,022$), середнім вмістом гемоглобіну ($\tau = 0,337$, $p = 0,008$), середньою

концентрацією гемоглобіну в еритроциті ($\tau = 0,353$ $p = 0,006$) та відсотком мікроцитів ($\tau = -0,388$, $p = 0,002$).

Виявлено тенденцію до асоціації вищої медіани гематокриту з вищою категорією на цитологічному дослідженні ($p = 0,07$).

Для 2-ї групи характерним є вірогідне зниження ($p < 0,05$) загальної кількості тромбоцитів ($220,4 \pm 39,5 \times 10^9/\text{л}$) та показника тромбокриту ($0,25 \pm 0,04$ %), а також підвищення середнього об'єму тромбоцитів ($11,23 \pm 0,28$ фл) та відсотка великих тромбоцитів ($35 \pm 2,5$ %) у порівнянні з 1-ю групою. Тоді як для 1-ї групи – $387,7 \pm 61,9 \times 10^9/\text{л}$; $10,33 \pm 0,19$ фл; $0,39 \pm 0,06$ %; $28,2 \pm 1,7$ % та 2-ї групи – $299,9 \pm 21,05 \times 10^9/\text{л}$; $0,69 \pm 0,23$ фл; $31 \pm 0,02$ %; $0,4 \pm 1,9$ % (табл. 4.1.1, рис. 4.1.5).

Тромбоцити – головні ефекторні клітини і надважливо оцінювати їх до початку проведення лікувальних заходів. Особлива увага приділена тому, що саме при підозрі на злоякісне новоутворення на основі критичного огляду визначений прогностичний вплив тромбоцитів. Медіани рівня тромбоцитів ($184,5$ [$148,0$; $268,0$]) та тромбокриту ($0,2$ [$0,2$; $0,3$]) були найнижчими у пацієнтів з категорією V на цитологічному дослідженні ($p = 0,01$ та $p = 0,02$ відповідно); медіана проценту крупних тромбоцитів була найвищою у пацієнтів з V BSRTC категорією на цитологічному дослідженні ($30,1$ [$23,2$; $38,9$], p для відмінності між групами $0,03$).

Тому надалі основним вектором були тромбокрит та процент великих тромбоцитів.

Повертаючись до результатів кількості тромбоцитів, продемонстровано, що для V категорії Bethesda середній об'єм тромбоцитів достовірно вище ($p = 0,053$) порівняно з II та VI категоріями. Для заданого порогового значення в цьому дослідженні середній об'єм тромбоцитів статистично відрізняється між групами. У категорії з підозрою на неопластичну трансформацію (2-га група) цей показник був $9,30 - 12,6$ фл, що гіпотетично є поганим прогностичним фактором у пацієнтів з новоутворенням.

Аналіз показав, що відсоток великих тромбоцитів мав достовірну тенденцію до позитивного корелювання з цитологічною підозрою на новоутворення ($p=0,078$, $r=0,33$). Відсоток великих тромбоцитів у групі становив від 22,2 до 45,6. Отже, продемонстрований сильний зв'язок. Для повноти оцінки даного показника суттєво важливим у майбутньому буде виконання коронарної ангіографії.

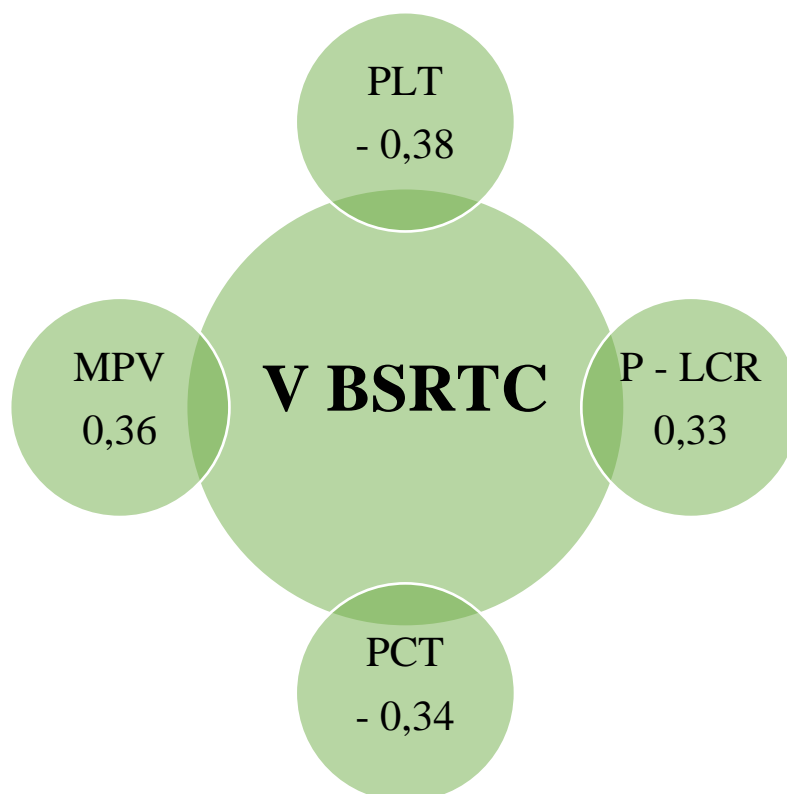


Рис. 4.1.5. Кореляційна залежність тромбоцитарного профілю у пацієнтів 2-ї групи

Примітки: Вказано коефіцієнти кореляції Спірмена (r); значущість коефіцієнта кореляції (* – $p<0,05$; ** – $p<0,1$)

У 1-й групі пацієнтів тромбокрит був 0,06 – 0,93 %, у 2-й групі від 0,08 до 0,52 та у 3-й групі 0,19 – 0,46 (табл. 4.1.1). Отже, достовірна ($p = 0,067$) тенденція зниження тромбокриту характерна для групи з підозрою на злоякісне новоутворення ШЗ (2-га група). Цей показник, як і тромбоцити, мають клінічне діагностичне та прогностичне значення для пацієнтів із новоутворенням ШЗ.

Стандартизовані дослідження тромбокриту за імпедансним методом з гідродинамічним фокусуванням може значно підвищити чутливість та точність оцінки тромбопоезу у пацієнтів із новоутворенням ШЗ.

Показники крові у 3-ї групи відрізняються вірогідно більшою кількістю лейкоцитів ($9,55 \pm 1,51 \times 10^9/\text{л}$) та часткою еозинофілів ($4,33 \pm 1,51\%$) і базофілів ($0,68 \pm 0,12\%$) у порівнянні з 1-ю групою ($8,32 \pm 0,62 \times 10^9/\text{л}$; $2,09 \pm 0,6\%$; $0,64 \pm 0,17\%$) та 2-ю групою ($7,06 \pm 0,72 \times 10^9$; $1,88 \pm 0,42\%$; $0,39 \pm 0,07\%$) відповідно (табл. 4.1.1, 4.1.4, рис. 4.1.6).

AUC (95% ДІ) для лейкоцитів становив 0,71 (0,57 – 0,86). Точка відсікання становила 8,66 (чутливість = 0,73, специфічність = 0,79, ППЧ = 0,67, НПЧ = 0,83).

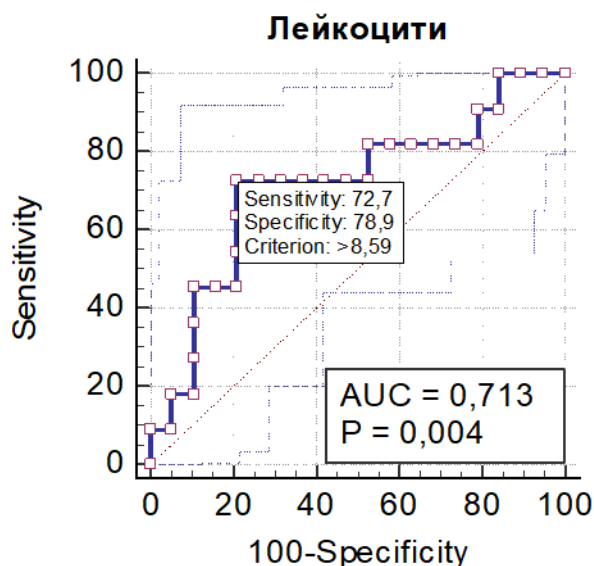


Рис. 4.1.6. ROC-крива для лейкоцитів у прогнозуванні категорії II BSRTC на цитологічному дослідженні

За результатами логістичного регресійного аналізу (табл. 4.1.5) виявлено, що підвищення рівня лейкоцитів на 1 одиницю значуще збільшувало шанси виявлення категорії VI на цитологічному дослідженні в 1,30 разу (95 % ДІ 1,06 – 1,68).

Таблиця 4.1.4.

**Оцінка прогностичної значимості лейкоцитів у пацієнтів VI категорії
за даними ROC-аналізу**

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
≥3,52	100	84,6 – 100,0	0	0,0 – 9,3	1	
>5,54	100	84,6 – 100,0	15,79	6,0 – 31,3	1,19	0
>5,9	90,91	70,8 – 90,9	15,79	6,0 – 31,3	1,08	0,58
>6	90,91	70,8 – 90,9	21,05	9,6 – 37,3	1,15	0,43
>6,2	81,82	59,7 – 94,8	21,05	9,6 – 37,3	1,04	0,86
>7,11	81,82	59,7 – 94,8	47,37	31,0 – 64,2	1,55	0,38
>7,22	72,73	49,8 – 89,3	47,37	31,0 – 64,2	1,38	0,58
>8,59	72,73	49,8 – 89,3	78,95	62,7 – 90,4	3,45	0,35
>9,29	45,45	24,4 – 67,8	78,95	62,7 – 90,4	2,16	0,69
>9,65	45,45	24,4 – 67,8	89,47	75,2 – 97,1	4,32	0,61
>9,71	18,18	5,2 – 40,3	89,47	75,2 – 97,1	1,73	0,91
>10,55	18,18	5,2 – 40,3	94,74	82,3 – 99,4	3,45	0,86
>12,57	9,09	1,1 – 29,2	94,74	82,3 – 99,4	1,73	0,96

Закінчення табл. 4.1.4.

>14,9	9,09	1,1 – 29,2	100	90,7 – 100,0		0,91
>17,24	0	0,0 – 15,4	100	90,7 – 100,0		1

Аналізуючи рівень лейкоцитів продемонстровано 72,7-відсоткову чутливість, та 78,9-відсоткову специфічність для категорії VI у порівнянні з іншими, що надає цінну інформацію для лікування та прогнозу пацієнта. Міжгруповий аналіз показує, що в 3-й групі позитивна тенденція до підвищення рівня лейкоцитів у порівнянні з іншими групами .

Співвідношення ризику VI категорії та лейкоцитів вірогідне ($p=0,054$). Однофакторний аналіз підтверджує незалежність цього предиктора, маючи 72,7-відсоткову чутливість 80-відсоткову специфічність тесту для 3-ї групи у порівнянні з 2-ю групою. Вища категорія на цитологічному дослідженні асоціювалась з вищою медіаною відсотка еозинофілів ($p = 0.04$).

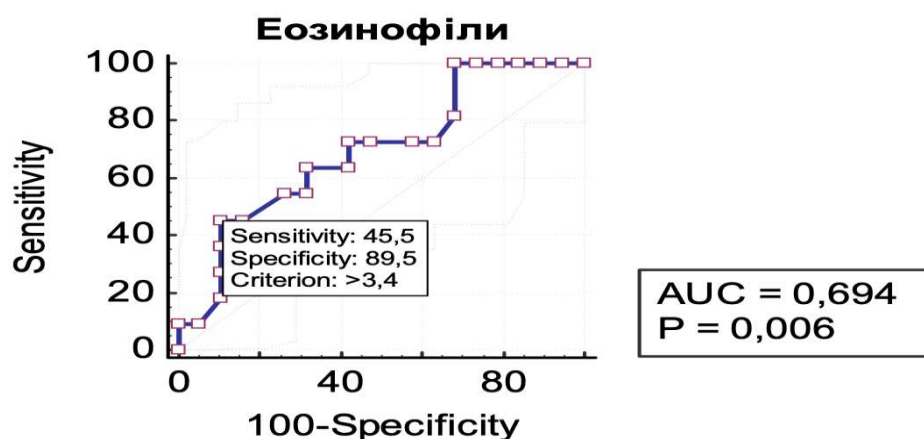


Рис. 4.1.7. ROC-крива для еозинофілів у прогнозуванні VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні

Виявлено тенденцію до асоціації вищої медіани відсотка базофілів (рис. 4.1.8) з вищою категорією на цитологічному дослідженні ($p = 0,06$).

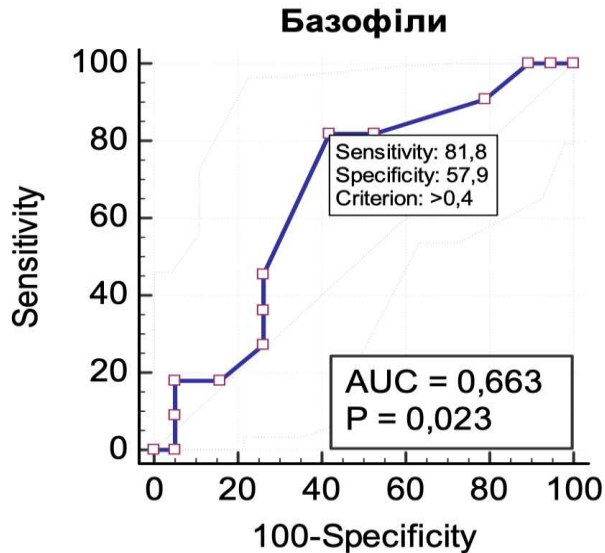


Рис. 4.1.8. ROC-крива для базофілів у прогнозуванні категорії VI на цитологічному дослідженні

Таблиця 4.1.5.

Предиктори категорії VI на цитологічному дослідженні (результати логістичного регресійного аналізу)

Параметр	Відношення шансів (95 % довірчий інтервал)	P
Еозинофіли	1,50 (1,10 – 2,25)	0,033
Базофіли	2,85 (0,78 – 11,50)	0,120
Лейкоцити >10, так/ні	1,89 (0,40 – 8,87)	0,406

4.2. Результати оцінки тиреоїдного профілю

Нині багато наукових праць присвячено темі вивчення причин формування новоутворень у тканині ЩЗ, у тому числі на тлі порушень обміну тиреоїдних гормонів [20, 93 233, 244, 247, 258]. У даному фрагменті роботи висвітлені особливості тиреоїдного гомеостазу у пацієнтів трьох основних груп. Для аналізу ймовірного впливу порушення функції ЩЗ на новоутворення ЩЗ було оцінено показники тиреоїдних гормонів у пацієнтів, починаючи із моменту першого візиту на УЗД.

Особливості тиреоїдного гомеостазу вивчали за визначенням вмісту в сироватці крові тільки вільних фракцій Т4, Т3 (через їх біологічну активність) та ТТГ, АТ-ТПО імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією, який дозволяв вимірювати концентрацію аналітів у широкому діапазоні, що знижувало частоту розведення зразків. Цей метод дозволив досягти високого відтворення результатів та запобігти повторним вимірюванням. За допомогою стандартизованого терміну інкубації було забезпечено швидке отримання результату.

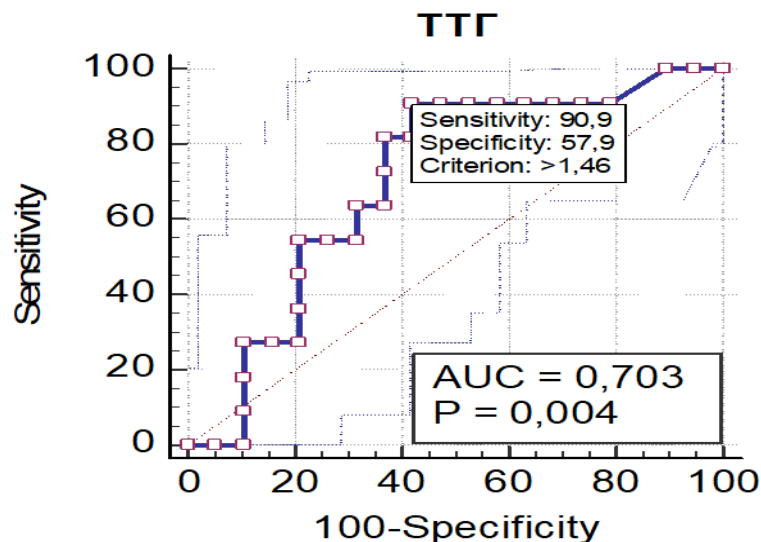


Рис. 4.2.1. ROC-крива для тиреотропного гормону у прогнозуванні VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні

Оцінюючи гормон центральної ланки необхідно зазначити, попри те, що середній рівень ТТГ у сироватці крові пацієнтів усіх груп не виходив за межі референтного інтервалу, він мав свою диференціацію (табл. 4.2.3). При доброякісному характері утворення ($1,45 \pm 0,28$ мкМО/л); при підозрі на злоякісність пухлини ($1,57 \pm 0,23$ мкМО/л) та при злоякісності ($2,00 \pm 0,14$ мкМО/л) відповідно.

Таблиця 4.2.1.

Результати ROC-аналізу рівня тиреотропного гормону для оцінки VI BSRTC категорії

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
$\geq 0,005$	100	84,6 – 100,0	0	0,0 – 9,3	1	
$> 0,3$	100	84,6 – 100,0	10,53	2,9 – 24,8	1,12	0
$> 0,946$	90,91	70,8 – 98,9	21,05	9,6 – 37,3	1,15	0,43
$> 1,46$	90,91	70,8 – 98,9	57,89	40,8 – 73,7	2,16	0,16
$> 1,56$	81,82	70,8 – 98,9	57,89	40,8 – 73,7	1,94	0,31
$> 1,6$	81,82	59,7 – 94,8	63,16	46,0 – 78,2	2,22	0,29
$> 1,89$	63,64	59,7 – 94,8	63,16	46,0 – 78,2	1,73	0,58
$> 1,9$	63,64	40,7 – 82,8	68,42	51,3 – 82,5	2,02	0,53
$> 1,95$	54,55	40,7 – 82,8	68,42	51,3 – 82,5	1,73	0,66
$> 1,99$	54,55	32,2 – 75,6	78,95	62,7 – 90,4	2,59	0,58

Закінчення табл. 4.2.1.

>2,21	27,27	32,2 – 75,6	78,95	62,7 – 90,4	1,3	0,92
>2,29	27,27	0,0 – 15,4	89,47	75,2 – 97,1	2,59	0,81
>2,66	0	0,0 – 15,4	89,47	75,2 – 97,1	0	1,12
>3	0	59,7 – 94,8	100	90,7 – 100,0		1

Таким чином, рівень ТТГ був найвищим у пацієнтів 3-ї групи дослідження. (рис. 4.2.1, табл. 4.2.1) за дисперсійним аналізом Краскела-Уоліса ($H=7,30$, $p<0,05$).

За результатами логістичного регресійного аналізу виявлено, що підвищення рівня ТТГ на 1 одиницю значуще збільшувало шанси виявлення VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні в 3,24 разу (95% ДІ 1,36 – 8,97). За результатами ROC-аналізу (рис. 4.2.1), AUC (95 % ДІ) для ТТГ становила 0,70 (0,57 – 0,84).

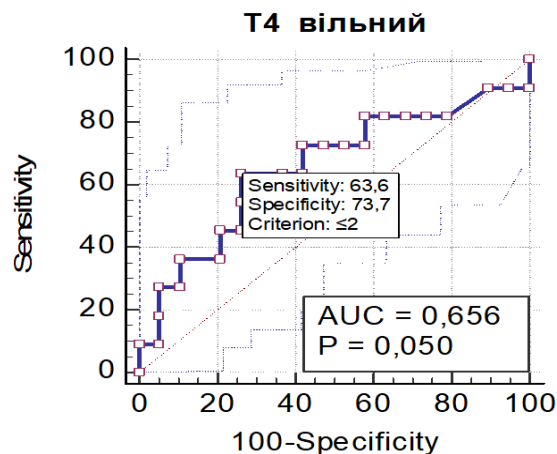


Рис. 4.2.2. ROC-крива для вільного тироксину у прогнозуванні VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні

Варто зазначити, що рівень вТ4 у сироватці крові показав наявність зворотної його кореляції із потенціалом злякисності утворень ($r = -0,45$). При доброякісному ураженні ЩЗ рівень вТ4 був ($11,91 \pm 2,09$ пмоль/л). Навпаки, абсолютна більшість пацієнтів з підозрою на злякисність ($4,17 \pm 1,39$ пмоль/л) та власне злякисний

процес ($5,46 \pm 2,19$ пмоль/л) мали нижчі значення (табл. 4.2.3) за дисперсійним аналізом Краскела-Уоліса ($H=17,64$, $p<0,001$).

Таблиця 4.2.2.

Результати ROC-аналізу вільного тироксину для оцінки категорії VI проти інших

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
<1,07	0	0,0 – 15,4	100	90,7-100		1
≤1,07	9,09	1,1 – 29,2	100	90,7 – 100		0,91
≤1,12	9,09	1,1 – 29,2	94,74	82,3 – 99,4	1,73	0,96
≤1,21	27,27	10,7 – 50,2	94,74	82,3 – 99,4	5,18	0,77
≤1,29	27,27	10,7 – 50,2	89,47	75,2 – 97,1	2,59	0,81
≤1,38	36,36	17,2 – 59,3	89,47	75,2 – 97,1	3,45	0,71
≤1,44	36,36	17,2 – 59,3	78,95	62,7 – 94,0	1,73	0,81
≤1,68	45, 45	24,4 – 67,8	78,95	62,7 – 94,0	2,16	0,69

Закінчення табл. 4.2.2.

$\leq 1,78$	45,45	24,4 – 67,8	73,68	56,9 – 86,6	1,73	0,74
≤ 2	63,64	40,7 – 82,8	73,68	59,6 – 86,6	2,42	0,49
$\leq 2,19$	63,64	40,7 – 82,8	57,89	40,8 – 73,7	1,51	0,63
$\leq 2,3$	72,73	49,8 – 89,3	57,89	40,8 – 73,7	1,73	0,47
≤ 8	72,73	49,8 – 89,3	42,11	26,3 – 59,2	1,26	0,65
≤ 9	81,82	59,7 – 94,8	42,11	26,3 – 59,2	1,41	0,43
≤ 14	81,82	59,7 – 94,8	21,05	9,6 – 37,3	1,04	0,86
$\leq 16,29$	90,91	70,8 – 98,9	10,53	2,9 – 24,8	1,02	0,86
$\leq 18,63$	90,91	70,8 – 98,9	0	0,0 – 9,3	0,91	
$\leq 22,1$	100	84,6 – 100,0	0	0,0 – 9,3	1	

За результатами оцінки показника концентрації вГЗ у сироватці крові більшості хворих також не виявлено вихід їх значень за межі референтного інтервалу (табл. 4.2.3). Водночас установлений вірогідний зсув його значень. Зокрема для доброякісних утворень ($5,61 \pm 0,22$ пмоль/л) та при підозрі на злоякісність ($6,43 \pm 0,45$ пмоль/л), а при злоякісному ураженні ($5,10 \pm 0,36$ пмоль/л) у порівнянні з попередніми. Крім того, за порівняльним аналізом величин даного показника, що також перебував у межах унормованих значень викристалізуються порогові критерії характеру патологічного процесу

(доброякісне новоутворення – 4,67 – 6,30; підозра на злоякісність – 3,90 – 8,30 та злоякісного новоутворення – 3,87 – 7,50 пмоль/л за дисперсійним аналізом Краскела-Уоліса (H=12,41, p<0,01).

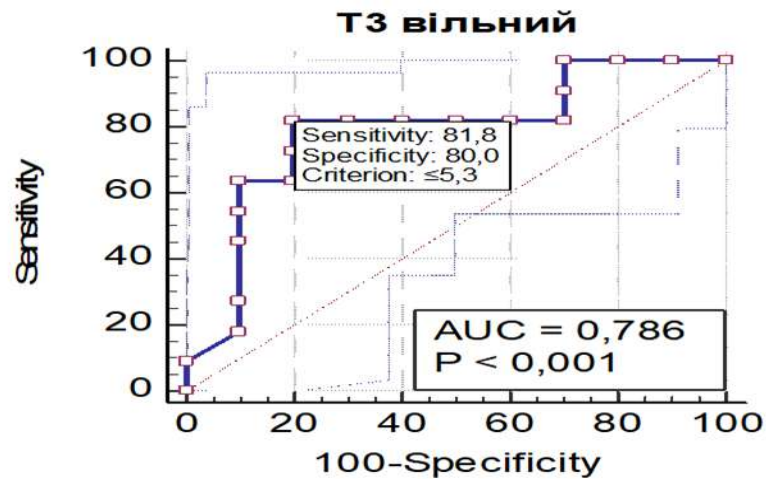


Рис. 4.2.3. ROC-крива для вільного трийодтироніну у прогнозуванні VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні

Таблиця 4.2.3.

Оцінка прогностичної значимості рівнів вільного трийодтироніну у VI BSRTC категорії за даними ROC-аналізу

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
<3,87	0	0,0 – 15,4	100	90,7-100		1
≤3,87	9,09	1,1 – 29,2	100	90,7 – 100	1,12	0,91
≤3,9	18,18	5,2– 40,3	94,74	82,3 – 99,4	3,45	0,86

Закінчення табл. 4.2.3.

$\leq 4,99$	27,27	10,7 – 50,2	94,74	82,3 – 99,4	5,18	0,77
$\leq 5,1$	63,64	10,7 – 50,2	89,47	75,2 – 97,1	2,59	0,81
$\leq 5,3$	81,82	59,7 – 94,8	80	56,3 – 94,3	4,09	0,23
$\leq 6,9$	81,82	59,7 – 94,8	30	11,9 – 54,3	1,17	0,61
$\leq 7,5$	100	84,6 – 100,0	30	11,9 – 54,3	1,43	0
$\leq 8,3$	100	84,6 – 100,0	0	0,0 – 16,8	1	

Підвищення рівня вТЗ вільного на одиницю значуще зменшувало шанси виявлення VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні у 2,12 разу. Отже, дискримінаційні характеристики значущих предикторів VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні (за параметром площі під ROC-кривою — AUC) коливались у межах 0,65 – 0,74. Найвище значення AUC мали ТЗ вільний (рис. 4.2.3).

Вища категорія на цитологічному дослідженні асоціювалась з вищою медіаною ТТГ ($p = 0,03$), вТ4 вільного ($p < 0,01$). Медіана вТЗ вільного була найвищою у пацієнтів з V BSRTC категорією на цитологічному дослідженні (6,3 [5,4; 8,0], $p < 0,01$ для відмінності між групами).

І хоча найвищий AUC спостерігався у вТЗ вільного, на підставі показників чутливості та специфічності більш надійними предикторами категорії VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні може виступати ТТГ.

Таблиця 4.2.4.

Рівні гормонів щитоподібної залози у пацієнтів груп дослідження

Показник	Група	Min – max	Me (25 – 75 %)	Відмін- ність між групами в цілому	Відхи- лення від норми (%)	Рефе- рентні значення
ТТГ, мкМО/л	I	0,01 – 3,0	1,45 (0,95 – 1,97)	H=7,30, p=0,026	11,1	0,27 – 4,2
	II	0,30 – 2,75	1,39 (1,13 – 2,27)		–	
	III	0,95 – 2,66	2,00 (1,76 – 2,30)*		–	
Т4 вільний (вТ4), пмоль/л	I	2,10 – 18,63	14,00 (8,00 – 16,29)	H=17,64, p<0,001	33,3	12,0-22,0
	II	1,12 – 13,5	1,94 (1,44 – 7,00)**		90,0	
	III	1,07 – 22,1	1,90 (1,21 – 9,00)**		90,9	
Т3 вільний (вТ3), пмоль/л	I	4,67 – 6,30	5,67 (5,10 – 6,20)	H=12,41, p=0,002	–	3,1 – 6,8
	II	3,9 – 8,3	6,30 (5,40 – 8,00)		40,0	
	III	3,87 – 7,5	4,90 (4,00 – 5,30)*#		18,2	
АТ-ТПО, МО/мл	I	13,7 – 47,9	23,0 (18,1 – 24,0)	H=0,20, p=0,903	11,1	До 34
	II	14,9 – 60,9	19,0 (18,1 – 23,3)		10,0	
	III	11,0 – 75,2	21,9 (16,9 – 25,8)		9,1	

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ у порівнянні з I групою;

– $p < 0,001$ у порівнянні з II групою (за критерієм МС).

За рівнями АТ-ТПО не було відзначено суттєвих міжгрупових відмінностей, що може свідчити про відсутність процесу імуногенного руйнування ЩЗ. Таким

чином, отримані дані дозволяють прийти до висновку, що АТ-ТПО не належить до визначальних показників діагностики, що узгоджуються нинішнім обсягом обстежень, обумовлених протоколом (табл. 4.2.4).

Визначення периферичної та центральної ланки тиреоїдного гемостазу має обмежене застосування. У багатьох випадках тиреоїдна дисфункція певний час супроводжується значеннями в межах референту. Тому для оцінки функціонального стану системи «гіпофіз — щитоподібна залоза» ми визначали коефіцієнти: ТІ, ІпПК (табл. 4.2.5).

Додаткові діагностичні індекси, використані для більш точної оцінки функціонального стану ЩЗ та дозволили нам конкретизувати гіпоталамо-гіпофізарні тиреоїдні кореляції в залежності від цитологічної категорії.

Частота відхилення від нормативних показників тиреоїдного індексу та індексу прогресуючої периферичної конверсії значуще відрізнялась між групами ($p < 0,01$). Гендерний розподіл пацієнтів у залежності від ступеня диференціації пухлин значуще не відрізнявся (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5.

Порівняння індексів тиреоїдного профілю

Параметр	Усі пацієнти	Цитологічний висновок			P
		Доброякісні (n=18)	Підозра на злоякісність (n=21)	Злоякісні (n=21)	
Стать: жінки, n (%)	56 (9,3)	16 (88,9)	21 (100,0)	19 (90,5)	0,31
Стать: чоловіки, n (%)	4 (6,7)	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (9,5)	
Вік, роки, Me [25 %;75 %]	59,5 [47,0;63,0]	50,0 [38,0;60,0]	60,0 [52,0;65,0]	60,0 [59,0;63,0]	0,04

Закінчення табл. 4.2.5.

Тиреоїдний індекс, Ме [25 %;75 %]	6.7 [3,3;13,8]	12,7 [11,3;22,2]	5.7 [3.5;9,2]	3,4 [2,8;6,0]	<0,01
Індекс прогресуючої периферичної конверсії, Ме [25 %;75 %]	0,5 [0,3;2,0]	2,1 [1,2;3,0]	0,3 [0,2;1,1]	0,3 [0,3;1,7]	<0,01
Тиреоїдний індекс поза референсними межами: ні, n (%)	28 (46,7)	15 (83,3)	9 (42,9)	4 (19,0)	<0,01
Тиреоїдний індекс поза референсними межами: так, n (%)	32 (53,3)	3 (16,7)	12 (57,1)	17 (81,0)	
Індекс прогресуючої периферичної конверсії: ні, n (%)	21 (35,0)	13 (72,2)	4 (19,0)	4 (19,0)	<0,01
Індекс прогресуючої периферичної конверсії: так, n (%)	39 (65,0)	5 (27,8)	17 (81,0)	17 (81,0)	

У пацієнтів з доброякісними пухлинами виявлено значно нижчий вік, у порівнянні з пацієнтами зі злоякісними пухлинами та підозрою на злоякісність ($p=0,04$). ТІ та ІпПК значно відрізнялись між групами ($p<0,01$) та були найвищими у пацієнтів з доброякісними пухлинами – $ТІ \geq 16,0$ (оптимальний рівень гормонів); $ІпПК \leq 2,0$ (оптимальне співвідношення тироксину і трийодтироніну); з підозрою на

злюкисність — $TI \leq 10,0$ (оптимальний рівень гормонів); $IpPK \leq 0,7$ (збільшення конверсії тироксину в трийодтиронін); при злюкисності – $TI \leq 7,0$ (недостатність гормонів); $IpPK \leq 1,2$ (збільшення конверсії тироксину в трийодтиронін).

Відповідно до даних, зауважимо, що саме додаткові тиреоїдні індекси, які відображають функцію гіпоталамо-гіпофізарної осі, активності периферичної конверсії тиреоїдних гормонів крові можуть служити значущими маркерами щодо прогнозування кожної з цитологічних груп.

4.3. Результати оцінки рівня раково-ембріонального антигену

Роль онкофетальних антигенів у передопераційній діагностиці, зазвичай, заведено вважати допоміжною. Клітини МРЩЗ, як правило, продукують кальцитонін, РЕА та інші. Концентрацію перших можливо вимірювати в сироватці крові.

Наразі для використання пухлинних маркерів необхідно, щоб він відповідав критеріям скринінгового тесту [258]: ефективність раннього виявлення захворювання (в нашому випадку – прогнозуванні цитологічної категорії), висока специфічність та інформативність.

У нашому дослідженні виявлено статистично значущий прямий зв'язок між цитологічною категорією та РЕА ($\tau = 0.316$, $p = 0,014$). У досліджених аналізах сироватки крові тематичних хворих продемонстрована наявність прямої кореляції між показниками залежно від ступеня патологічного процесу у ЩЗ – $r=0,33$; $p<0,01$.

При доброякісному ураженні ЩЗ (1-ша група) середній рівень РЕА складав – $1,23 \pm 0,35$ нг/мл. У пацієнтів з V категорією BSRTC (2-га група) цей показник становив – $2,06 \pm 0,28$ нг/мл з медіаною показника була у 2,2 разу вищою за показник у 1-й групі ($p<0,05$). Тоді як у 3-й групі його рівень був $16,69 \pm 1,0$ нг/мл, що вище референтного значення на відміну від попередніх двох.

Середній показник вірогідно перевищував відповідне значення у пацієнтів з доброякісним процесом у 2,3 разу ($p<0,05$). Отже, сироватковий рівень РЕА може слугувати диференційно-діагностичним критерієм і вказувати вищу цитологічну

категорію або потенційно злякисне походження новоутворення. За даними ROC-аналізу встановлено, площа під ROC-кривою AUC 0,746 (95 % ДІ 0,617 – 0,850) при $p < 0,001$, що забезпечує чутливість критерію 85,7 (95 % ДІ 75,1 – 96,3)%, специфічність – 66,7 (95 % ДІ 44,9 – 88,4)%.

Таблиця 4.3.1.

**Рівень раково-ембріонального антигену (РЕА, нг/мл)
у пацієнтів груп дослідження**

Група дослідження	Статистичні характеристики			Референтні значення
	Min – max	Me (25-75%)	Відмінність між групами в цілому	
1-ша група (n=18)	0,20 – 3,31	0,90 (0,53 – 1,92)	H=9,01, p=0,011	1. Усі суб'єкти: 20 – 69 років до 4,7 40 – 69 до 5,2 2. Не палять, або палили в минулому: 20 – 69 років до 3,8 40 – 69 років до 5,0 3. Палять в теперішній час: 20 – 69 років до 5,5 40 – 69 років до 6,5
2-га група (n=20)	0,84 – 3,70	2,01 * (1,36 – 2,23)		
3-тя група (n=22)	0,50 – 85,83	2,05 * (1,17 – 3,99)		

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою (за критерієм МС)

Отже, за умов наявності РЕА вище його унормованих величин однозначно слід вважати злякисне походження новоутворення. Крім того, це дає підставу клініцисту передбачати поширеність та ймовірність несприятливого подальшого перебігу захворювання.

Таблиця 4.3.2.

**Оцінка прогностичної здатності рівня РЕА у розвитку раку
щитоподібної залози за даними ROC-аналізу для категорії VI проти II та V
BSRTC категорій**

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ %	+LR	-LR
≥0,2	100	84,6 – 100	0	0,0 – 9,3	1	
>0,366	100	84,6 – 100,0	10,53	2,9 – 24,8	1,12	0
>0,504	90,91	70,8 – 98,9	10,53	2,9 – 24,8	1,02	0,86
>0,627	90,91	70,8 – 98,9	21,05	9,6 – 37,3	1,15	0,43
>0,642	81,82	59,7 – 94,8	21,05	9,6 – 37,3	1,04	0,86
>0,942	81,82	59,7 – 94,8	36,84	21,8 – 54,0	1,3	0,49
>1,17	72,73	49,8 – 89,3	36,84	21,8 – 54,0	1,15	0,74
>1,27	72,73	49,8 – 89,3	42,11	26,3 – 59,2	1,26	0,65
>1,3	63,64	40,7 – 82,8	42,11	26,3 – 59,2	1,1	0,86
>1,36	63,64	40,7 – 82,8	47,37	31,0 – 64,2	1,21	0,77
1,54	54,55	32,2 – 75,6	47,37	31,0 – 64,2	1,04	0,96
>2,04	54,55	32,2 – 75,6	68,42	51,3 – 82,5	1,73	0,66
>2,11	36,36	17,2 – 59,3	68,42	51,3 – 82,5	1,15	0,93

Закінчення табл. 4.3.2.

>2,25	36,36	17,2 – 59,3	84,21	68,7 – 94,0	2,3	0,76
>2,86	27,27	10,7 – 50,2	84,21	68,7 – 94,0	1,73	0,86
>3,36	27,27	10,7 – 50,2	94,7	90,7 – 100		0,73
>85,83	0	0,0 – 15,4	100	90,7 – 100		1

Площа під кривими ROC для PEA AUC становить 0,617; 95 % ДІ 0,483 – 0,740; ЧТ=27,3 %; СП=94,7 %) відповідно (табл. 4.3.2, рис. 4.3.1).

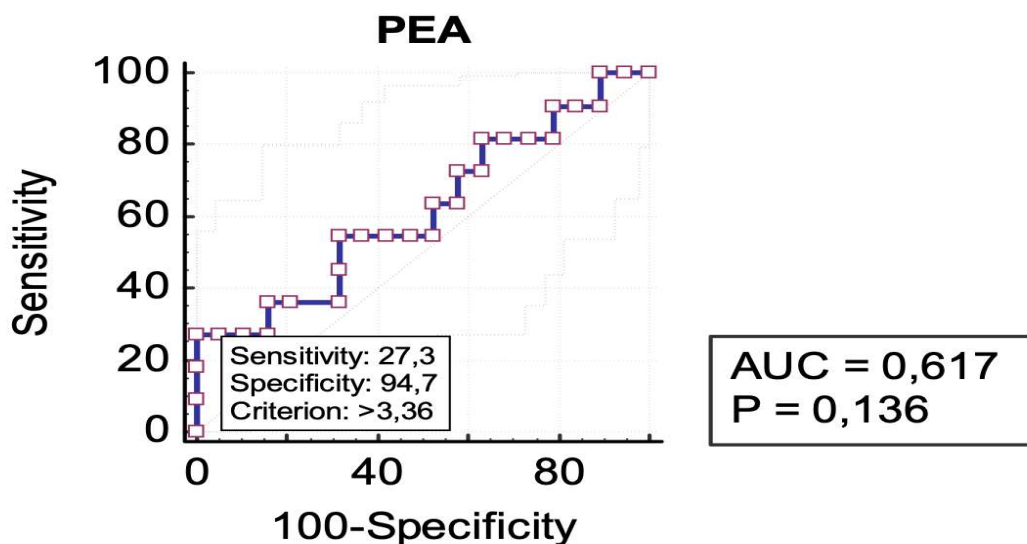


Рис. 4.3.1. Порівняння ROC-кривих для оцінки категорії VI проти II та V BSRTC категорії за показниками раково-ембріонального антигену

Отже, для даної категорії це важливий прогностичний біомаркер з високою специфічністю, що дозволяє в майбутньому порівнювати дисперсії сукупності даних.

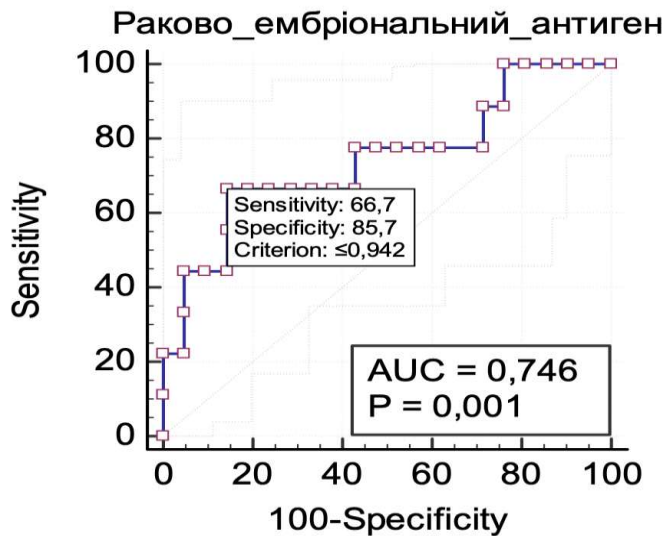


Рис. 4.3.2. Порівняння ROC-кривих для оцінки категорії II проти V та VI категорій за показниками раково-ембріонального антигену

Чутливість II категорії для показника РЕА складає 66,7 %, а специфічність становить 85,7 %. AUC = 0,746 (табл. 4.3.3, рис.4.3.2).

Таблиця 4.3.3.

**Оцінка прогностичної здатності рівня РЕА за даними ROC-аналізу
для категорії II у порівнянні з V та VI BSRTC категоріями**

Критерій	ROC-аналіз					
	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95% ДІ %	+LR	-LR
<0,2	0	0,0 – 18,5	100	91,6 – 100		1
≤0,366	22,22	6,4 – 47,6	100	91,6 – 100		0,78
≤0,504	22,22	6,4 – 47,6	95,24	83,8 – 99,4	4,67	0,82
≤0,627	44,44	21,5 – 69,2	95,24	83,8 – 99,4	9,33	0,58

Закінчення табл. 4.3.3.

$\leq 0,837$	44,44	21,5 - 69,2	85,71	71,5 – 94,6	3,11	0,65
$\leq 0,942$	66,67	41,0 – 86,7	85,71	71,5 – 94,6	4,67	0,39
$\leq 1,56$	66,67	41,0 – 86,7	57,14	41,0 – 72,3	1,56	0,58
$\leq 1,92$	77,78	52,4 – 93,6	57,14	41,0 – 72,3	1,81	0,39
$\leq 2,23$	77,78	52,4 – 93,6	28,57	15,7 – 44,6	1,09	0,78
$\leq 2,25$	88,89	65,3 – 98,6	28,57	15,7 – 44,6	1,24	0,39
$\leq 2,86$	88,89	65,3 – 98,6	23,81	12,1 – 39,5	1,17	0,47
$\leq 3,31$	100	81,5 – 100,0	23,81	12,1 – 39,5	1,31	0
$\leq 85,83$	100	81,5 – 100,0	0	0,0 – 8,4	1	

Примітка: + LR – правдоподібність позитивного результату та -LR – правдоподібність негативного результату; діагностична значущість тесту $< 0,05$.

Якщо брати рівні РЕА у сироватці як незалежну змінну, а злоякісні захворювання як залежну, то встановлено, що через високу специфічність тесту прогностична цінність цього маркера висока.

Але важливо мати можливість у подальшому дослідженні мати змогу моніторингу РЕА, а не тільки одноразовий тест. Але суттєва перевага, така як економічна доступність на малоінвазивність оптимізують час на передопераційному візиті.

Результати дослідження даного розділу наведені в публікаціях:

1. Залюбовська ОІ, Гладких НО, Гриценко ПО. The principle of combined preoperative diagnosis of thyroid tumors. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. 1(3): 529-534. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202103127>.

2. Поліон МЮ, Гладких НО, Залюбовська ОІ, Гриценко ПО. Значущість змін загальноклінічного аналізу крові та тиреоїдного статусу у пацієнтів із вузловими утвореннями щитоподібної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. 29(1): 45-57. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.45-57>
3. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Рівень вільного трийодтироніну в передопераційній діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»* (м. Дніпро, 4-6 листопада 2020 р.). Дніпро, 2020; с. 33-34.
4. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Особливості кореляційного взаємозв'язку рівня вільного тироксину з новоутвореннями щитоподібної залози. *Scientific Collection «InterConf» № 2(38): with Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Conference «Science, Education, Innovation: Topical issues and modern Aspects»* (Tallinn, Estonia, December 16 – 18 , 2020). Tallinn, Estonia: Uhingu Teadus juhatus, 2020; p. 910-912.
5. Zalyubovska O.I., Hladkykh N.O. The role of carcinoembryonic antigen in the different diagnosis of thyroid cancer. *International periodic scientific journal «Modern scientific researches» №1(14)*. December 2020, Minsk, Belarus. 2020; p. 82-85.
6. Залюбовська О.І., Гладких Н.О. Первинний аналіз тромбоцитарної ланки гемограми пацієнтів з новоутвореннями щитоподібної залози. *The driving force of science and trends in its development: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the I International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 5)*. January 29, 2021, Coventry, United Kingdom: European Scientific Platform. 2021; p. 56-59.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ТРЕТЬОГО ЕТАПУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Стандартизована класифікаційна система Bethesda ЩЗ визначає ризик злоякісності для кожної категорії окремо, що допомагає клініцистам планувати відповідну терапію, необхідну для пацієнта, або динамічне спостереження. Однак у деяких цитологічних препаратах ознаки доброякісності та злоякісності можуть бути виражені слабо. У зв'язку з цим в ускладнених випадках або для визначення підкатегорії Bethesda слід використовувати імуноцитохімічну діагностику. Адже кожна цитологічна категорія підтверджується комплексом чітко виражених характерних ознак і якщо однієї з них не вистачає — підвищується ризик хибнопозитивного або хибнонегативного результату цитологічного дослідження [22].

У даному фрагменті роботи приведені результати використання імуноцитохімічної панелі, яка поєднувала визначення рівня експресії наступних маркерів: ТГ, ЦК-19, ТТГ-1, ЕК. Крім того, був визначений кореляційний зв'язок між рівнем експресії вищезазначених маркерів (за допомогою ROC-аналізу) та встановленими цитологічними категоріями для забезпечення прагматичного аспекту передопераційної діагностики (рис. 5.1.).

Дослідження імуноцитохімічних предикторів цитологічних категорій проводили за допомогою уніваріантної логістичної регресії з обчисленням відношення шансів та 95 % довірчого інтервалу (ВІІ (95 % ДІ)). Перед включенням до логістичної регресійної моделі значення експресії тиреоглобуліну, Е-кадгерину, ТТГ та цитокератину було перекодовано наступним чином: “–” визначали як “0”, “+” - як “1”, “++” - як “2”, “+++” – як “3”.

У результаті проведених досліджень було встановлено, у пацієнтів з BSRTC-II (1-ша група) спостерігалась слабка експресія тиреоглобуліну (прогормону ЩЗ) у 77,8 % випадків та помірна у 22,2 %. У 2-й групі пацієнтів з BSRTC-V категорією

відзначалось підвищення інтенсивності реакції з антитілами до тиреоглобуліну: лише у 20,0 % випадків експресія була слабкою, а в 80,0 % – помірною ($p < 0,001$ у порівнянні з 1-ю групою).

Підвищення експресії тиреоглобуліну на 1 ранг (+) значуще збільшувало шанси виявлення категорії VI на цитологічному дослідженні у 2,57 разу (95% ДІ 1.33 – 5.49), $p = 0,008$ (рис. 5.2., табл. 5.1).

При дослідженні експресії ТГ науковцями [23] позитивний статус спостерігався в усіх випадках диференційованих РЩЗ, в усіх клітинах, але з різним ступенем інтенсивності. У більшості препаратів відзначалося слабе або помірної інтенсивності фарбування. Реакція з ТГ в ДРЩЗ визначена в 100 % випадків. Інтенсивність експресії цього маркера варіювала від виразної в ФРЩЗ та ПРЩЗ без метастазів до помірної експресії.

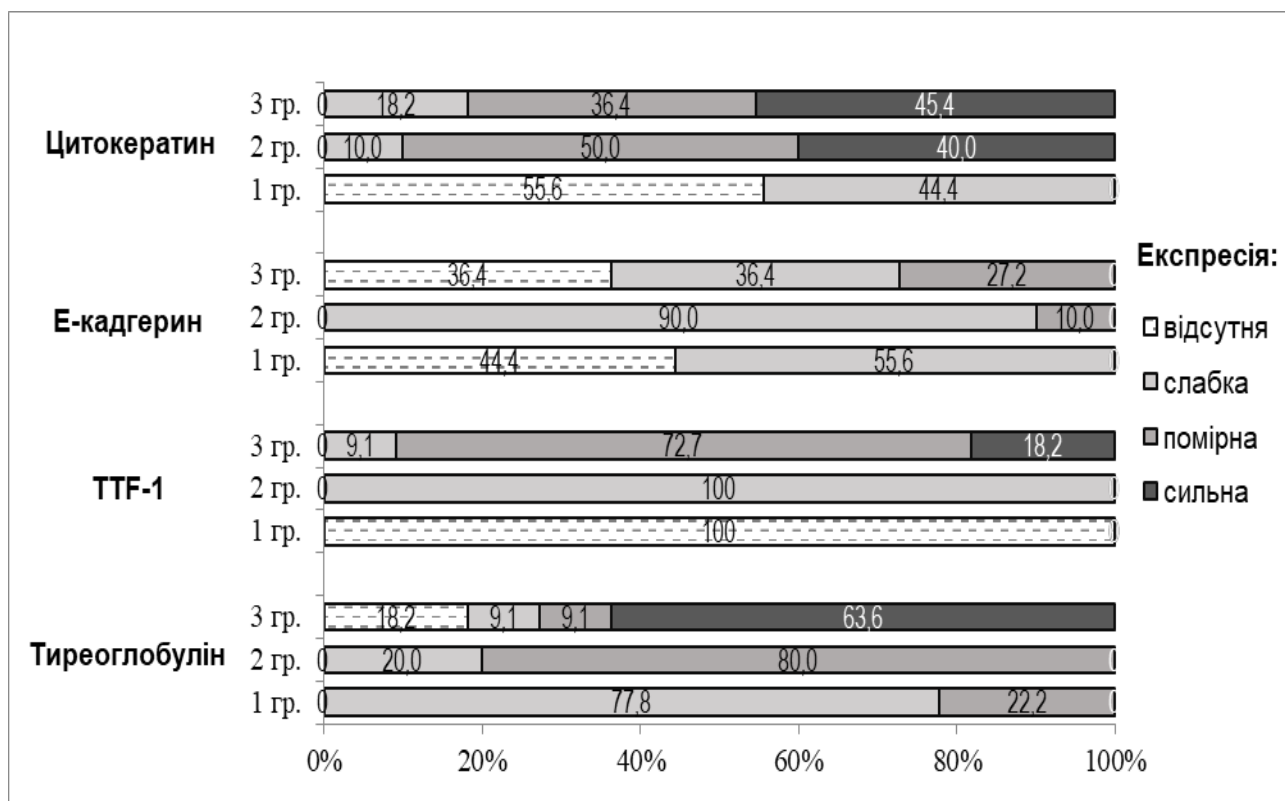


Рис. 5.1. Частота експресії тиреоглобуліну, ТТФ-1, Е-кадгерину та цитокератину-19 різної інтенсивності в клітинах новоутворень щитовидної залози з різною класифікаційною категорією за BSRTC

Пацієнти 3-ї групи (BSRTC-VI категорія) мали сильну експресію тиреоглобуліну (рис. 5.4.) у 63,6 % пацієнтів, помірна (рис. 5.3) – у

9,1 %, негативний результат отриманий у 18,2 % випадку ($p < 0,001$ проти даних у 1-й і 2-й групах). Ці дані узгоджуються з дослідженням, що продемонструвало експресію ТГ, зустрічається у 75–100 % випадків ФРЦЗ та ПРЦЗ [63, 81].

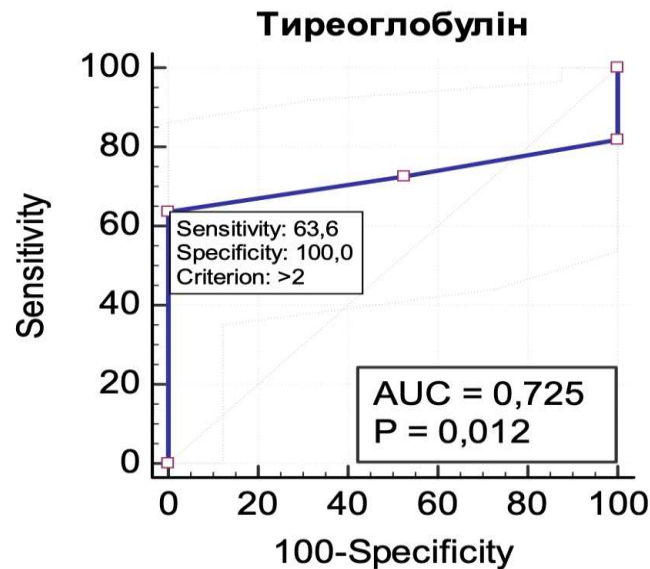


Рис. 5.2. Оцінка прогностичної значимості експресії тиреоглобуліну у пацієнтів 3-ї групи за даними ROC-аналізу

AUC (95% ДІ) для тиреоглобуліну в 3-й групі становила 0,72 (0,55-0,90). Точка відсікання становила 3,00 (чутливість = 0,64, специфічність = 1,00, ППЧ = 1,00, НПЧ = 0,83).

Кореляційний аналіз підтверджує наявність прямого зв'язку між частотою підвищеної імуноекспресії тиреоглобуліну і потенціалом злякисності новоутворення ЩЗ – $\chi^2=62,53$; $r=0,49$; $p < 0,001$, що підкреслює прогностичне значення цього маркера для ідентифікації злякисного процесу на передопераційному етапі (рис.5.2).

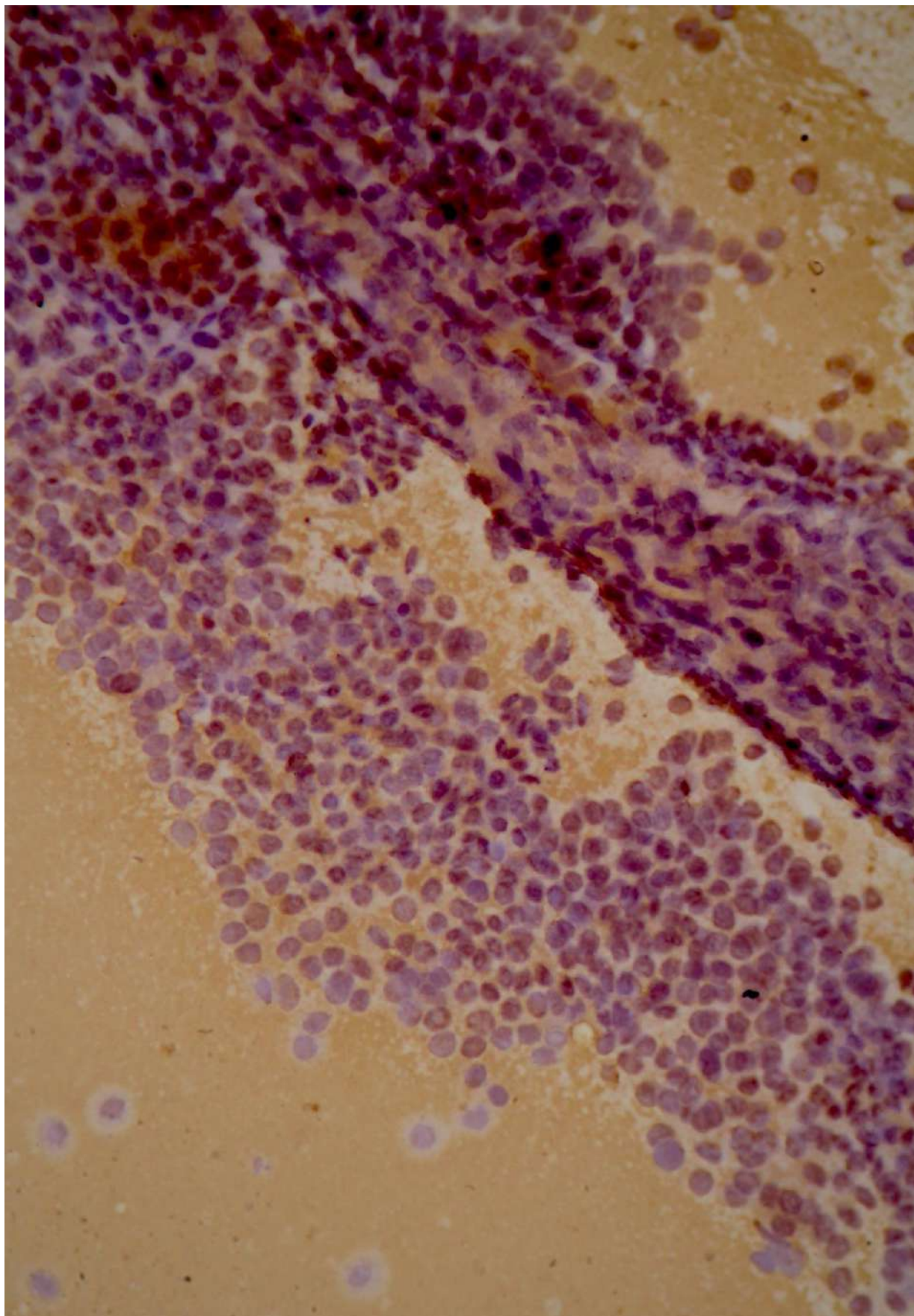


Рис. 5.3. Помірна експресія тиреоглобуліну. Зб.: x400

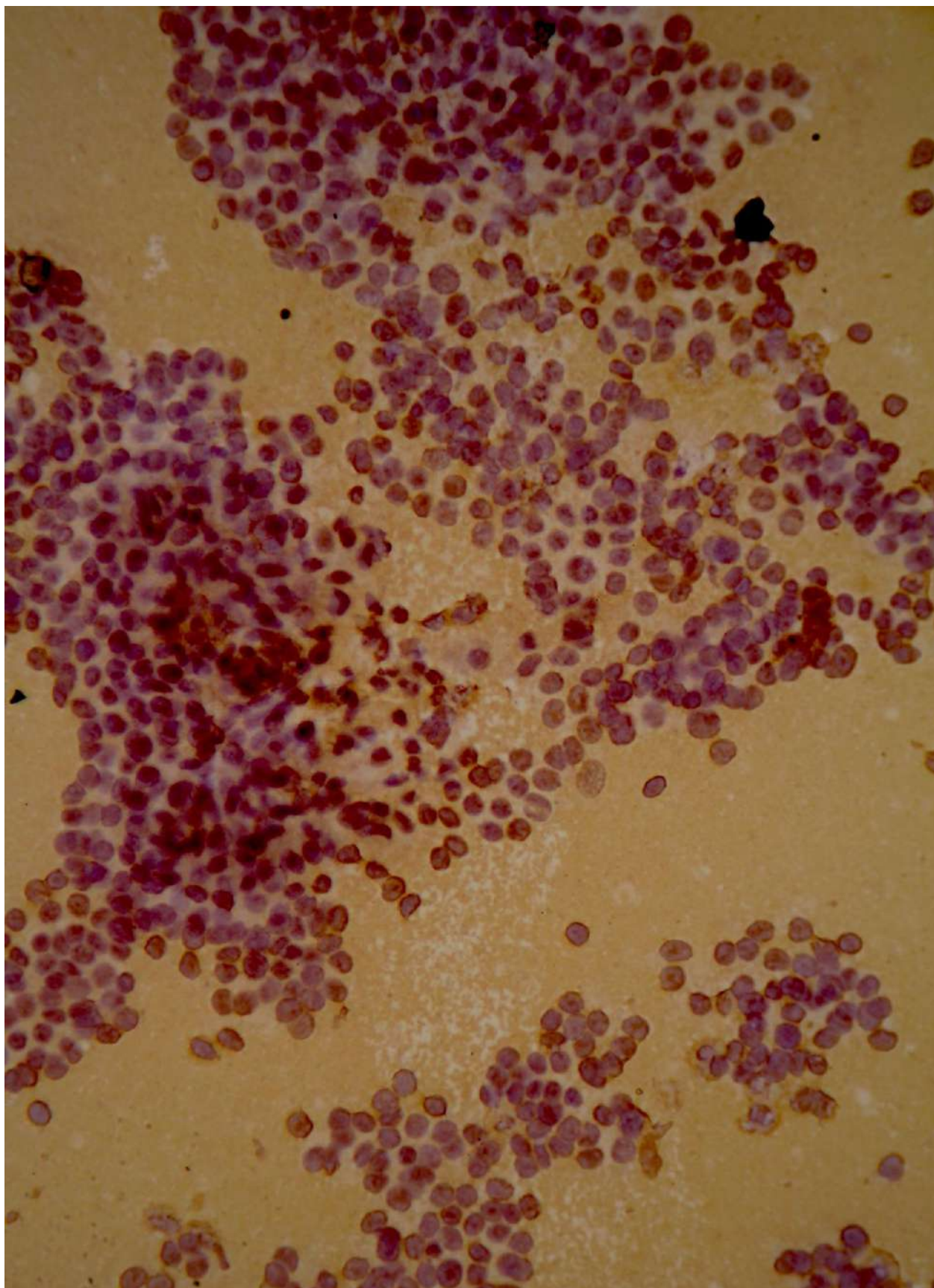


Рис. 5.4. Сильна експресія тиреоглобуліну. Зб.: x400

Результати дослідження ЦК-19 мали свої особливості. Експресія цього маркера з різним ступенем інтенсивності цитоплазматичного забарвлення пухлинних клітин визначалася у всіх досліджуваних новоутвореннях V і VI категорій за шкалою BSRTC. Сильна експресія (рис. 5.7.) ЦК-19 відзначалась в 40,0 % випадків при BSRTC-V і 45,4 % при BSRTC-VI, помірна (рис. 5.6.) – у 50,0 % і 36,4 % випадків, відповідно, слабка – в 10,0 % і 18,2 %, без вірогідних відмінностей між групами ($p > 0,05$). AUC (95 % ДІ) для ЦК-19 становила 0,70 (0,57 – 0,83). Точка відсікання становила 2,00 (чутливість = 0,82, специфічність = 0,50, ППЧ = 0,50, НПЧ = 0,82).

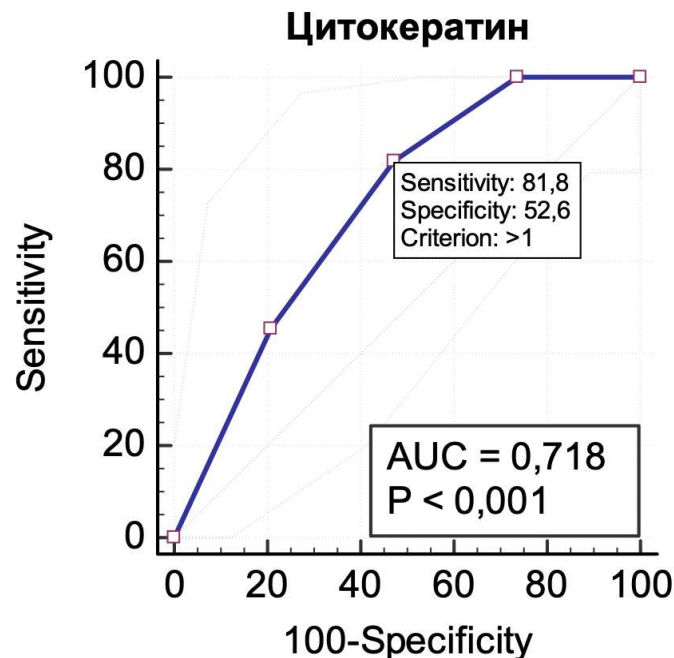


Рисунок 5.5. ROC-крива для цитокератину-19 у прогнозуванні категорії VI на цитологічному дослідженні

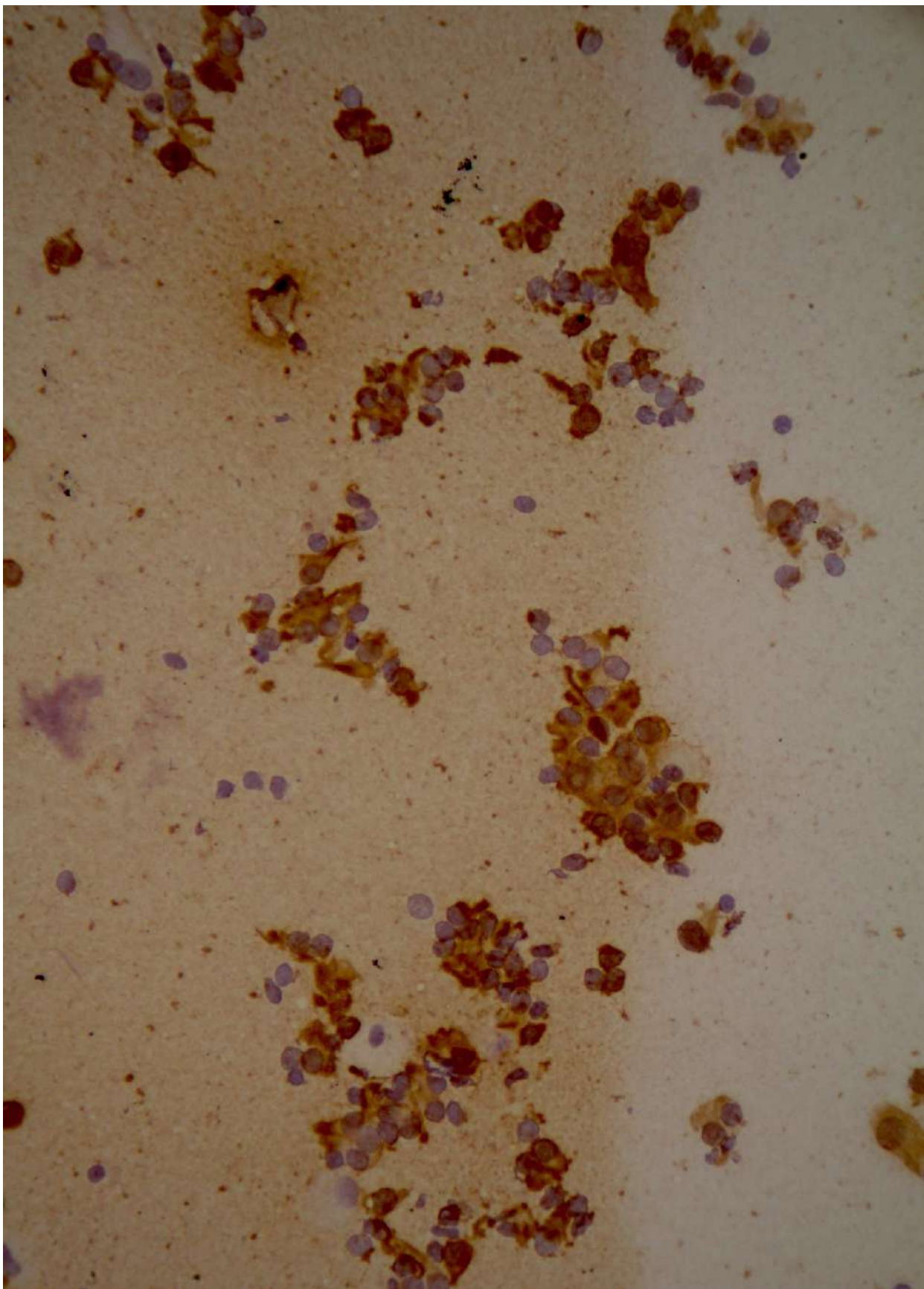


Рис. 5.6. Помірна експресія цитокератину-19. Зб.: х400

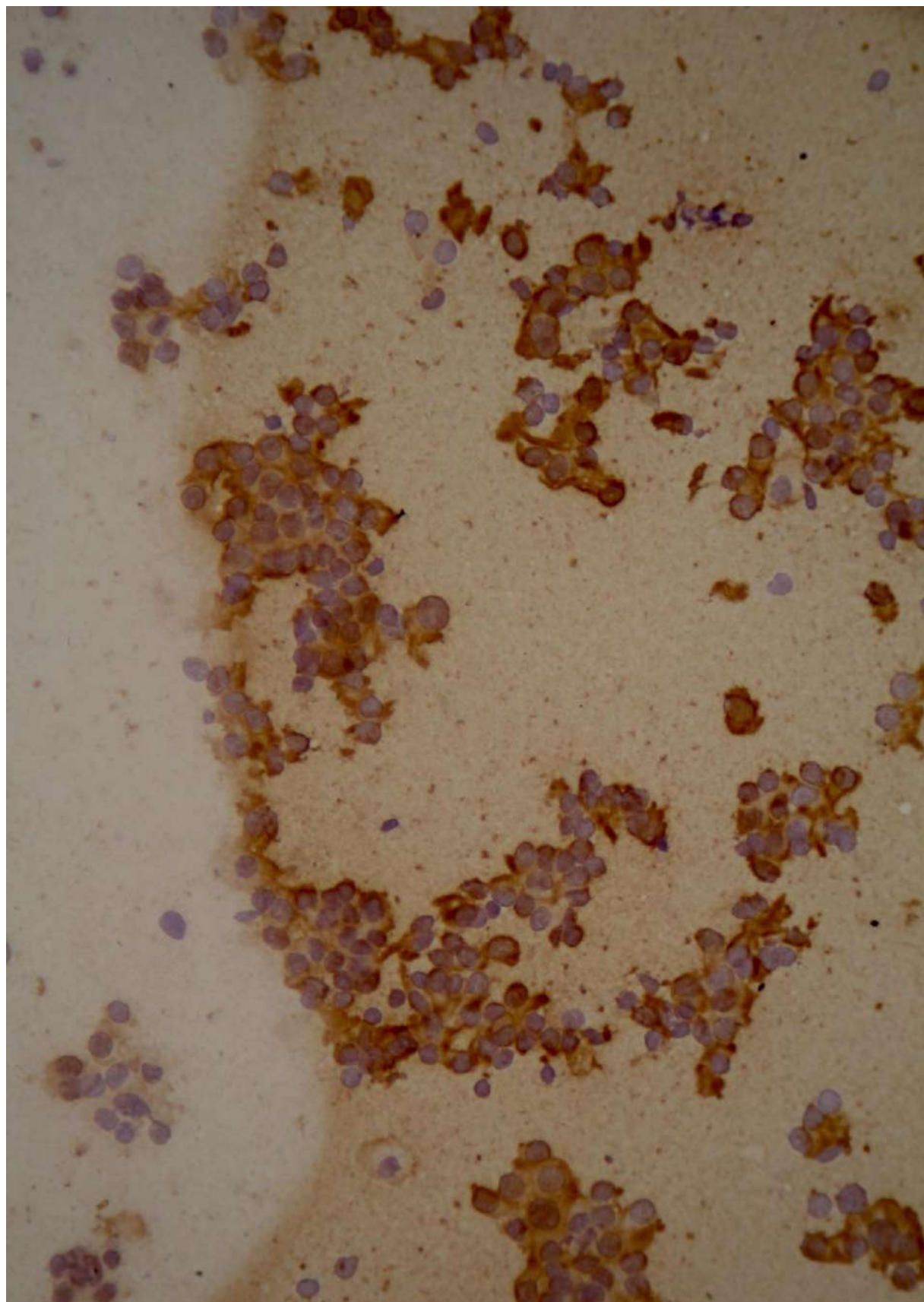


Рис. 5.7. Сильна експресія цитокератину-19. Зб.: x400

Водночас при доброякісному процесі в 55,6 % випадків відзначена відсутність реакції ЦК-19, а в 44,4 % – слабка експресія ($p < 0,001$ у порівнянні з 2-ю та 3-ю групами) (табл. 5.1).

Підвищення експресії ЦК-19 на одну категорію (+) значуще збільшувало шанси виявлення VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні в 2,31 разу (95 % ДІ 1,29-4,57), $p = 0,009$. Отже, ЦК-19 слід відносити до перспективних маркерів з метою ідентифікації злякисності процесу (рис. 5.1., рис.5.5.).

Попередні результати досліджень вказують на те, що ЦК-19 не можна використовувати окремо для діагностики ПРЦЗ, хоча визначення в препаратах сильної і дифузної експресії ЦК-19 повинна збільшити підозру на ПРЦЗ. Порогове значення реакції ЦК-19 у більшості досліджень було встановлено на рівні 10 %; чутливість тесту становила 93,3 %, а специфічність 33,3 %.

Дослідження проліферативної активності тканини ЩЗ на основі експресії білка TTF-1 показало його високу диференційно прогностичну значущість для оцінки ризику злякисного процесу у ЩЗ – $\chi^2 = 109,6$; $r = 0,96$; $p < 0,001$ (рис. 5.1.).

Так, при доброякісному процесі у всіх випадках (100 %) встановлено негативний статус експресії TTF-1 у 2-й групі на злякисність пухлини – слабку реакцію (+) у 100 % пацієнтів ($p < 0,001$), у 3-й групі – у 18,2 % випадків сильну (рис. 5.9.) експресію (+++), у 72,7 % – помірну (рис. 5.8.) експресію (++) , у 9,1 % – слабку ($p < 0,001$ у порівнянні з попередніми групами).

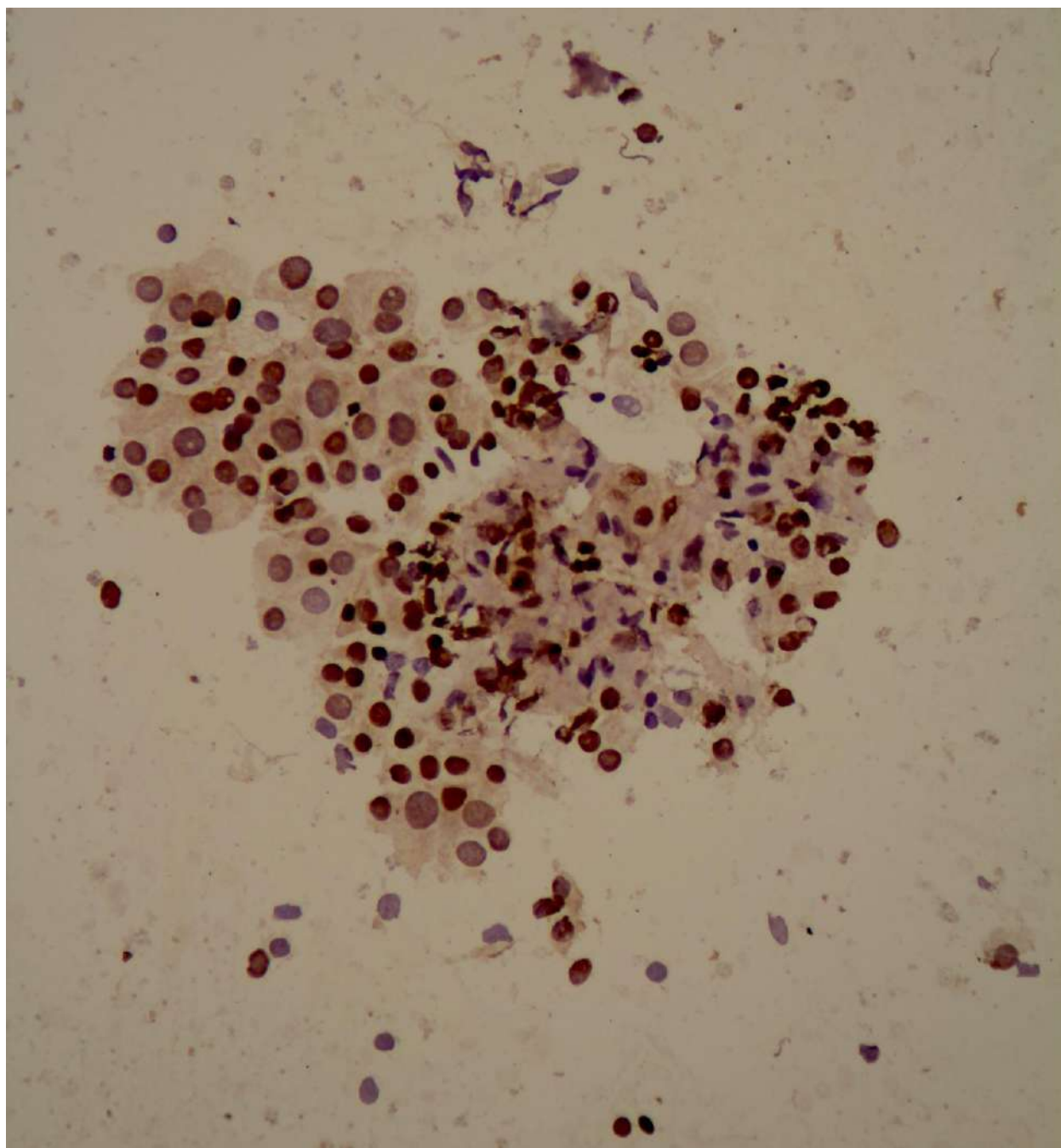


Рис. 5.8. Помірна експресія тиреоїдного фактора транскрипції-1. Зб.: x400

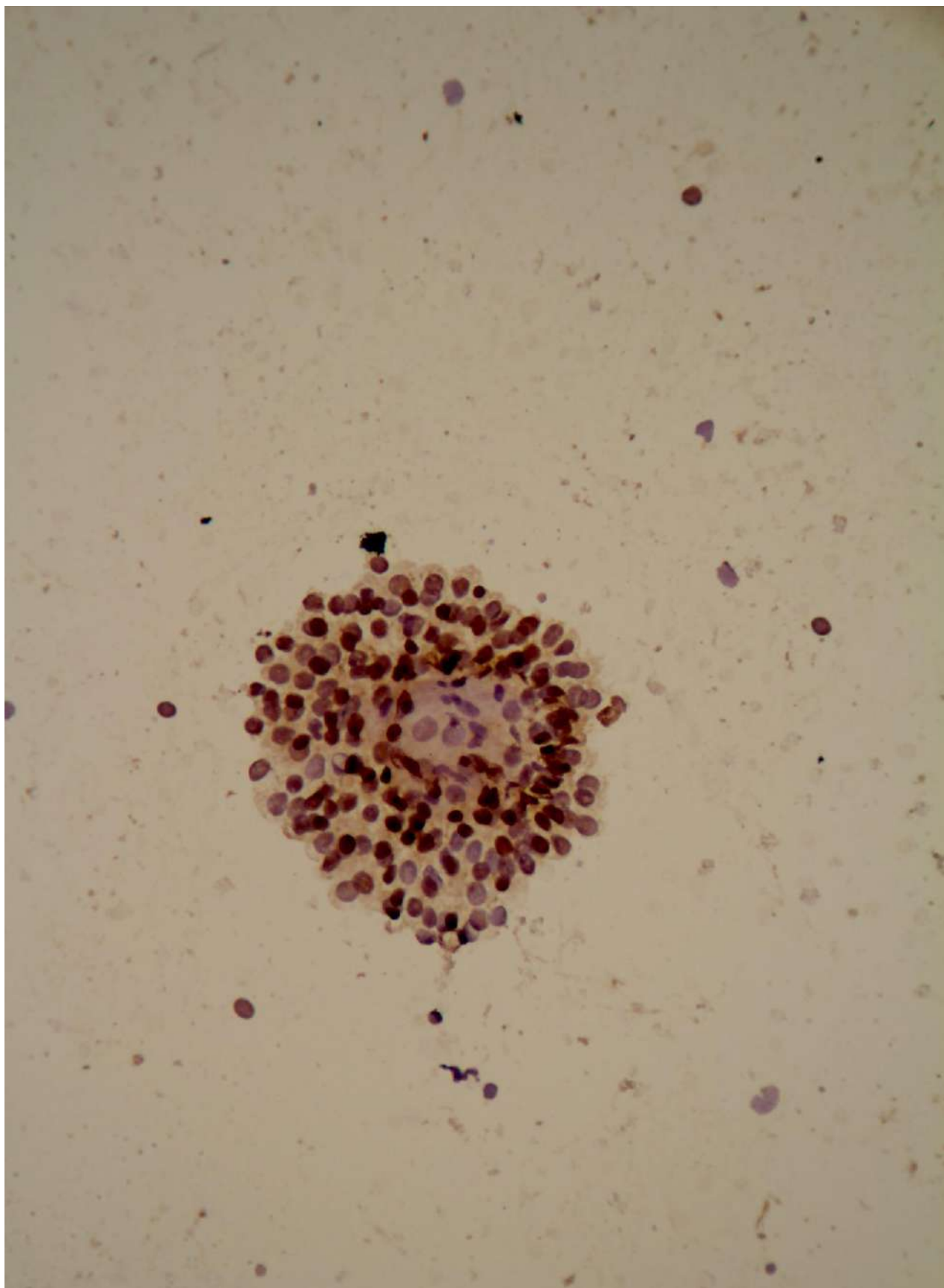


Рис. 5.9. Сильна експресія тиреоїдного фактора транскрипції-1. Зб.: x400

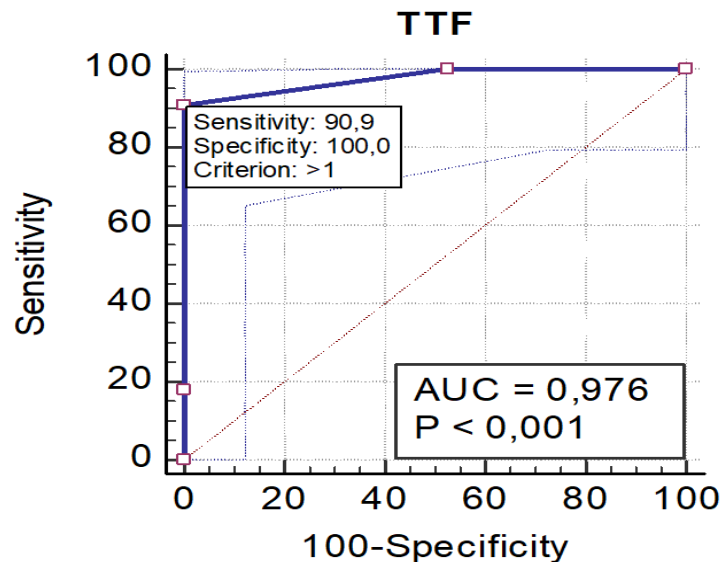


Рис 5.10. ROC-крива для TTF-1 у прогнозуванні VI BSRTC категорії на цитологічному дослідженні

Натомість попереднім трьом дослідженням реакції ЕК, який вважається протипухлинним супресором (антионкогеном), у досліджуваних зразках ЩЗ продемонструвала неоднозначні результати (рис. 5.1.). При доброякісному характері новоутворення у 44,4 % випадків експресія була відсутня, у 55,6 % – слабка реакція. Наявність позитивної реакції ЕК відмічена в усіх препаратах (100 %) з підозрою на злоякісне новоутворення (2-га група), в тому числі слабкою спостерігалась у 90,0 % випадків, помірною — в 10,0 % (рис. 5.11., рис. 5.12.). Водночас встановлено відсутність чіткого зв'язку експресії ЕК з неоплазією. Негативна експресія мала місце у 36,4 % злоякісних новоутворень ЩЗ, слабка – у 36,4 %, помірна – у 27,2 % (рис. 5.11., рис. 5.12.).

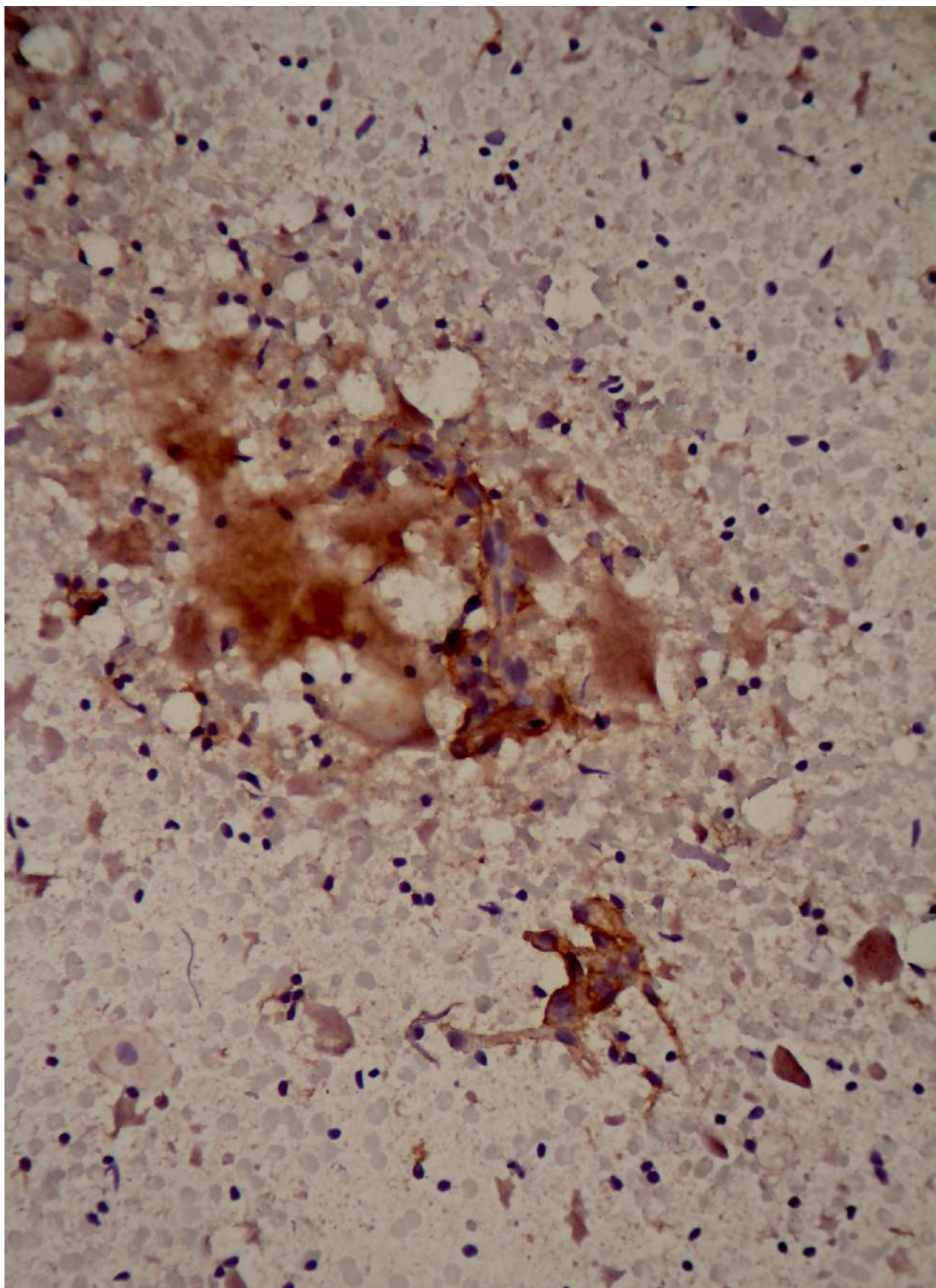


Рис. 5.11. Помірна експресія Е-кадгерину. Зб.: x400

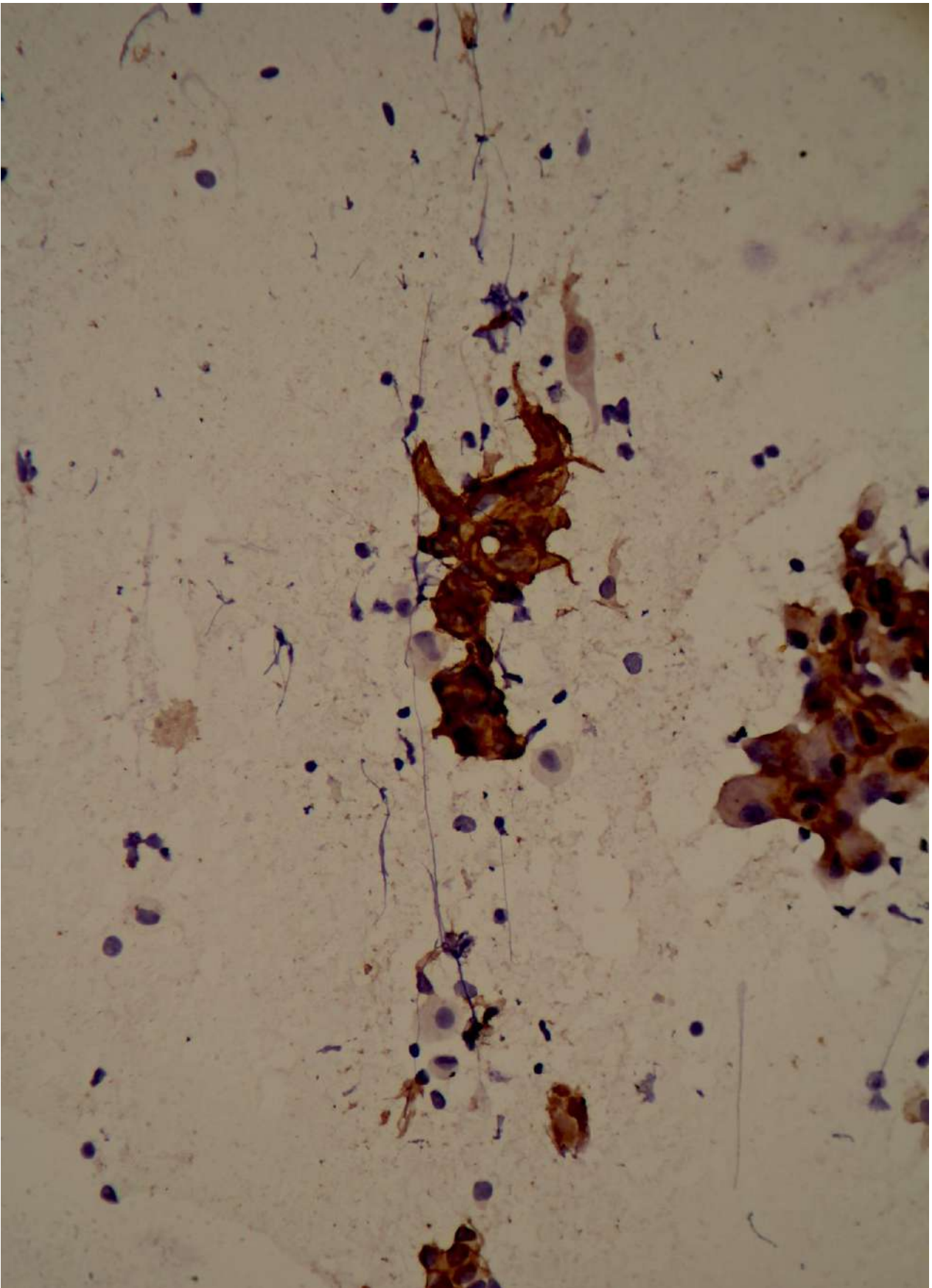


Рис. 5.12. Помірна експресія Е-кадгерину. Зб.: x400

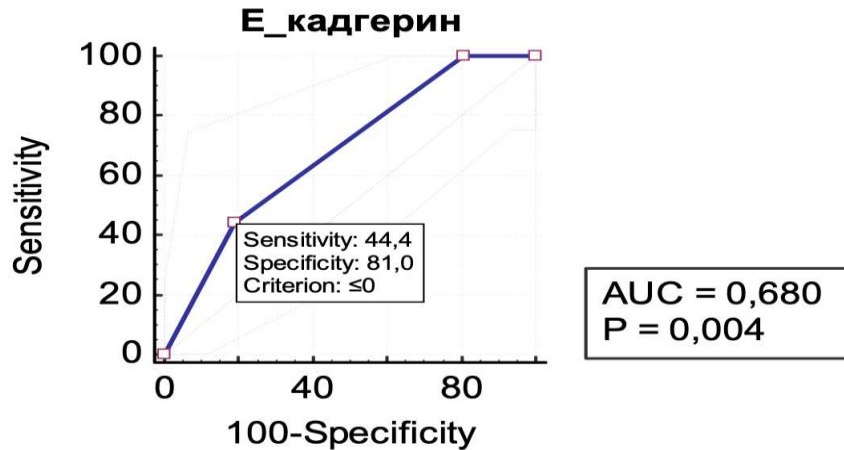


Рис 5.13. ROC-крива для TTF-1 у прогнозуванні категорії VI на цитологічному дослідженні

Порівняльний аналіз наведених вище даних ($p=0,053$ і $p=0,001$ у порівнянні з 1-ю і 2-ю групами відповідно) підтверджує що E-кадгерин не може бути використаний як окремий маркер (рис. 5.1.).

Таблиця 5.1.

Імуноцитохімічні характеристики пацієнтів у дослідженні в залежності від цитологічної категорії

Параметр	Усі пацієнти (n=60)	Категорія II (n=18)	Категорія V (n=20)	Категорія VI (n=22)	p для відмінності
Тиреоглобулін: 0, n (%)	4 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (18,2)	<0,01
Тиреоглобулін: 1, n (%)	20 (33,3)	14 (77,8)	4 (20,0)	2 (9,1)	

Закінчення табл. 5.1.

Тиреоглобулін:2, n (%)	22 (36,7)	4 (22,2)	16 (80,0)	2 (9,1)	
Тиреоглобулін:3, n (%)	14 (23,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (63,6)	
ТТФ 0 1:0, n (%)	18 (30,0)	18 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,01
ТТФ 0 1:1, n (%)	22 (36,7)	0 (0,0)	20 (100,0)	2 (9,1)	
ТТФ 0 1:2, n (%)	16 (26,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (72,7)	
ТТФ 0 1:3, n (%)	4 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (18,2)	
Е-кадгерин:0, n (%)	16 (26,7)	8 (44,4)	0 (0,0)	8 (36,4)	
Е-кадгерин:1, n (%)	36 (60,0)	10 (55,6)	18 (90,0)	8 (36,4)	
Е-кадгерин:2, n (%)	8 (13,3)	0 (0,0)	2 (10,0)	6 (27,3)	
Цитокератин-19:0, n (%)	8 (13,8)	8 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,01
Цитокератин-19:1, n (%)	14 (24,1)	8 (50,0)	2 (10,0)	4 (18,2)	
Цитокератин-19:2, n (%)	18 (31,0)	0 (0,0)	10 (50,0)	8 (36,4)	
Цитокератин-19:3, n (%)	18 (31,0)	0 (0,0)	8 (40,0)	10 (45,5)	

Експресія ТГ, ТТФ-1 та ЦК асоціювалась з вищою категорією на цитологічному дослідженні ($p < 0,01$ для усіх параметрів). Ці маркери є доступними для пацієнта та комбіноване їх використання підтверджує чутливість цитологічного методу діагностики (табл. 5.1).

Отже, як альтернатива імуногістохімічному методу практичне значення набуває визначення експресії молекулярних маркерів на клітинному рівні. Імуноцитохімічний метод має велике діагностичне значення в оцінці статусу злоскісності та задовольняє головні аспекти передопераційного етапу – малоінвазивність, оптимальний строк виконання дослідження та мінімізація повторної ТАПБ.

Результати дослідження даного розділу наведені в публікаціях:

1. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Доцільність використання імуноцитохімічного дослідження в доопераційній діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Морфологія*. 2020. 14(4): 95-100. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.95-100>.

2. Залюбовська ОІ, Гладких НО, Гриценко ПО. The principle of combined preoperative diagnosis of thyroid tumors. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. 1(3): 529-534. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202103127>.

3. Гладких НО, Залюбовська ОІ, Тюпка ТІ, Зленко ВВ. Цитологічний метод дослідження в діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я»* (м. Запоріжжя, 26 – 27 жовтня 2017 р.). Харків, 2017; с.17.

4. Zalyubovska O.I., Hladkykh N.O. Thyroid transcription factor 1 in thyroid neoplasms. *Abstracts of III International Scientific and Practical Conference*, February 2 – 5, 2021, Lisbon, Portugal, 2021; P. 115-117.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема поширеності новоутворень ЩЗ є загальноклінічною проблемою та вивчається науковцями всього світу [46, 47, 97, 121]. Разом з тим проблема відсутності обґрунтованих комбінацій методів лабораторного дослідження на етапі передопераційного періоду з одночасним зростанням кількості зареєстрованих хворих на рак щитоподібної залози – на 21,7 % з 2016 до 2020 року залишається актуальною.

Розв'язання проблемного питання потребує вдосконалення лабораторної діагностики, що з позиції доказовості вимагає залучення комплексного підходу з використанням нових критеріїв як загальновідомих, поширених у клінічній практиці методів, так і нових сучасних маркерів (імуноцитохімічних, імунохімічних). Важливим при цьому є запровадження діагностичного комплексу забезпечення моніторингу з метою оцінки прогнозу розвитку патологічного процесу щитоподібної залози, що дає можливість клініцисту обрати адекватну тактику ведення пацієнтів з обґрунтуванням оптимального строку оперативного лікування.

Нами була запропонована комбінована модель, що поєднує відомі, широко застосовані в клінічній практиці методи обстеження з уточненими значеннями їх порогових величин та імуноцитохімічна панель для ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози та їх подальшим моніторингом.

Перший етап включав застосування анкетно-опитувального методу та проведення ультразвукового дослідження. Другий – передбачав аналіз загальноклінічних та імунохімічних досліджень. На третьому етапі – проведення цитологічних та імуноцитохімічних досліджень.

Дисертація виконана як проспективне клінічне дослідження, яке включало за результатами ультразвукового методу 60 пацієнтів віком від 21 до 83 років (середній вік $54,6 \pm 1,9$ року). У випадках виявлення EU-TIRADS 4 (Thyroid image

reporting and data system) категорії (проміжний ризик злоякісності вузла щитоподібної залози) пацієнтам була надалі виконана тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія. Пацієнтів було розподілено на три групи (згідно з класифікацією Bethesda System – BSRTC). До першої групи (BSRTC II) увійшли 18 пацієнтів із доброякісним ураженням, з яких 88,9 % склали жінки та 11,1 % чоловіки; середній вік дорівнював $46,6 \pm 3,7$ року. До другої (BSRTC V) – було включено 20 пацієнтів жіночої статі з середнім віком $58,7 \pm 3,1$ року з підозрою на злоякісну пухлину. Третю групу (BSRTC VI) склали 22 пацієнти зі злоякісною пухлиною, з яких 90,9 % — жінки та 9,1% — чоловіки; середній вік — $57,4 \pm 2,4$ року.

Критерії виключення з дослідження: вік — молодше 18 років; вагітні жінки; наявність супутніх онкологічних захворювань; регулярне вживання пацієнтом препаратів біотину.

База дослідження – консультативна поліклініка КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова». Період роботи охоплював 2017 – 2021 рр.

За результатами першого етапу встановлено, що виділені групи вірогідно не відрізнялись між собою за статтю пацієнтів ($\chi^2=2,21$), індексом маси тіла ($F=0,25$, $p>0,05$), площею новоутворення за даними УЗД ($H=1,92$, $H=2,11$, $H=2,30$ мм²) відповідно за групами.

Хоча за даними наукової літератури визначено, що більш вразливою категорією населення є жіноче населення [226, 257]. Однак наразі частота власне РЩЗ також зростає у чоловіків [122]. Але для чоловічої популяції РЩЗ у першу п'ятірку він входить лише у віковій категорії 18 – 29 років з (7,5 %), на противагу – у жіночої популяції в категорії 0 – 17 років він займає четверте місце (6,5 %); 18 – 29 років (22,2 %) і віком 30 – 54 роки (7,9 %). У віковій структурі смертності ця патологія суттєво не відрізняється.

Останні епідеміологічні положення в національному канцер-реєстрі України збігаються зі світовими показниками, де абсолютний приріст серед жінок з РЩЗ був майже в чотири рази більший, ніж у чоловіків. Актуальні дані гендерної структури отримані з європейських реєстрів [46, 47, 97, 121].

Пацієнти 1-ї групи були молодші від інших за віковим складом. Світові дані стосовно віку та ризику РЩЗ лише відзначають, що пацієнти віком старше 45 років мають найтяжчий перебіг захворювання [100, 181, 203].

Слід зазначити, що понад половину пацієнтів у групах спостереження мали надлишкову масу тіла або ожиріння I – II ступенів – 55,6 %; 50,0 %; 72,7 %, відповідно до 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. У наявних наукових джерелах літератури маємо інформацію щодо підвищення ІМТ на 5 кг / м², яке пов'язане зі значним збільшенням ризику РЩЗ (відносний ризик = 1,33) [159, 185, 236]. Але молекулярні механізми, за допомогою яких ожиріння збільшує ризик РЩЗ та сприяє прогресуванню раку, залишаються не повністю вивчені науковцями [107, 116]. І досі не зрозуміло, чи є істинними ці кореляції або це результат дії вторинних факторів. Адже фактично, ожиріння часто пов'язане з метаболічними дефектами, які можуть сприяти не лише ініціації раку, а і його прогресуванню [186].

Проведений нами порівняльний аналіз відповідних показників, які увійшли до програми дослідження, не виявив вірогідної різниці між пацієнтами з надлишковою та нормальною масою тіла, що обумовило надалі не враховувати дану ознаку.

Особлива увага науковців приділена вивченню факторів ризику новоутворень ЩЗ. До яких віднесено: навколишнє середовище, умови праці, генетичну схильність, вік, стать, расу, дефіцит йоду або його надлишок в організмі, незбалансоване харчування, радіаційне опромінення, емоційне перенавантаження [87, 231], шкідливі звички [150, 230].

До факторів ризику згідно з запропонованою нами анкетною були включені наступні критерії: генетична схильність; праця в шкідливих умовах (наявність

пестицидів, промислових аерозолів, хімічних речовин та їх сполук, галогенів); тютюнопаління; перебування в зонах підвищеного радіаційного опромінення; лікування радіоактивним йодом в анамнезі.

За ROC-аналізом, прогностично важливими у виявлених серед них були лише наступні в 3-й групі: тютюнопаління; праця в шкідливих умовах (вплив пестицидів, промислових аерозолів, хімічних речовин та їх сполук, галогенів); тенденція генетичної схильності до патології щитоподібної залози.

Зв'язок паління оцінюється науковцями упродовж багатьох років, але результати залишаються суперечливими [54, 116, 169, 241, 254]. У деяких дослідженнях не знайдено вірогідного зв'язку між активним і пасивним курінням та ризиком ПРЦЗ [106]. В інших дослідженнях було припущено, що механізм, що лежить в основі зворотного зв'язку між курінням і РЦЗ, опосередковується нижчим ІМТ та нижчим ТТГ у курців [226]. Вплив паління, обумовлений вмістом в тютюні тіоціанату (метаболіт ціаніду), який в достатній експозиції є потужним інгібітором активності Na/I-транспортера [59]. У нашому дослідженні паління в 1,1 разу підвищувало прогнозування VI BSRTC категорії (злякисні новоутворення), а шкідливі умови праці – в 4,4 разу. Отже, важливим залишається вивчення провідних тригерів РЦЗ зі своєчасним визначенням контингентів, які потребують пильної уваги, адже упродовж життя знижується здатність клітин до репарації, а фактори ризику, на жаль, накопичуються.

Другий етап охоплював загальноклінічний аналіз крові, визначення рівнів тиреоїдних гормонів та раково-ембріонального антигену.

За результатами показників загальноклінічного аналізу крові у хворих із новоутвореннями ЩЗ встановлені вірогідні відмінності в групах між рівнями формених елементів крові за розширеним їх складом (середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, тромбокрит, середній об'єм тромбоцитів, відсоток великих тромбоцитів). Виявлено, що для пацієнтів першої групи з доброякісним процесом характерне вірогідне зниження загального рівня гемоглобіну ($103,3 \pm 7,1$ г/л), його середнього вмісту ($26,4 \pm 1,8$ пг) і

концентрації в еритроциті ($296,2 \pm 7,4$ г/л) щодо 2-ї ($128,2 \pm 5,0$ г/л; $30,6 \pm 0,6$ пг; $315,7 \pm 2,7$ г/л) та 3-ї груп досліджень ($122,9 \pm 4,0$ г/л; $30,0 \pm 0,6$ пг; $311,9 \pm 2,5$ г/л) відповідно. Також у пацієнтів 1-ї групи вірогідно частіше мала місце мікроцитарна анемія. Натомість за даними літератури було підраховано, що найчастіше ризик розвитку анемії може бути пов'язаний з атрофічним гастритом, целиакією, аутоімунним гемолітичним синдромом або супутніми ревматичними захворюваннями. І хоча методи діагностики та лікування модернізовані, але поєднання анемії та захворювань ЩЗ досі становить важливу клінічну проблему [204].

Для 2-ї групи характерним є вірогідне зниження загальної кількості тромбоцитів ($220,4 \pm 39,5 \times 10^9$ /л) та показника тромбокрити ($0,25 \pm 0,04$ %), а також підвищення середнього об'єму тромбоцитів ($11,23 \pm 0,28$ фл) та відсотка великих тромбоцитів ($35 \pm 2,5$ %) у порівнянні з 1-ю групою. Тоді як для 1-ї групи – $387,7 \pm 61,9 \times 10^9$ /л; $10,33 \pm 0,19$ фл; $0,39 \pm 0,06$ %; $28,2 \pm 1,7$ % та 2-ї групи – $299,9 \pm 21,05 \times 10^9$ /л; $0,69 \pm 0,23$ фл; $31 \pm 0,02$ %; $0,4 \pm 1,9$ %. Показники крові при злоякісному процесі у щитоподібній залозі (3-тя група) відрізняються вірогідно більшою кількістю лейкоцитів ($9,55 \pm 1,51 \times 10^9$ /л) та часткою еозинофілів ($4,33 \pm 1,51$ %) і базофілів ($0,68 \pm 0,12$ %) у порівнянні з 1-ю групою ($8,32 \pm 0,62 \times 10^9$ /л; $2,09 \pm 0,6$ %; $0,64 \pm 0,17$ %) та 2-ю групою ($7,06 \pm 0,72 \times 10^9$; $1,88 \pm 0,42$ %; $0,39 \pm 0,07$ %) відповідно.

За останні роки показники загальноклінічного аналізу крові у пацієнтів з онкологічними захворюваннями вивчались здебільшого в інших локалізаціях, а саме у пацієнтів з нирково-клітинним раком та раком шлунка. Результати яких були наступні: пацієнти з високим RDW мали значно нижчий гематокрит, рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів, а некроз пухлини та більший розмір пухлини були вірогідно більш поширеними в групі пацієнтів з високим RDW [5, 38, 255]. У пацієнтів з РЩЗ подібних досліджень мало, здебільшого наявні лише стосовно функціонального стану ЩЗ та його впливу на всі ланки загальноклінічного аналізу крові, крім тромбоцитів [3]. Здебільшого будь-які показники загальноклінічного

аналізу крові висвітлюють з моменту проведення терапії пацієнту. Наприклад, встановлено значний вплив зниження PLT на поганий прогноз РЩЗ [125]. Особливої уваги заслуговує ланка терапії радіоактивним йодом (РАІ-131), яка пов'язана з гематологічними змінами. Оцінюючи вплив першої абляції РАІ на клінічний аналіз крові у пацієнтів з ДРЩЗ. А саме як введення РАІ-131 впливало на рівень лейкоцитів (WBC) та тромбоцитів (PLT), який безперервно знижувався від 1 до 6 місяців, проте еритроцити та гемоглобін тимчасово знижувалися через 1 місяць, а потім зростали [177].

Зазначимо, що перераховані показники в проведеному дослідженні у розрізі усіх параметрів перебувають в межах референтних значень. Проте, за результатами статистичного опрацювання (на основі ROC-аналізу) стало можливим обґрунтування нових порогових їх величин, що забезпечують диференційований підхід до визначення характеру процесу.

Оцінка тиреоїдного статусу пацієнтів із новоутвореннями щитоподібної залози показала наявність прямого взаємозв'язку між ступенем патологічного процесу в ЩЗ відносно рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) та значень додаткових діагностичних індексів, а саме, тиреоїдного індексу (ТІ) та індексу прогресивної периферичної конверсії (ІпПК).

Так, попри те, що середній рівень ТТГ у сироватці крові пацієнтів всіх груп не виходив за межі референтного інтервалу, він мав свою диференціацію. При доброякісному характері утворення ($1,45 \pm 0,28$ мкМО/л); при підозрі на злоякісність пухлини ($1,57 \pm 0,23$ мкМО/л) та при злоякісності ($2,00 \pm 0,14$ мкМО/л) відповідно. Таким чином, рівень ТТГ був найвищим у пацієнтів зі злоякісним процесом.

За аналізом джерел літератури продемонстровано, що при діагностуванні новоутворення ЩЗ найвищий ТТГ асоціювався з більш агресивним раком ЩЗ [138]. За даними метааналізу – підвищення передопераційного рівня ТТГ на 1 мОд/л було значущим фактором ризику ДРЩЗ [201]. Тому нині існує рекомендація для пацієнтів з вищими концентраціями ТТГ виконувати план більш ретельних

досліджень та клінічний моніторинг у порівнянні з тими, у кого вихідний рівень ТТГ нижчий. Оскільки в кількох додаткових дослідженнях повідомлялося про асоціацію вищих передопераційних концентрацій ТТГ у сироватці крові з пухлинами вищої стадії [101]. Застосування ТТГ може бути легким допоміжним діагностичним тестом для прийняття рішень у пацієнтів з невизначеними цитологічними даними, найбільший рівень у нормальному діапазоні ТТГ асоціюється зі збільшенням ризику злоякісних пухлин у пацієнтів з новоутворенням ЩЗ з невизначеною цитологією [31].

Водночас рівень вільного тироксину (вТ4) у сироватці крові тематичних хворих показав наявність зворотної його кореляції із потенціалом злоякісності утворень ($r = - 0,45$). При доброякісному ураженні ЩЗ рівень вТ4 був ($11,91 \pm 2,09$ пмоль/л). Навпаки, абсолютна більшість пацієнтів із підозрою на злоякісність ($4,17 \pm 1,39$ пмоль/л) та власне злоякісний процес ($5,46 \pm 2,19$ пмоль/л) мали нижчі значення.

За результатами оцінки показника концентрації вільного трийодтироніну (вТ3) у сироватці крові більшості хворих також не виявлено вихід їх значень за межі референтного інтервалу. Водночас встановлено вірогідний зсув його значень. Зокрема, для доброякісних утворень ($5,61 \pm 0,22$ пмоль/л) та при підозрі на злоякісність ($6,43 \pm 0,45$ пмоль/л), а при злоякісному ураженні ($5,10 \pm 0,36$ пмоль/л) у порівнянні з попередніми. Крім того, за порівняльним аналізом величин даного показника, що також перебував у межах унормованих значень, викристалізовуються порогові критерії характеру патологічного процесу (доброякісне новоутворення – 4,67 – 6,30; підозра на злоякісність – 3,90 – 8,30 та злоякісне новоутворення – 3,87 – 7,50 пмоль/л).

Отже, периферичні гормони вТ3 та вТ4 можуть слугувати для розрахунку тиреоїдних індексів, а не для автономного використання, як предиктора. Тиреоїдний індекс (ТІ) та індекс прогресивної периферичної конверсії (ІпПК) значуще відрізнялись між групами ($p < 0,01$) та були найвищими у пацієнтів з доброякісними пухлинами – $ТІ \geq 16,0$ (оптимальний рівень гормонів); $ІпПК \leq 2,0$

(оптимальне співвідношення тироксину і трийодтироніну); з підозрою на злоякісність — $TI \leq 10,0$ (оптимальний рівень гормонів); $IpPK \leq 0,7$ (збільшення конверсії тироксину в трийодтиронін); при злоякісності – $TI \leq 7,0$ (недостатність гормонів); $IpPK \leq 1,2$ (збільшення конверсії тироксину в трийодтиронін).

За рівнями антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) не було визначено суттєвих міжгрупових відмінностей, що може свідчити про відсутність процесу імуногенного руйнування щитоподібної залози. Таким чином, отримані дані дозволяють дійти висновку, що АТ-ТПО не належить до визначальних показників діагностики, що узгоджуються нинішнім обсягом обумовлених протоколом обстежень.

Значну увагу було приділено для визначення рівня РЕА у сироватці крові. Виявлено пряму залежність між показниками груп спостережень ($r=0,33$). При доброякісному ураженні щитоподібної залози (1-ша група) середній рівень РЕА складав – $1,23 \pm 0,35$ нг/мл. У пацієнтів з V категорією BSRTC (2-га група) цей показник становив – $2,06 \pm 0,28$ нг/мл, тоді як у 3-й групі його рівень був $16,69 \pm 1,0$ нг/мл, що вище референтного значення на відміну від попередніх двох. Отже, за умов наявності показника вище його унормованих величин однозначно слід вважати злоякісне походження новоутворення. Крім того, це дає підставу клініцисту передбачати поширеність та ймовірність несприятливого подальшого перебігу захворювання.

У проаналізованій літературі підтверджена значущість використання РЕА з кальцитоніном та НСЕ в прогнозуванні метастатичних уражень лімфатичних вузлів при МРЩЗ [224, 239].

Натомість відокремлене використання РЕА відзначено лише при колоректальному раку та раку молочної залози. Його прогностичне значення все ще обговорюється в науковій спільноті [70]. Також зазначено, що пацієнти з підвищеним післяопераційним РЕА мають підвищений ризик рецидиву колоректального раку, особливо протягом перших 12 місяців після операції [111]. Передопераційні рівні РЕА в сироватці визначали як сприятливі, економічно

ефективні методи прогнозування метастазів лімфатичних вузлів при раку молочної залози [60]. Але включений в дослідження PEA відповідав вимогам скринінг-тесту на основі аналізу наукових досліджень, в яких рівні PEA та ТГ у пацієнтів з РЩЗ були значно вищими у пацієнтів зі ЗН, ніж у пацієнтів доброякісної групи [237].

Третій етап базувався на імуноцитохімічній панелі, до складу якої входили дані експресії Е-кадгерину, цитокератину-19, тиреоглобуліну, ТТФ-1. Порівняльний аналіз даних імуноцитохімічного дослідження у пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ дозволив визначити взаємозв'язок рівня експресії ТГ, ТТФ-1, ER та ЦК-19 з потенціалом злякисності пухлини для прагматичного аспекту передопераційної діагностики.

Встановлено, що у пацієнтів з BSRTC-II (1-ша група) спостерігалась слабка експресія ТГ (прогормону ЩЗ) у 77,8 % випадків та помірною у 22,2 %. У 2-й групі пацієнтів з BSRTC-V категорією відзначалось підвищення інтенсивності реакції з антитілами до ТГ: лише у 20,0 % випадків експресія була слабкою, а в 80,0 % – помірною ($p < 0,001$ у порівнянні з 1-ю групою). Пацієнти 3-ї групи з BSRTC-VI категорією мали високу експресію ТГ у 63,6 % пацієнтів, помірною – у 9,1 %, негативний результат отриманий у 18,2 % випадку ($p < 0,001$ проти даних у 1-й і 2-й групах). Негативність експресії зумовлює надання можливості клініцисту припустити твердження про диференціювання злякисного процесу. Кореляційний аналіз підтверджує наявність прямого зв'язку між частотою підвищеної імуноекспресії ТГ і потенціалом злякисності новоутворення щитоподібної залози – $\chi^2=62,53$; $r=0,49$; $p < 0,001$, що підкреслює прогностичне значення цього маркера для ідентифікації злякисного процесу на передопераційному етапі.

У теперішніх дослідженнях ТГ займає важливе місце для діагностики та прогнозу при РЩЗ. Науковці відзначали позитивну реакцію в усіх випадках ДРЩЗ, в усіх клітинах, але з різним ступенем інтенсивності. У більшості випадків відзначена слабка або помірною інтенсивність фарбування з дифузним розподілом клітин. Також був виявлений зворотний кореляційний зв'язок рівня експресії ТГ з наявністю метастазів ($r=-0,35$) [21]. За провідними дослідженнями встановлено,

що чутливість ТГ значно нижча у випадках анапластичних РЩЗ. Два випадки анапластичного РЩЗ показали слабе або сильне забарвлення тиреоглобуліном [200]. Більшість досліджень продемонстрували позитивне імуофарбування ТГ у 95–100 % ПРЩЗ, 75–100 % ФРЩЗ [77, 80].

Дослідження проліферативної активності тканини ЩЗ на основі експресії білка TTF-1 показало його високу диференційно прогностичну значущість для оцінки ризику злоякісного процесу у ЩЗ – $\chi^2=109,6$; $r=0,96$; $p<0,001$. Так, при доброякісному процесі у всіх випадках (100 %) встановлено негативний статус експресії TTF-1 у 2-й групі на злоякісність пухлини – слабку реакцію (+) у 100 % пацієнтів ($p < 0,001$), у 3-й групі – у 18,2 % випадків сильну експресію (+++), у 72,7 % – помірну (++) , у 9,1 % – слабку ($p < 0,001$ у порівнянні з попередніми групами).

Загалом автори наукових праць TTF-1 пов'язують з ангіоінвазією, екстратиреоїдним розширенням пухлини та метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. В основному він використовується в панелі разом BRAF та перевірено прогнозував рецидивні захворювання [129]. Дифузне та сильне ядерне фарбування TTF-1 спостерігалось у всіх ПРЩЗ, ФА, ФРЩЗ та низькодиференційованих карцином [149].

Дослідження на реакцію ЕК у зразках ЩЗ продемонструвала неоднозначні результати. При доброякісному характері новоутворення у 44,4 % випадків експресія була відсутня, у 55,6 % – слабка реакція. Наявність позитивної реакції ЕК відмічена в усіх біоптатах (100 %) з підозрою на злоякісне новоутворення (2-га група), в тому числі слабкою спостерігалась у 90,0 % випадків, помірною — в 10,0 %. Водночас встановлено відсутність чіткого зв'язку експресії ЕК з неоплазією. Негативна експресія мала місце у 36,4 % випадків метастатичного ураження ЩЗ, слабка – у 36,4 %, помірна – у 27,2 %. Порівняльний аналіз наведених нижче даних ($p=0,053$ і $p=0,001$ з 1-ю і 2-ю групами відповідно) підтверджує, що ЕК не може бути використаний як окремий маркер. Визначене

частково узгоджується з сучасними даними відносно об'єму доопераційної діагностики.

Актуальність використання ЕК обґрунтовано, адже його експресія значно підвищує ризик ПРЦЗ та ФРЦЗ. Крім того, є дані, що експресія ЕК була пов'язана з капсулярною інвазією РЦЗ [251].

На противагу попередньому маркеру, експресія ЦК-19 з різним ступенем інтенсивності цитоплазматичного забарвлення пухлинних клітин визначалася у всіх досліджуваних новоутвореннях V і VI категорій за шкалою BSRTC. Сильна експресія ЦК-19 відзначалась в 40,0 % випадків при BSRTC-V і 45,4 % при BSRTC-VI, помірна – у 50,0 % і 36,4 % випадків відповідно, слабка – в 10,0 % і 18,2 %, без вірогідних відмінностей між групами ($p > 0,05$). Водночас при доброякісному процесі в 55,6 % випадків відзначена відсутність реакції цитокератину-19, а в 44,4 % – слабка експресія ($p < 0,001$ у порівнянні з 2-ю і 3-ю групами). Отже, ЦК-19 слід відносити до перспективних маркерів ідентифікації злоякісного процесу, що узгоджується з даними літератури [225, 246].

За результатами аналітико-синтетичної обробки отриманих даних у цілому сформований триетапний підхід передопераційної діагностики. Перший – анкетно-опитувальний метод та ультразвукове дослідження; другий – аналіз загальноклінічних та імунохімічних досліджень, а третій – цитологічні та імуноцитохімічні дослідження.

Застосування запропонованої триетапної моделі дослідження дозволить спростити процедуру спостереження за функцією щитоподібної залози з низкою позицій переваг – малоінвазивність використаних тестів та зменшення фінансових витрат пацієнта в майбутньому, що дозволяє рекомендувати її до впровадження в передопераційну діагностику новоутворень ЩЗ.

ВИСНОВКИ

За результатами проведеного дослідження, відповідно до мети, надано теоретичне обґрунтування та вирішено актуальне науково-практичне завдання покращення ефективності лабораторного скринінгу новоутворень щитоподібної залози за допомогою запропонованого удосконаленого комплексного підходу з подальшим обґрунтуванням тактики ведення зазначеного контингенту.

1. Встановлено, що до несприятливих факторів виникнення злякисного новоутворення щитоподібної залози відносяться групи ендогенних (немодифікованих) та екзогенних (модифікованих); доведено, що останні у 2,5 рази впливовіші, ніж перші. Визначено, що серед несприятливих умов праці вплив хімічних речовин та їх сполук збільшує ризик в 4,4 разу, а внаслідок шкідливих звичок тютюнопаління – в 1,1 разу.

2. Виявлено за результатами загальноклінічного аналізу крові, що при доброякісному процесі в щитоподібній залозі спостерігається вірогідне зниження рівня гемоглобіну ($103,3 \pm 7,1$ г/л) з його середнім вмістом ($26,4 \pm 1,8$ пг) і концентрації в еритроциті ($296,2 \pm 7,4$ г/л); у разі підозри на злякисність воно є характерним для кількості тромбоцитів ($220,4 \pm 39,5 \times 10^9$ /л) та показника тромбоцитів ($0,25 \pm 0,04$ %), при підвищенні середнього об'єму тромбоцитів ($11,23 \pm 0,28$ фл) і відсотка їх великих форм ($35 \pm 2,5$ %); злякисний процес відрізнявся вірогідним збільшенням лейкоцитів ($9,55 \pm 1,51 \times 10^9$ /л), а збільшення їх на одиницю в 1,3 разу підвищувало ризик малігнізації при цитологічному дослідженні, при цьому також має значення частка еозинофілів ($4,33 \pm 1,51$ %) і базофілів ($0,68 \pm 0,12$ %).

3. Підтверджено, що визначальними показниками діагностики злякисних новоутворень ЩЗ є ТТГ, тиреоїдний індекс та індекс прогресивної тиреоїдної конверсії. Виявлено, що їх величини навіть у рамках референтних значень мають свою диференціацію в залежності від процесу: при доброякісному – концентрація ТТГ $\leq 1,4$ мкМО/л, ТІ $\geq 16,0$ (оптимальний рівень гормонів); ІпПК $\leq 2,0$ (оптимальне співвідношення тироксину і трийодтироніну); з підозрою на злякисність —

ТТГ \leq 1,6 мкМО/л, ТІ \leq 10,0 (оптимальний рівень гормонів); ІпПК \leq 0,7 (збільшення конверсії тироксину в трийодтиронін). Для злоякісного процесу характерним є підвищений рівень ТТГ \geq 2,0 мкМО/л, ТІ \leq 7,0 (недостатність гормонів); ІпПК \leq 1,2 (збільшення конверсії тироксину в трийодтиронін). Спростовано доцільність включення в обстеження АТ-ТПО, а також автономне визначення вТЗ та вТ4.

4. Вперше доведено значення РЕА як біомаркера діагностики ймовірності новоутворення ЩЗ та як прогностичного фактора; доброякісний процес асоціюється з низьким рівнем сироваткового РЕА (<0,95 нг/мл), злоякісний — з високим його рівнем, досягаючи 85,83 нг/мл.

5. Виявлені особливості рівня експресії білків (ТТФ-1, цитокератину-19, Е-кадгерину, тиреоглобуліну) в залежності від патологічного процесу ЩЗ. Для доброякісного характеру патології визначений слабкий рівень експресії до тиреоглобуліну (77,8 % пацієнтів), негативний з ТТФ-1 (у всіх) та цитокератином-19 (у 55,6 %). При підозрі на злоякісність – помірний рівень експресії з тиреоглобуліном (у 80 %), слабкий до ТТФ-1 та до Е-кадгерину, помірний(у 50 % пацієнтів) або сильний рівень до цитокератину-19 (40 % пацієнтів). Для злоякісного процесу притаманний сильний рівень експресії тиреоглобуліну (у 63,6%), помірний або сильний ТТФ-1 (у 90,9%) та цитокератину-19 (у 81,8%).

6. Обґрунтовано комбіновану панель одночасного застосування трьох імуноцитохімічних біомаркерів (цитокератин-19, тиреоглобулін, ТТФ-1), якій належить визначальне місце в прийнятті рішення при диференційній діагностиці новоутворень щитоподібної залози (доброякісного, злоякісного новоутворення та підозри на злоякісність) і остаточне запропонованій триетапній його тактиці, де до першого належить ультразвукова діагностика та анкетно-опитувальний метод, до другого — загальноклінічне та імунохімічне дослідження крові. При цьому встановлено, що підвищення експресії тиреоглобуліну на одну категорію (+) у 2,57 разу та цитокератину-19 – у 2,31 разу збільшує шанс виявлення злоякісного новоутворення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Встановлені в межах референтних діапазонів порогові значення загальноклінічних та імунохімічних методів досліджень, що забезпечують диференційований підхід до передопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози.

2. Вперше виявлено прогностичну властивість раково-ембріонального антигену на передопераційному етапі діагностики новоутворень щитоподібної залози. Доведено доцільність застосування раково-ембріонального антигену на доопераційному етапі діагностики.

3. Запропонована удосконалена імуноцитохімічна панель у складі комплексної системи, що забезпечує персоніфікований підхід до ранньої діагностики новоутворень щитоподібної залози та активного спостереження за процесом.

4. Запропоновано модель комплексного лабораторного обстеження пацієнтів із новоутвореннями щитоподібної залози, що передбачає триетапний підхід, в результаті якого забезпечується скринінг та досягається точність, скорочується термін діагностики із можливостями моніторингу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abdel-Rahman, O. (2019). Prediagnostic BMI and thyroid cancer incidence in the PLCO trial. *Future Oncology*, 15(30), 3451-3456. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0292>
2. Accardo, G., Conzo, G., Esposito, D., Gambardella, C., Mazzella, M., Castaldo, F., Donna, C. D., Polistena, A., Avenia, N., Colantuoni, V., Giugliano, D., & Pasquali, D. (2017). Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *International Journal of Surgery*, 41 S2-S6. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.02.064>
3. Ahmed, S. S., & Mohammed, A. A. (2020). Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Annals of Medicine and Surgery*, 57 52-55. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.07.008>
4. Ahn, H. S., Kim, H. J., & Welch, H. G. (2014). Korea's Thyroid-Cancer 'Epidemic' Screening and Overdiagnosis. *New England Journal of Medicine*, 371(19), 1765-1767. <https://doi.org/10.1056/nejmp1409841>
5. Ai, L., Mu, S., & Hu, Y. (2018). Prognostic role of RDW in hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell International*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0558-3>
6. Al-Sharaky, D. R., & Younes, S. F. (2016). Sensitivity and Specificity of Galectin-3 and Glypican-3 in Follicular-Patterned and Other Thyroid Neoplasms. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(3), EC06–EC10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18375.7430>.
7. Anand, B., Ramdas, A., Ambroise, M. M., & Kumar, N. P. (2020). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Cytohistological Study. *Journal of thyroid research*, 2020, 8095378. <https://doi.org/10.1155/2020/80953784>.
8. Andrade, F., Rondeau, G., Boucai, L., Zeuren, R., Shaha, A. R., Ganly, I., Vaisman, F., Corbo, R., & Tuttle, M. (2019). Serum calcitonin nadirs to undetectable

levels within 1 month of curative surgery in medullary thyroid cancer. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000112>

9. Angelantonio, E. D., Bhupathiraju, S. N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., Amy Berrington de Gonzalez., ... Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, 388(10046), 776-786. doi:10.1016/s0140-6736(16)30175-1

10. Baek, J. H. (2017). Current status of core needle biopsy of the thyroid. *Ultrasonography*, 36(2), 83-85. <https://doi.org/10.14366/usg.17018>

11. Baldini, E., Sorrenti, S., Tartaglia, F., Catania, A., Palmieri, A., Pironi, D., Filippini, A., & Ulisse, S. (2017). New perspectives in the diagnosis of thyroid follicular lesions. *International Journal of Surgery*, 41 S7-S12. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.03.020>

12. Baloch, Z., & LiVolsi, V. A. (2020). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): From look'backs to look'ahead. *Diagnostic Cytopathology*. <https://doi.org/10.1002/dc.24385>

13. Barrea, L., Gallo, M., Ruggeri, R. M., Giacinto, P. D., Sesti, F., Prinzi, N., Adinolfi, V., Barucca, V., Renzelli, V., Muscogiuri, G., Colao, A., Baldelli, R. (2021). Nutritional status and follicular-derived thyroid cancer: An update. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(1), 25–59. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1714542>.

14. Bartolazzi, A., Orlandi, F., Saggiorato, E., Volante, M., Arecco, F., Rossetto, R., Palestini, N., Ghigo, E., Papotti, M., Bussolati, G., Martegani, M. P., Pantellini, F., Carpi, A., Giovagnoli, M. R., Monti, S., Toscano, V., Sciacchitano, S., Pennelli, G. M., Mian, C., Pelizzo, M. R., ... Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG) (2008). Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *The Lancet. Oncology*, 9(6), 543–549. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70132-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70132-3).

15. Bejarano, P. A., Nikiforov, Y. E., Swenson, E. S., & Biddinger, P. W. (2000). Thyroid Transcription Factor-1, Thyroglobulin, Cytokeratin 7, and Cytokeratin 20 in Thyroid Neoplasms. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 8(3), 189-194. <https://doi.org/10.1097/00129039-200009000-00004>
16. Bethel, M. A., Patel, R. A., Thompson, V. P., Merrill, P., Reed, S. D., Li, Y., Ahmadi, S., Katona, B. G., Gustavson, S. M., Ohman, P., Iqbal, N., Gagel, R. F., Hernandez, A. F., Buse, J. B., & Holman, R. R. (2019). Changes in Serum Calcitonin Concentrations, Incidence of Medullary Thyroid Carcinoma, and Impact of Routine Calcitonin Concentration Monitoring in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCCEL). *Diabetes Care*, 42(6), 1075-1080. <https://doi.org/10.2337/dc18-2028>
17. Bhatki, A. M., Brewer, B., Robinson-Smith, T., Nikiforov, Y., & Steward, D. L. (2008). Adequacy of surgeon-performed ultrasound-guided thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 139(1), 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.04.006>
18. Bílek, R., Dvořáková, M., Grimmichová, T., & Jiskra, J. (2020). Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiological research*, 69(Suppl 2), S225–S236. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934514>.
19. Blanc, E., Ponce, C., Brodschi, D., Nepote, A., Barreto, A., Schnitman, M., Fossati, P., Salgado, P., Cejas, C., Faingold, C., Musso, C., & Brenta, G. (2015). Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(5), 221–226. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0158>.
20. Boerner, S. L., & Asa, S. L. (2017). *Biopsy interpretation of the thyroid*. Wolters Kluwer.
21. Bondarenko, O. O., Shponka, S. S., & Hrytsenko, P. A. (2009). Vykorystannia onkomarkeriv v morfolohichnii diahnostytsi epitelialnykh pukhlyn shchytovydnoi zalozy

[Using of oncomarkers in morphological diagnostics of epithelial tumors of thyroid gland]. *Morfolohiia*, 3(2), 12-16.

22. Bongiovanni, M., Spitale, A., Faquin, W. C., Mazzucchelli, L., & Baloch, Z. W. (2012). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*, 56(4), 333–339. <https://doi.org/10.1159/000339959>.

23. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

24. Bresciani, L., Orlandi, E., & Piazza, C. (2019). Radiation-induced papillary thyroid cancer: Is it a distinct clinical entity? *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, 27(2), 117-122. <https://doi.org/10.1097/moo.0000000000000522>

25. Brito, J. P., Gionfriddo, M. R., Alaa Al Nofal., Boehmer, K. R., Leppin, A. L., Reading, C., Callstrom, M., Elraiyah, T. A., Prokop, L. J., Stan, M. N., Murad, M. H., Morris, J. C., & Montori, V. M. (2014). The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1253-1263. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2928>

26. Burt, A., & Goudie, R. B. (1979). Diagnosis of primary thyroid carcinoma by immunohistological demonstration of thyroglobulin. *Histopathology*, 3(4), 279-286. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1979.tb03009.x>

27. Buscemi, S., Massenti, F. M., Vasto, S., Galvano, F., Buscemi, C., Corleo, D., Barile, A. M., Rosafio, G., Rini, N., & Giordano, C. (2018). Association of obesity and diabetes with thyroid nodules. *Endocrine*, 60(2), 339–347. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1394-2>.

28. Camenzuli, C., Schembri Wismayer, P., & Calleja Agius, J. (2018). Transoral Endoscopic Thyroidectomy: A Systematic Review of the Practice So Far. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 22(3), e2018.00026. <https://doi.org/10.4293/JLS.2018.00026>.

29. Cao, L., Peng, X., Xie, J., Yang, F., Wen, H., & Li, S. (2017). The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 96(20), e6734. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006734>
30. Capezzone, M., Sagnella, A., Pilli, T., Maino, F., Forleo, R., Cantara, S., Cartocci, A., & Castagna, M. G. (2021). Role of Age at Diagnosis in Defining Potential Familial Nonmedullary Thyroid Cancer in Kindreds with Two Affected Members. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(2), e855–e865. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa798>.
31. Cappelli, C., Pirola, I., Gandossi, E., Rotondi, M., Lombardi, D., Casella, C., Marini, F., Saullo, M., Agosti, B., Di Lodovico, E., Chiovato, L., Ferlin, A., & Castellano, M. (2020). Could Serum TSH Levels Predict Malignancy in Euthyroid Patients Affected by Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology?. *International journal of endocrinology*, 2020, 7543930. <https://doi.org/10.1155/2020/7543930>.
32. Carcangiu, M. L., Steeper, T., Zampi, G., & Rosai, J. (1985). Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *American journal of clinical pathology*, 83(2), 135–158. <https://doi.org/10.1093/ajcp/83.2.135>.
33. Carlo La Vecchia., Malvezzi, M., Bosetti, C., Garavello, W., Bertuccio, P., Levi, F., & Negri, E. (2015). Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview: Thyroid Cancer Mortality and Incidence. *International Journal of Cancer*, 136(9), 2187–2195. <https://doi.org/10.1002/ijc.29251>
34. Castellana, M., Castellana, C., Treglia, G., Giorgino, F., Giovanella, L., Russ, G., & Trimboli, P. (2020). Performance of Five Ultrasound Risk Stratification Systems in Selecting Thyroid Nodules for FNA. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(5), dgz170. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz170>.
35. Ceyran, A. B., Şenol, S., Şimşek, B., Sağıroğlu, J., & Aydın, A. (n.d.). Role of cd56 and e-cadherin expression in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma and suspected follicular-patterned lesions of the thyroid: The prognostic

importance of e-cadherin. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(4), 3670. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4466935/>

36. Chandramohan, A., Khurana, A., Pushpa, B. T., Manipadam, M. T., Naik, D., Thomas, N., Abraham, D., & Paul, M. J. (2016). Is TIRADS a practical and accurate system for use in daily clinical practice?. *The Indian journal of radiology & imaging*, 26(1), 145–152. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.178367>.

37. Chen, L., Zhao, K., Li, F., & He, X. (2020). Medullary Thyroid Carcinoma With Elevated Serum CEA and Normal Serum Calcitonin After Surgery: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Oncology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.526716>

38. Cheng, S., Han, F., Wang, Y., Xu, Y., Qu, T., Ju, Y., & Lu, Z. (2017). The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer. *BMC gastroenterology*, 17(1), 163. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0685-7>

39. Cherenko, S. (2016). Thyroid Nodules and Thyroid Cancer: What Approaches to Diagnosis and Treatment are Recommended by American Thyroid Association in 2015. *International Journal of Endocrinology*, 0(2.74), 65. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.2.74.2016.70931>

40. Choi, J. S., Chung, W. Y., Kwak, J. Y., Moon, H. J., Kim, M. J., & Kim, E. K. (2011). Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: performance in a large series. *Annals of surgical oncology*, 18(13), 3572–3578. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1783-3>.

41. Choi, J. S., Kim, E. K., Moon, H. J., & Kwak, J. Y. (2015). Higher body mass index may be a predictor of extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*, 48(1), 264–271. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0293-z>.

42. Choi, S. H., Han, K. H., Yoon, J. H., Moon, H. J., Son, E. J., Youk, J. H., Kim, E. K., & Kwak, J. Y. (2011). Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided

fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clinical endocrinology*, 74(6), 776–782. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04011.x>.

43. Cibas, E. S., & Ali, S. Z. (2017). The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 27(11), 1341–1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.

44. Cibas, E. S., Ali, S. Z., & NCI Thyroid FNA State of the Science Conference (2009). The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *American journal of clinical pathology*, 132(5), 658–665. <https://doi.org/10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA>.

45. Cross, P., Chandra, A., Giles, T., Liverpool, R., Johnson, S., Kocjan, G., ... & Stephenson, T. (2016). Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens January 2016.

46. Dal Maso, L., La Vecchia, C., Franceschi, S., Preston-Martin, S., Ron, E., Levi, F., Mack, W., Mark, S. D., McTiernan, A., Kolonel, L., Mabuchi, K., Jin, F., Wingren, G., Galanti, M. R., Hallquist, A., Glatte, E., Lund, E., Linos, D., & Negri, E. (2000). A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer causes & control: CCC*, 11(2), 137–144. <https://doi.org/10.1023/a:1008938520101>.

47. Dal Maso, L., Panato, C., Franceschi, S., Serraino, D., Buzzoni, C., Busco, S., Ferretti, S., Torrisi, A., Falcini, F., Zorzi, M., Cirilli, C., Mazzucco, W., Magoni, M., Collarile, P., PannoZZo, F., Caiazzo, A. L., Russo, A. G., Gili, A., Caldarella, A., Zanetti, R., ... for AIRTUM working group (2018). The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 94, 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.083>.

48. Davies, L., & Welch, H. G. (2014). Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 140(4), 317–322. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1>.

49. de Koster, E. J., Kist, J. W., Vriens, M. R., Borel Rinkes, I. H., Valk, G. D., & de Keizer, B. (2016). Thyroid Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration: The Positive

Influence of On-Site Adequacy Assessment and Number of Needle Passes on Diagnostic Cytology Rate. *Acta cytologica*, 60(1), 39–45. <https://doi.org/10.1159/000444917>.

50. de Oliveira Maia, M., Batista, B., Sousa, M. P., de Souza, L. M., & Maia, C. (2020). Selenium and thyroid cancer: a systematic review. *Nutrition and cancer*, 72(8), 1255–1263. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1679194>.

51. de Siqueira RA, Rodrigues APDS, Miamae LM, Tomimori EK, Silveira EA. Thyroid nodules in severely obese patients: frequency and risk of malignancy on ultrasonography. *Endocr Res*. 2020; 45(1):9–16. doi:10.1080/07435800.2019.1625056.

52. Deeken-Draisey, A., Yang, G. Y., Gao, J., & Alexiev, B. A. (2018). Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Human pathology*, 82, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.027>.

53. Del Rio, P. D., Montana, C. M., Cozzani, F., Rossini, M., Loderer, T., Dall'Aglio, E., Cataldo, S., Marina, M., & Graziano, C. (2019). *Is there a correlation between thyroiditis and thyroid cancer?* *Endocrine*, 66(3), 538-541. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01935-8>

55. Duran, A. O., Anil, C., Gursoy, A., Nar, A., Inanc, M., Bozkurt, O., & Tutuncu, N. B. (2014). Thyroid volume in patients with glucose metabolism disorders. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(8), 824–827. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003418>.

56. Durante, C., Grani, G., Lamartina, L., Filetti, S., Mandel, S. J., & Cooper, D. S. (2018). The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *Jama*, 319(9), 914-924.

57. Edward B. Stelow, Stacey E. Mills. Biopsy Interpretation. Scribd. Retrieved December 09, 2021 from <https://ru.scribd.com/document/359772910/Biopsy-Interpretation>

58. Eissa, M. S., Abdellateif, M. S., Elesawy, Y. F., Shaarawy, S., & Al-Jarhi, U. M. (2020). Obesity and Waist Circumference are Possible Risk Factors for Thyroid Cancer: Correlation with Different Ultrasonography Criteria. *Cancer management and research*, 12, 6077–6089. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S256268>.
59. Erdoğan, M. F. (n.d.). Thiocyanate overload and thyroid disease. *BioFactors*, 19(3-4), 107-111. doi:10.1002/biof.5520190302
60. Fan, Y., Chen, X., & Li, H. (2020). Clinical value of serum biomarkers CA153, CEA, and white blood cells in predicting sentinel lymph node metastasis of breast cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*, 13(11), 2889–2894.
61. Fedorenko Z., Michailovich Y. Goulak L. Mortality from malignant neoplasms. State of oncological care to the population of Ukraine in 2017-2018. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*. 2019; 20:6.
62. Feng, S., Zhang, Z., Xu, S., Mao, X., Feng, Y., Zhu, Y., & Liu, C. (2017). The Prevalence of Thyroid Nodules and Their Association with Metabolic Syndrome Risk Factors in a Moderate Iodine Intake Area. *Metabolic syndrome and related disorders*, 15(2), 93–97. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0077>.
63. Ferrari, S. M., Fallahi, P., Antonelli, A., & Benvenga, S. (2017). Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Frontiers in endocrinology*, 8, 50. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00050>.
64. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L., Newbold, K., Papotti, M., & Berruti, A. (2019). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(12), 1856-1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
65. Fiore, E., Latrofa, F., & Vitti, P. (2015). Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *European thyroid journal*, 4(1), 26–35. <https://doi.org/10.1159/00037174>.
66. Firke, S. (2021). Simple Tools for Examining and Cleaning Dirty Data [R package janitor version 2.1.0]. <https://CRAN.R-project.org/package=janitor>

67. Fugazzola, L., Stefano, M. D., Censi, S., Repaci, A., Colombo, C., Grimaldi, F., Magri, F., Pagotto, U., Iacobone, M., Persani, L., & Mian, C. (2021). Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: Updated thresholds and safety assessment. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(3), 587-597. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01356-9>
68. Furuya-Kanamori, L., Bell, K., Clark, J., Glasziou, P., & Doi, S. (2016). Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(30), 3672–3679. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.7419>.
69. Fussey, J. M., Beaumont, R. N., Wood, A. R., Vaidya, B., Smith, J., & Tyrrell, J. (2020). Does Obesity Cause Thyroid Cancer? A Mendelian Randomization Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(7), e2398–e2407. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa250>.
70. Gago, T., Caldeira, P., Cunha, A. C., Campelo, P., & Guerreiro, H. (2021). Can we optimize CEA as a response marker in rectal cancer?. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 113(6), 423–428. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7321/2020>.
71. Garg, S., Desai, N. J., Mehta, D., & Vaishnav, M. (2015). To Establish Bethesda System for Diagnosis of Thyroid Nodules on the Basis of Fnac with Histopathological Correlation. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 9(12), EC17–EC21. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14823.6897>.
72. Gerfo, P. L., Colacchio, T., Colacchio, D., & Feind, C. (1978). Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. *Cancer*, 42(1), 164–166. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197807\)42:1<164::aid-cnrcr2820420127>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197807)42:1<164::aid-cnrcr2820420127>3.0.co;2-p).
73. Gharib H. (2018). Does iodine cause thyroid cancer? *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005)*, 14(4), 525–526. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.525>.
74. Gharib, H., Papini, E., Garber, J. R., Duick, D. S., Harrell, R. M., Hegedus, L., Paschke, R., Valcavi, R., & Vitti, P. (2016). American Association of Clinical

Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocrine Practice*, 22 1-60. <https://doi.org/10.4158/ep161208.gl>

75. Giovanella, L., Castellana, M., & Trimboli, P. (2019). Unstimulated high-sensitive thyroglobulin is a powerful prognostic predictor in patients with thyroid cancer. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(1), 130–137. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0654>.

76. Goel, G., Awasthi, P., Khurana, U., Joshi, D., Majumdar, K., & Kapoor. Reproducibility of 'The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology:' A retrospective analysis of 107 patients. *Journal of Cytology*, 35(1), 33. https://doi.org/10.4103/joc.joc_215_16

77. Goldenberg, D. (2012). A comparative study of cell cycle mediator protein expression patterns in anaplastic and papillary thyroid carcinoma. *Cancer Biology & Therapy*. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/cbt.20560>

78. Gómez-Pérez, A. M., Fernández-García, J. C., Iglesias, P., Díez, J. J., Álvarez-Escolá, C., Lecumberri, B., Lucas-Martín, A., Donnay, S., Cabrejas-Gómez, C., Menéndez-Torre, E., Galofré, J. C., & en representación del Área de Conocimiento de Tiroides de la SEEN (2020). Diagnosis and treatment of thyroid nodules in Spain. Results of a national survey. *Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo en España. Resultados de una encuesta nacional. Endocrinología, diabetes y nutrición*, 67(7), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.10.003>.

79. Grani, G., Lamartina, L., Ascoli, V., Bosco, D., Biffoni, M., Giacomelli, L., Maranghi, M., Falcone, R., Ramundo, V., Cantisani, V., Filetti, S., & Durante, C. (2019). Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the 'Right' TIRADS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(1), 95-102. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01674>

80. Gremel, G., Djureinovic, D., Niinivirta, M., Laird, A., Ljungqvist, O., Johannesson, H., Bergman, J., Edqvist, P. H., Navani, S., Khan, N., Patil, T., Sivertsson, Å., Uhlén, M., Harrison, D. J., Ullenhag, G. J., Stewart, G. D., & Pontén, F. (2017). A systematic search strategy identifies cubilin as independent prognostic marker for renal cell carcinoma. *BMC cancer*, 17(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-3030-6>.
81. Guan, H., Ji, M., Bao, R., Yu, H., Wang, Y., Hou, P., Zhang, Y., Shan, Z., Teng, W., & Xing, M. (2009). Association of High Iodine Intake with the T1799A BRAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(5), 1612-1617. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2390>
82. Guilmette, J., & Nosé, V. (2018). Hereditary and familial thyroid tumours. *Histopathology*, 72(1), 70–81. <https://doi.org/10.1111/his.13373>.
83. Gut, P., Czarnywojtek, A., Fischbach, J., Bączyk, M., Ziemnicka, K., Wrotkowska, E., Gryczyńska, M., & Ruchała, M. (n.d.). Chromogranin A unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Archives of Medical Science*, 1 1-9. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.57577>
84. Gweon, H. M., Kim, J. A., Youk, J. H., Hong, S. W., Lim, B. J., Yoon, S. O., Park, Y. M., & Son, E. J. (2016). Can galectin-3 be a useful marker for conventional papillary thyroid microcarcinoma?. *Diagnostic cytopathology*, 44(2), 103–107. <https://doi.org/10.1002/dc.23408>.
85. Ha, E. J., Moon, W. J., Na, D. G., Lee, Y. H., Choi, N., Kim, S. J., & Kim, J. K. (2016). A Multicenter Prospective Validation Study for the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System in Patients with Thyroid Nodules. *Korean journal of radiology*, 17(5), 811–821. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.5.811>.
86. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association

Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* : official journal of the American Thyroid Association, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.

87. Haymart, M. R., Miller, D. C., & Hawley, S. T. (2017). Active Surveillance for Low-Risk Cancers - A Viable Solution to Overtreatment?. *The New England journal of medicine*, 377(3), 203–206. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1703787>.

88. Hegedüs L. (2004). Clinical practice. The thyroid nodule. *The New England journal of medicine*, 351(17), 1764–1771. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp031436>.

89. Hoang, J. K., Middleton, W. D., Farjat, A. E., Teefey, S. A., Abinanti, N., Boschini, F. J., Bronner, A. J., Dahiya, N., Hertzberg, B. S., Newman, J. R., Scanga, D., Vogler, R. C., & Tessler, F. N. (2018). Interobserver Variability of Sonographic Features Used in the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *AJR. American journal of roentgenology*, 211(1), 162–167. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19192>.

90. Hong, M. J., Na, D. G., Kim, S. J., & Kim, D. S. (2018). Role of core needle biopsy as a first-line diagnostic tool for thyroid nodules: a retrospective cohort study. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*, 37(3), 244–253. <https://doi.org/10.14366/usg.17041>.

91. Hu, T., Meng, Z., Zhang, G., Jia, Q., Tan, J., Zheng, W., Wang, R., Li, X., Liu, N., Zhou, P., & Upadhyaya, A. (2016). Influence of the first radioactive iodine ablation on peripheral complete blood count in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine*, 95(35), e4451. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004451>

92. Huang, H., Rusiecki, J., Zhao, N., Chen, Y., Ma, S., Yu, H., Ward, M. H., Udelsman, R., & Zhang, Y. (2017). Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 26(8), 1209–1218. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0845>.

93. Ijaz, S. H., Jamal, S. M., & Qayyum, R. (2018). Relationship Between Thyroid Hormone Levels and Mean Platelet Count and Volume: Quantitative Assessment. *Cureus*, 10(10), e3421. <https://doi.org/10.7759/cureus.3421>.
94. Indrasena B. S. (2017). Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World journal of biological chemistry*, 8(1), 81–85. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v8.i1.81>.
95. Iwata, A. J., Bhan, A., Lahiri, S., Williams, A. M., Burmeister, C., Chang, S. S., & Singer, M. C. (2018). Incidental thyroid nodules: rsc/ethnicity disparities and outcomes. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 24(11), 941–947. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0173>.
96. Jancic, S. A., & Stosic, B. Z. (2014). Cadmium effects on the thyroid gland. *Vitamins and hormones*, 94, 391–425. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800095-3.00014-6>.
97. Jegerlehner, S., Bulliard, J. L., Aujesky, D., Rodondi, N., Germann, S., Konzelmann, I., Chiolero, A., & NICER Working Group (2017). Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PloS one*, 12(6), e0179387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179387>.
98. Joseph, K. R., Edirimanne, S., & Eslick, G. D. (2019). Thyroidectomy for thyroid cancer in the elderly: A meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 45(3), 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.055>.
99. Kakudo, K., Kameyama, K., Miyauchi, A., & Nakamura, H. (2014). Introducing the reporting system for thyroid fine-needle aspiration cytology according to the new guidelines of the Japan Thyroid Association. *Endocrine journal*, 61(6), 539–552. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0494>.
100. Kauffmann, R. M., Hamner, J. B., Ituarte, P., & Yim, J. H. (2018). Age greater than 60 years portends a worse prognosis in patients with papillary thyroid cancer: should

there be three age categories for staging. *BMC cancer*, 18(1), 316. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4181-4>.

101. Khan, M. A., Malik, N., Khan, K. H., & Shahzad, M. F. (2017). Association of Preoperative Serum Thyroid-stimulating Hormone Levels with Thyroid Cancer in Patients with Nodular Thyroid Disease. *World journal of nuclear medicine*, 16(3), 202–205. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.207277>.

102. Kim, D. W., Rho, M. H., & Kim, K. N. (2009). Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: is it necessary to use local anesthesia for the application of one needle puncture?. *Korean journal of radiology*, 10(5), 441–446. <https://doi.org/10.3348/kjr.2009.10.5.441>.

103. Kim, H. J., Kim, N. K., Choi, J. H., Sohn, S. Y., Kim, S. W., Jin, S. M., Jang, H. W., Suh, S., Min, Y. K., Chung, J. H., & Kim, S. W. (2013). Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer. *Clinical endocrinology*, 78(1), 134–140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04506.x>.

104. Kim, H. K., Yoon, J. H., Cho, J. S., Kwon, S. Y., Yoo, S. W., & Kang, H. C. (2020). The clinical meaning of pre- and post-ablation thyroglobulin levels at first radioiodine therapy in patients with papillary thyroid cancer. *The Korean journal of internal medicine*, 35(5), 1164–1172. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.173>.

105. Kim, H., Park, S. Y., Choe, J. H., Kim, J. S., Hahn, S. Y., Kim, S. W., Chung, J. H., Jung, J., & Kim, T. H. (2020). Preoperative Serum Thyroglobulin and Its Correlation with the Burden and Extent of Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers*, 12(3), 625. <https://doi.org/10.3390/cancers12030625>.

106. Kim, K. N., Hwang, Y., Kim, K., Lee, K. E., Park, Y. J., Choi, J. Y., Park, D. J., Cho, B., Kang, D., & Park, S. K. (2019). Active and Passive Smoking, BRAFV600E Mutation Status, and the Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Large-Scale Case-Control and Case-Only Study. *Cancer research and treatment*, 51(4), 1392–1399. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.612>.

107. Kim, W. G., & Cheng, S. Y. (2018). Mechanisms Linking Obesity and Thyroid Cancer Development and Progression in Mouse Models. *Hormones & cancer*, 9(2), 108–116. <https://doi.org/10.1007/s12672-017-0320-7>.
108. Kir, S., Aydin, Y., & Coskun, H. (2018). Relationship between metabolic syndrome and nodular thyroid diseases. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 78(1-2), 6–10. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1402363>.
109. Kitahara, C. M., Platz, E. A., Freeman, L. E., Hsing, A. W., Linet, M. S., Park, Y., Schairer, C., Schatzkin, A., Shikany, J. M., & Berrington de González, A. (2011). Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 20(3), 464–472. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1220>.
110. Knezevic, J., Starchl, C., Tmava Berisha, A., & Amrein, K. (2020). Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*, 12(6), 1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>.
111. Konishi, T., Shimada, Y., Hsu, M., Tufts, L., Jimenez-Rodriguez, R., Cercek, A., Yaeger, R., Saltz, L., Smith, J. J., Nash, G. M., Guillem, J. G., Paty, P. B., Garcia-Aguilar, J., Gonen, M., & Weiser, M. R. (2018). Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA oncology*, 4(3), 309–315. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4420>.
112. Korkusuz, H. (2015). Percutaneous microwave ablation of thyroid nodules: Effects on thyroid function and antibodies. *International Journal of Hyperthermia*. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2015.1032371>
113. Kust, D., Staničić, J., & Mateša, N. (2018). Bethesda thyroid categories and family history of thyroid disease. *Clinical endocrinology*, 88(3), 468–472. <https://doi.org/10.1111/cen.13538>.

114. Kwon, H., Han, K.D. & Park, C.Y. Weight change is significantly associated with risk of thyroid cancer: A nationwide population-based cohort study. *Sci Rep* 9, 1546 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38203-0>.
115. Larouche, V., Akirov, A., Thomas, C. M., Krzyzanowska, M. K., & Ezzat, S. (2019). A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 26(6), 389–394. <https://doi.org/10.3747/co.26.5553>.
116. Lee, J. H., Chai, Y. J., & Yi, K. H. (2021). Effect of Cigarette Smoking on Thyroid Cancer: Meta-Analysis. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 36(3), 590–598. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.954>.
117. Lee, J. H., Hwang, Y., Song, R. Y., Yi, J. W., Yu, H. W., Kim, S. J., Chai, Y. J., Choi, J. Y., Lee, K. E., & Park, S. K. (2017). Relationship between iodine levels and papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head & neck*, 39(8), 1711–1718. <https://doi.org/10.1002/hed.24797>.
118. Lee, J. H., Song, R. Y., Yi, J. W., Yu, H. W., Kwon, H., Kim, S. J., Chai, Y. J., Choi, J. Y., Moon, J. H., Lee, K. E., Park, Y. J., & Park, S. K. (2018). Case-Control Study of Papillary Thyroid Carcinoma on Urinary and Dietary Iodine Status in South Korea. *World journal of surgery*, 42(5), 1424–1431. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4287-x>.
119. Lee, K., Anastasopoulou, C., Chandran, C., & Cassaro, S. (2021). Thyroid Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459299/>
120. Lee, Y. M., & Lee, J. B. (2013). Prognostic value of epidermal growth factor receptor, p53 and galectin-3 expression in papillary thyroid carcinoma. *The Journal of international medical research*, 41(3), 825–834. <https://doi.org/10.1177/0300060513477312>.
121. Lim, H., Devesa, S. S., Sosa, J. A., Check, D., & Kitahara, C. M. (2017). Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*, 317(13), 1338–1348. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2719>.

122. Liu, C., Chen, T., Zeng, W., Wang, S., Xiong, Y., Liu, Z., & Huang, T. (2017). Reevaluating the prognostic significance of male gender for papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: a SEER database analysis. *Scientific reports*, 7(1), 11412. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11788-8>.
123. Liu, J. F., Ba, L., Lv, H., Lv, D., Du, J. T., Jing, X. M., Yang, N. J., Wang, S. X., Li, C., & Li, X. X. (2016). Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Scientific reports*, 6, 38551. <https://doi.org/10.1038/srep38551>.
124. Liu, J., Xu, T., Ma, L., & Chang, W. (2021). Signal Pathway of Estrogen and Estrogen Receptor in the Development of Thyroid Cancer. *Frontiers in oncology*, 11, 593479. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593479>.
125. Liu, X., Huang, Z., He, X., Zheng, X., Jia, Q., Tan, J., Fan, Y., Lou, C., & Meng, Z. (2020). Blood prognostic predictors of treatment response for patients with papillary thyroid cancer. *Bioscience reports*, 40(10), BSR20202544. <https://doi.org/10.1042/BSR20202544>.
126. Liu, Y., Su, L., & Xiao, H. (2017). Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *International journal of endocrinology*, 2017, 5308635. <https://doi.org/10.1155/2017/5308635>.
127. Liu, Z., Li, X., Shi, L., Maimaiti, Y., Chen, T., Li, Z., Wang, S., Xiong, Y., Guo, H., He, W., Liu, C., Nie, X., Zeng, W., & Huang, T. (2014). Cytokeratin 19, thyroperoxidase, HBME-1 and galectin-3 in evaluation of aggressive behavior of papillary thyroid carcinoma. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(8), 2304–2308.
128. López-Ratón, M., Rodríguez-Álvarez, M. X., Suárez, C. C., & Sampedro, F. G. (n.d.). OptimalCutpoints: AnRPackage for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *Journal of Statistical Software*, 61(8). <https://doi.org/10.18637/jss.v061.i08>

129. Loss of nuclear localization of thyroid transcription factor 1 and adverse outcomes in papillary thyroid cancer. (2019). *Human Pathology*, 91, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.06.002>.

130. Machała, E., Sopiński, J., Iavorska, I., & Kołomecki, K. (2018). Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland with Histopathological Results. *Polski przegląd chirurgiczny*, 90(6), 1–5. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.4712>.

131. Maia, F. F., Matos, P. S., Pavin, E. J., & Zantut-Wittmann, D. E. (2015). Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology. *Clinical endocrinology*, 82(3), 439–444. <https://doi.org/10.1111/cen.12525>.

132. Mais, D. D., Crothers, B. A., Davey, D. D., Natale, K. E., Nayar, R., Souers, R. J., Blond, B. J., Hackman, S., & Tworek, J. A. (2019). Trends in Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology Practices: Results from a College of American Pathologists 2016 Practice Survey. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 143(11), 1364–1372. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0429-CPA>.

133. Marcello, M. A., Malandrino, P., Almeida, J. F., Martins, M. B., Cunha, L. L., Bufalo, N. E., Pellegriti, G., & Ward, L. S. (2014). The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocrine-related cancer*, 21(5), T235–T254. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0131>.

134. Martins, L., Matsuo, S. E., Ebina, K. N., Kulcsar, M. A. V., Friguglietti, C. U., & Kimura, E. T. (2002). Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(10), 4806-4810.

135. Matesa-Anić, D., Moslavac, S., Matesa, N., Cupić, H., & Kusić, Z. (2012). Intensity and distribution of immunohistochemical expression of galectin-3 in thyroid neoplasms. *Acta Clinica Croatica*, 51(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23115948/>.

136. Matrone, A., Ferrari, F., Santini, F., & Elisei, R. (2020). Obesity as a risk factor for thyroid cancer. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 27(5), 358–363. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000556>.
137. Mauri, G., Gitto, S., Cantisani, V., Vallone, G., Schiavone, C., Papini, E., & Sconfienza, L. M. (2020). Use of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) in clinical practice: an Italian survey. *Endocrine*, 68(2), 329-335.
138. McLeod, D. S., Cooper, D. S., Ladenson, P. W., Ain, K. B., Brierley, J. D., Fein, H. G., Haugen, B. R., Jonklaas, J., Magner, J., Ross, D. S., Skarulis, M. C., Steward, D. L., Maxon, H. R., Sherman, S. I., & The National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group (2014). Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(1), 35–42. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0062>.
139. Mendes, G. F., Garcia, M. R., Falsarella, P. M., Rahal, A., Cavalcante Junior, F. A., Nery, D. R., & Garcia, R. G. (2018). Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodule smaller than 1.0 cm: accuracy of TIRADS classification system in more than 1000 nodules. *The British journal of radiology*, 91(1083), 20170642. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170642>.
140. Mu, N., Juhlin, C.C., Tani, E. et al. High Ki-67 index in fine needle aspiration cytology of follicular thyroid tumors is associated with increased risk of carcinoma. *Endocrine* 61, 293–302 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1627-z>.
141. Mughal, B. B., & Demeneix, B. A. (2017). Endocrine disruptors: Flame retardants and increased risk of thyroid cancer. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(11), 627–628. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.123/>.
142. Murphy, D. C., Johnson, S. J., & Aspinall, S. (2020). Calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: the 'triple-negative' phenotype. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 102(3), e63–e66. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0153>.

143. Nardi, F., Basolo, F., Crescenzi, A., Fadda, G., Frasoldati, A., Orlandi, F., Palombini, L., Papini, E., Zini, M., Pontecorvi, A., & Vitti, P. (2014). Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *Journal of endocrinological investigation*, 37(6), 593–599. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0062-0>
144. National Cancer Institute: program of surveillance, epidemiology and end results. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (accessed April 25, 2017).
145. Nechifor-Boilă, A., Cătană, R., Loghin, A., Radu TG, Borda, A (n.d.). Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, 55(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24715165/>.
146. Nettore, I. C., Colao, A., & Macchia, P. E. (2018). Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1735. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081735>.
147. Niederle, M. B., Scheuba, C., Gessl, A., Li, S., Koperek, O., Bieglmayer, C., Riss, P., Selberherr, A., & Niederle, B. (2018). Calcium-stimulated calcitonin - The “new standard” in the diagnosis of thyroid C-cell disease — clinically relevant gender-specific cut-off levels for an “old test”. *Biochemia medica*, 28(3), 030710. <https://doi.org/10.11613/BM.2018.030710>.
148. Nikiforov, Y. E., Seethala, R. R., Tallini, G., Baloch, Z. W., Basolo, F., Thompson, L. D. R., Barletta, J. A., Wenig, B. M., Abir Al Ghuzlan., Kakudo, K., Giordano, T. J., Alves, V. A., Khanafshar, E., Asa, S. L., El-Naggar, A. K., Gooding, W. E., Hodak, S. P., Ricardo V. Lloyd., Maytal, G., ... Ghossein, R. A. (2016). Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncology*, 2(8), 1023. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0386>

149. Nonaka, D., Tang, Y., Chiriboga, L. et al. Diagnostic utility of thyroid transcription factors Pax8 and TTF-2 (FoxE1) in thyroid epithelial neoplasms. *Mod Pathol* 21, 192–200 (2008). <https://doi.org/10.1038/modpathol.3801002>.
150. Olson, E., Wintheiser, G., Wolfe, K. M., Droessler, J., & Silberstein, P. T. (2019). Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus*, 11(2), e4127. <https://doi.org/10.7759/cureus.4127>.
151. Pappa, T., & Alevizaki, M. (2014). Obesity and Thyroid Cancer: A Clinical Update. *Thyroid*, 24(2), 190-199. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0232>
152. Park, H., Park, J., Choi, M. S., Kim, J., Kim, H., Shin, J. H., Kim, J. H., Kim, J. S., Kim, S. W., Chung, J. H., & Kim, T. H. (2020). Preoperative Serum Calcitonin and Its Correlation with Extent of Lymph Node Metastasis in Medullary Thyroid Carcinoma. *Cancers*, 12(10), 2894. <https://doi.org/10.3390/cancers12102894>.
153. Paschke, R., Cantara, S., Crescenzi, A., Jarzab, B., Musholt, T. J., & Sobrinho Simoes, M. (2017). European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *European thyroid journal*, 6(3), 115–129. <https://doi.org/10.1159/000468519>.
154. Paschke, R., Hegedüs, L., Alexander, E., Valcavi, R., Papini, E., & Gharib, H. (2011). Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nature reviews. Endocrinology*, 7(6), 354–361. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.1>.
155. Paunovic, I., Isic, T., Havelka, M., Tatic, S., Cvejic, D., & Savin, S. (2012). Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK19 and HBME-1 in differential diagnosis of thyroid tumors. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 120(5), 368–379. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02842.x>.
156. Pearce, E. N., & Caldwell, K. L. (2016). Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(suppl_3), 898S-901S. doi:10.3945/ajcn.115.110395

157. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., & Vigneri, R. (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology*, 2013, 965212. <https://doi.org/10.1155/2013/965212>.
158. Perrier, N. D., Brierley, J. D., & Tuttle, R. M. (2018). Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer, eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 55–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21439>.
159. Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard Ba, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., Williams, G. R., & British Thyroid Association (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*, 81 Suppl 1, 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>.
160. Persani L. (2012). Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(9), 3068–3078. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1616>.
161. Pitman, M. B., Abele, J., Ali, S. Z., Duick, D., Elsheikh, T. M., Jeffrey, R. B., Powers, C. N., Randolph, G., Renshaw, A., & Scoutt, L. (2008). Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*, 36(6), 407–424. <https://doi.org/10.1002/dc.20829>.
162. Poller, D. N., Bongiovanni, M., & Trimboli, P. (2020). Risk of malignancy in the various categories of the UK Royal College of Pathologists Thy terminology for thyroid FNA cytology: A systematic review and meta-analysis. *Cancer cytopathology*, 128(1), 36–42. <https://doi.org/10.1002/cncy.22201>.
163. Popoveniuc, G., & Jonklaas, J. (2012). Thyroid nodules. *The Medical clinics of North America*, 96(2), 329–349. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.002>.

164. Pusztaszeri, M., Rossi, E. D., Auger, M., Baloch, Z., Bishop, J., Bongiovanni, M., Chandra, A., Cochand-Priollet, B., Fadda, G., Hirokawa, M., Hong, S., Kakudo, K., Krane, J. F., Nayar, R., Parangi, S., Schmitt, F., & Faquin, W. C. (2016). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. *Acta cytologica*, 60(5), 399–405. <https://doi.org/10.1159/000451020>.
165. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
166. Răcățăianu, N., Leach, N., Bondor, C. I., Mârza, S., Moga, D., Valea, A., & Ghervan, C. (2017). Thyroid disorders in obese patients. Does insulin resistance make a difference? *Archives of endocrinology and metabolism*, 61(6), 575–583. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000306>.
167. Rahbari, R., Zhang, L., & Kebebew, E. (2010). Thyroid cancer gender disparity. *Future oncology (London, England)*, 6(11), 1771–1779. <https://doi.org/10.2217/fon.10.127>.
168. Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*, 74(11), 2913–2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>.
169. Rahman, S. T., Pandeya, N., Neale, R. E., McLeod, D., Baade, P. D., Youl, P. H., Allison, R., Leonard, S., & Jordan, S. J. (2021). Tobacco smoking and risk of thyroid cancer according to BRAFV600E mutational subtypes. *Clinical endocrinology*, 95(6), 891–900. <https://doi.org/10.1111/cen.14545>.
170. Ramundo, V., Sponziello, M., Falcone, R., Verrienti, A., Filetti, S., Durante, C., & Grani, G. (2020). Low-risk papillary thyroid microcarcinoma: Optimal management toward a more conservative approach. *Journal of surgical oncology*, 121(6), 958-963.

171. Raouf, S. M. A., & Ibrahim, T. R. (2014). Immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 in the differential diagnosis of follicular-derived thyroid nodules. *Pathology - Research and Practice*, 210(12), 971-978. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.06.010>

172. Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J., & Müller, M. (2011). PROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>

173. Roman, B. R., Morris, L. G., & Davies, L. (2017). The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 24(5), 332–336. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000035>.

174. Romano, C., Martorana, F., Pennisi, M. S., Stella, S., Massimino, M., Tirrò, E., Vitale, S. R., Di Gregorio, S., Puma, A., Tomarchio, C., & Manzella, L. (2021). Opportunities and Challenges of Liquid Biopsy in Thyroid Cancer. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7707. <https://doi.org/10.3390/ijms22147707>.

175. Rossi, E. D., Adeniran, A. J., & Faquin, W. C. (2019). Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surgical pathology clinics*, 12(4), 865–881. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.001>.

176. Rotondi, M., Castagna, M. G., Cappelli, C., Ciuoli, C., Coperchini, F., Chiofalo, F., Maino, F., Palmitesta, P., Chiovato, L., & Pacini, F. (2016). Obesity Does Not Modify the Risk of Differentiated Thyroid Cancer in a Cytological Series of Thyroid Nodules. *European thyroid journal*, 5(2), 125–131. <https://doi.org/10.1159/000445054>.

177. Rui, Z., Wu, R., Zheng, W., Wang, X., Meng, Z., & Tan, J. (2021). Effect of ¹³¹I Therapy on Complete Blood Count in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 27, e929590. <https://doi.org/10.12659/MSM.929590>.

178. Rumiantsev, P. O., Slashchuk, K. Y., Sergey V. Korenev., Goncharov, A. G., Beltsevich, D. G., & Chukhacheva, O. S. (2020). Interdisciplinary data bank in

oncoendocrinology. Medullary thyroid cancer and type 2 multiple endocrine neoplasia syndromes. *Endocrine Surgery*, 13(3), 105-117. <https://doi.org/10.14341/serg11270>

179. Rusinek, D., Chmielik, E., Krajewska, J., Jarzab, M., Oczko-Wojciechowska, M., Czarniecka, A., & Jarzab, B. (2017). Current Advances in Thyroid Cancer Management. Are We Ready for the Epidemic Rise of Diagnoses?. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1817. <https://doi.org/10.3390/ijms18081817>.

180. Russ G, Bonnema S, J, Erdogan M, F, Durante C, Ngu R, Leenhardt L: European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 225-237. doi: 10.1159/000478927.

181. Sahli, Z. T., Canner, J. K., Zeiger, M. A., & Mathur, A. (2021). Association between age and disease specific mortality in medullary thyroid cancer. *American journal of surgery*, 221(2), 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.025>.

182. Salajegheh, A., Dolan-Evans, E., Sullivan, E., Irani, S., Rahman, M. A., Vosgha, H., Gopalan, V., Smith, R. A., & Lam, A. K. (2014). The expression profiles of the galectin gene family in primary and metastatic papillary thyroid carcinoma with particular emphasis on galectin-1 and galectin-3 expression. *Experimental and molecular pathology*, 96(2), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.02.003>.

183. Sasson, M., Kay-Rivest, E., Shoukrun, R., Florea, A., Hier, M., Forest, V., Tamilia, M., & Payne, R. J. (2017). The T4/T3 quotient as a risk factor for differentiated thyroid cancer: A case control study. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 46(1). <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0208-0>

184. Sawka, A. M., Gagliardi, A. R., Haymart, M. R., Sturgeon, C., Bernet, V., Hoff, K., Angelos, P., Brito, J. P., Haugen, B. R., Kim, B., Kopp, P. A., Mandel, S. J., Ross, D. S., Samuels, M., Sarne, D., Sinclair, C., & Jonklaas, J. (2020). A Survey of American Thyroid Association Members Regarding the 2015 Adult Thyroid Nodule and Differentiated Thyroid Cancer Clinical Practice Guidelines. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 30(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0486>.

185. Schmid, D., Ricci, C., Behrens, G., & Leitzmann, M. F. (2015). Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(12), 1042–1054. <https://doi.org/10.1111/obr.12321>.
186. Sciacca, L., Vigneri, R., Tumminia, A., Frasca, F., Squatrito, S., Frittitta, L., & Vigneri, P. (2013). Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(9), 808-815. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.05.006>.
187. Seib, C. D., & Sosa, J. A. (2019). Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(1), 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>.
188. Sencar, M. E., Hepsen, S., Çalapkulu, M., Bostan, H., Sakiz, D., Ozturk Unsal, I., Duger, H., Kizilgul, M., Ucan, B., Taskin Turkmenoglu, T., Ozbek, M., & Cakal, E. (2021). The value of routine measurement of serum calcitonin on insufficient, indeterminate, and suspicious thyroid nodule cytology. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 10.17305/bjbms.2021.5756. Advance online publication. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.5756>.
189. Shin, J. H., Baek, J. H., Chung, J., Ha, E. J., Kim, J. H., Lee, Y. H., Lim, H. K., Moon, W. J., Na, D. G., Park, J. S., Choi, Y. J., Hahn, S. Y., Jeon, S. J., Jung, S. L., Kim, D. W., Kim, E. K., Kwak, J. Y., Lee, C. Y., Lee, H. J., Lee, J. H., ... Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology (2016). Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean journal of radiology*, 17(3), 370–395. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370>.
190. Shin, T., Hoang, T. D., Chi, S. W., Mai, V. Q., & Shakir, M. K. (n.d.). Metastatic Moderately Differentiated Neuroendocrine Carcinoma Of The Larynx

Mimicking Medullary Thyroid Cancer. *AACE Clinical Case Reports*, 3(3), e275-e277. <https://doi.org/10.4158/ep161647.cr>

191. Shvero, J., Gal, R., Avidor, I., Hadar, T., & Kessler, E. (1988). Anaplastic thyroid carcinoma. A clinical, histologic, and immunohistochemical study. *Cancer*, 62(2), 319–325. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880715\)62:2<319::aid-cncr2820620216>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880715)62:2<319::aid-cncr2820620216>3.0.co;2-t).

192. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.

193. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.2155>.

194. Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T (2005). “ROCR: visualizing classifier performance in R.” *_Bioinformatics_*, *21*(20), 7881. <URL: <http://rocr.bioinf.mpi-sb.mpg.de>>.

195. Singaporewalla, R. M., Hwee, J., Lang, T. U., & Desai, V. (2017). Clinico-pathological Correlation of Thyroid Nodule Ultrasound and Cytology Using the TIRADS and Bethesda Classifications. *World journal of surgery*, 41(7), 1807–1811. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3919-5>.

196. Słowińska-Klencka, D., Wysocka-Konieczna, K., Klencki, M., & Popowicz, B. (2020). Diagnostic Value of Six Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) in Cytologically Equivocal Thyroid Nodules. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2281. <https://doi.org/10.3390/jcm9072281>

197. Son, H. M., Kim, J. H., Kim, S. C., Yoo, R. E., Bae, J. M., Seo, H., & Na, D. G. (2020); Distribution and malignancy risk of six categories of the pathology reporting system for thyroid core-needle biopsy in 1, 216 consecutive thyroid nodules. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*, 39(2), 159–165. <https://doi.org/10.14366/usg.19056>.

198. Song, E., Oh, H. S., Jeon, M. J., Chung, K. W., Hong, S. J., Ryu, J. S., Baek, J. H., Lee, J. H., Kim, W. G., Kim, W. B., Shong, Y. K., & Kim, T. Y. (2019). The value

of preoperative antithyroidperoxidase antibody as a novel predictor of recurrence in papillary thyroid carcinoma. *International journal of cancer*, 144(6), 1414–1420. <https://doi.org/10.1002/ijc.31944>.

199. Starker, L. F., Prieto, P. A., Liles, J. S., Tran Cao, H. S., Grubbs, E. G., Lee, J. E., Perrier, N. D., & Graham, P. H. (2016). Endocrine incidentalomas. *Current problems in surgery*, 53(5), 219–246. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2016.04.001>.

200. Steurer, S., Schneider, J., Büscheck, F., Luebke, A. M., Kluth, M., Hube-Magg, C., Hinsch, A., Höflmayer, D., Weidemann, S., Fraune, C., Möller, K., Menz, A., Bernreuther, C., Lebok, P., Sauter, G., Simon, R., Jacobsen, F., Uhlig, R., Wilczak, W., Minner, S., ... Clauditz, T. S. (2021). Immunohistochemically detectable thyroglobulin expression in extrathyroidal cancer is 100% specific for thyroidal tumor origin. *Annals of diagnostic pathology*, 54, 151793. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151793>.

201. Su, A., Zhao, W., Wu, W., Wei, T., Ruan, M., Li, Z., & Zhu, J. (2020). The association of preoperative thyroid-stimulating hormone level and the risk of differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *American journal of surgery*, 220(3), 634–641. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.01.009>.

202. Sumana, B. S., Shashidhar, S., & Shivarudrappa, A. S. (2015). Galectin-3 Immunohistochemical Expression in Thyroid Neoplasms. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(11), EC07–EC11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/16277.6760>.

203. Sun, Y., Dai, W., Liang, Y., & Xia, N. (2020). Impact of Age on the Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Archives of Iranian medicine*, 23(3), 169–174.

204. Szczepanek-Parulska, E., Hernik, A., & Ruchała, M. (2017). Anemia in thyroid diseases. *Polish Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.20452/pamw.3985>

205. Tan, H., Li, Z., Li, N., Qian, J., Fan, F., Zhong, H., Feng, J., Xu, H., & Li, Z. (2019). Thyroid imaging reporting and data system combined with Bethesda

classification in qualitative thyroid nodule diagnosis. *Medicine*, 98(50), e18320. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018320>

206. Tang, W., Huang, C., Tang, C., Xu, J., & Wang, H. (2016). Galectin-3 may serve as a potential marker for diagnosis and prognosis in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, 9, 455–460. <https://doi.org/10.2147/OTT.S94514>.

207. Tang, Y., Yan, T., Wang, G., Chen, Y., Zhu, Y., Jiang, Z., Yang, M., Li, C., Li, Z., Yu, P., Wang, S., Zhu, N., Ren, Q., & Ni, C. (2017). Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of endocrinology*, 2017, 1617458. <https://doi.org/10.1155/2017/1617458>.

208. Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., Hoang, J. K., Berland, L. L., Teefey, S. A., Cronan, J. J., Beland, M. D., Desser, T. S., Frates, M. C., Hammers, L. W., Hamper, U. M., Langer, J. E., Reading, C. C., Scoutt, L. M., & Stavros, A. T. (2017); ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology: JACR*, 14(5), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.

209. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Definitions, criteria, and explanatory notes. (2018). Springer.

210. Thienpont, L. M., Van Uytvanghe, K., Van Houcke, S., Das, B., Faix, J. D., MacKenzie, F., Quinn, F. A., Rottmann, M., Van den Bruel, A., & IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT) (2014). A Progress Report of the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests. *European thyroid journal*, 3(2), 109–116. <https://doi.org/10.1159/000358270>.

211. Thomas G. (2018). Radiation and thyroid cancer-an overview. *Radiation protection dosimetry*, 182(1), 53–57. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncy146>.

212. Tomita T. (2020). Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 20(3), 336–346. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2020.4632>.

213. Tomita T. (2021). Significance of chromogranin A and synaptophysin in medullary thyroid carcinoma. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 21(5), 535–541. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2020.5407>.
214. Trésallet, C., Seman, M., Tissier, F., Buffet, C., Lupinacci, R. M., Vuarnesson, H., Leenhardt, L., & Menegaux, F. (2014). The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery*, 156(5), 1145–1152. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.04.020>.
215. Trimboli, P., Crescenzi, A., Castellana, M., Giorgino, F., Giovanella, L., & Bongiovanni, M. (2019). Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology: the risk of malignancy between indeterminate lesions at low or high risk. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 63(3), 430–438. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1825-8>.
216. Trimboli, P., Deandrea, M., Mormile, A., Ceriani, L., Garino, F., Limone, P. P., & Giovanella, L. (2018). American Thyroid Association ultrasound system for the initial assessment of thyroid nodules: Use in stratifying the risk of malignancy of indeterminate lesions. *Head & neck*, 40(4), 722–727. <https://doi.org/10.1002/hed.25038>.
217. Trimboli, P., Lauretta, R., Barnabei, A., Valabrega, S., Romanelli, F., Giovanella, L., & Appetecchia, M. (2018). Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma. *The International journal of biological markers*, 33(2), 156–160. <https://doi.org/10.1177/1724600817747518>.
218. Trimboli, P., Ngu, R., Royer, B., Giovanella, L., Bigorgne, C., Simo, R., Carroll, P., & Russ, G. (2019). A multicentre validation study for the EU-TIRADS using histological diagnosis as a gold standard. *Clinical endocrinology*, 91(2), 340–347. <https://doi.org/10.1111/cen.13997>.
219. Trimboli, P., Treglia, G., Condorelli, E., Romanelli, F., Crescenzi, A., Bongiovanni, M., & Giovanella, L. (2016). BRAF-mutated carcinomas among thyroid nodules with prior indeterminate FNA report: a systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 84(3), 315–320. <https://doi.org/10.1111/cen.12806>.

220. Trimboli, P., Virili, C., Romanelli, F., Crescenzi, A., & Giovanella, L. (2017). Galectin-3 Performance in Histologic a Cytologic Assessment of Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1756. <https://doi.org/10.3390/ijms18081756>.
221. Tsatsoulis A. (2018). The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *Journal of clinical medicine*, 7(3), 37. <https://doi.org/10.3390/jcm7030037>.
222. Turkdogan, S., Forest, V. I., Hier, M. P., Tamilia, M., Florea, A., & Payne, R. J. (2018). Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer. *Journal of otolaryngology — head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 47(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0303-x>.
223. Ulisse, S., Bosco, D., Nardi, F., Nesca, A., D'Armiento, E., Guglielmino, V., De Vito, C., Sorrenti, S., Pironi, D., Tartaglia, F., Arcieri, S., Catania, A., Monti, M., Filippini, A., & Ascoli, V. (2017). Thyroid Imaging Reporting and Data System Score Combined with the New Italian Classification for Thyroid Cytology Improves the Clinical Management of Indeterminate Nodules. *International journal of endocrinology*, 2017, 9692304. <https://doi.org/10.1155/2017/9692304>.
224. Unluhizarci, K., Akgun, H., Oz, B., Karaca, Z., Tanriverdi, F., & Kelestimur, F. (2017). Patients with papillary thyroid carcinoma, associated with high stimulated serum calcitonin levels. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*, 2017, 17-0085. <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0085>.
225. Viana, A., Gonçalves Filho, J., Francisco, A., Pinto, C., & Kowalski, L. P. (2020). Ki-67 and CK-19 are predictors of locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 40(3), 190–197 <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0311>.

226. Vigneri, R., Malandrino, P., & Vigneri, P. (2015). The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing?. *Current opinion in oncology*, 27(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000148>.

227. Vigneri, R., Malandrino, P., Gianì, F., Russo, M., & Vigneri, P. (2017). Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer. *Molecular and cellular endocrinology*, 457, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.027>.

228. Wang, K., Yang, Y., Wu, Y., Chen, J., Zhang, D., Mao, X., Wu, X., Long, X., & Liu, C. (2015). The association between insulin resistance and vascularization of thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(1), 184–192. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2723>.

229. Wang, Y. H., Yang, Q. C., Lin, Y., Xue, L., Chen, M. H., & Chen, J. (2014). Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Medicine*, 93(27), e247. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000247>.

230. Wiersinga W. M. (2013). Smoking and thyroid. *Clinical endocrinology*, 79(2), 145–151. <https://doi.org/10.1111/cen.12222>

231. Wiltshire, J. J., Drake, T. M., Uttley, L., & Balasubramanian, S. P. (2016). Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(11), 1541–1552. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0100>

232. Witt, R.L., Ferris, R.L., Pribitkin, E.A., Sherman, S.I., Steward, D.L. and Nikiforov, Y.E. (2013), Diagnosis and management of differentiated thyroid cancer using molecular biology. *The Laryngoscope*, 123: 1059-1064. <https://doi.org/10.1002/lary.23838>.

233. Wood D. E. (2015). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening. *Thoracic surgery clinics*, 25(2), 185–197. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2014.12.003>

234. Xin, Y., Guan, D., Meng, K., Lv, Z., & Chen, B. (n.d.). Diagnostic accuracy of ck-19, galectin-3 and hbme-1 on papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 10(8), 8130. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6965469/>
235. Xiong, Y., Zhao, Q., Liu, C., Wang, S., Liu, Z., & Huang, T. (2018). Prognosis of patients with TX stage differentiated thyroid cancer: propensity scored matching analysis of the SEER database 2004-2013. *American journal of translational research*, 10(7), 2004–2014.
236. XLiu, Y., Su, L., & Xiao, H. (2017). Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *International journal of endocrinology*, 2017, 5308635. <https://doi.org/10.1155/2017/5308635>.
237. Yan, G., Zhou, Y., Wu, H., & Xun, H. (2021). Diagnostic Value of Serum Cytokeratin 18, Carcinoembryonic Antigen, and Thyroglobulin in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Clinical laboratory*, 67(2), 10.7754/Clin.Lab.2020.200440. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200440>.
238. Yang, C., Chen, Y., Lai, Y., & Lin, S. (n.d.). Utility of cell block as an adjunct to liquid-based cytology for diagnosing papillary thyroid carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 63(4), 581. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_999_19
239. Ye, L., Zhou, X., Lu, J., Wang, Y., Xie, X., & Zhang, J. (2020). Combining serum calcitonin, carcinoembryonic antigen, and neuron-specific enolase to predict lateral lymph node metastasis in medullary thyroid carcinoma. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(7), e23278. <https://doi.org/10.1002/jcla.23278>.
240. Yeo, Y., Han, K., Shin, D. W., Kim, D., Jeong, S. M., Chun, S., Choi, I. Y., Jeon, K. H., & Kim, T. H. (2021). Changes in Smoking, Alcohol Consumption, and the Risk of Thyroid Cancer: A Population-Based Korean Cohort Study. *Cancers*, 13(10), 2343. <https://doi.org/10.3390/cancers13102343>.
241. Yeo, Y., Ma, S. H., Hwang, Y., Horn-Ross, P. L., Hsing, A., Lee, K. E., Park, Y. J., Park, D. J., Yoo, K. Y., & Park, S. K. (2014). Diabetes mellitus and risk of thyroid

cancer: a meta-analysis. *PloS one*, 9(6), e98135.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098135>.

242. Yoo, W. S., Ahn, H. Y., Ahn, H. S., Chung, Y. J., Kim, H. S., Cho, B. Y., Seo, M., Moon, J. H., & Park, Y. J. (2020). Malignancy rate of Bethesda category III thyroid nodules according to ultrasound risk stratification system and cytological subtype. *Medicine*, 99(2), e18780. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018780>

243. Yoon, J. H., Cho, A., Lee, H. S., Kim, E. K., Moon, H. J., & Kwak, J. Y. (2015). Thyroid incidentalomas detected on 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography: Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) in the diagnosis and management of patients. *Surgery*, 158(5), 1314–1322. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.03.017>.

244. Yoon, J. H., Lee, H. S., Kim, E. K., Moon, H. J., & Kwak, J. Y. (2016). Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology*, 278(3), 917–924. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150056>.

245. Zane, M., Parello, C., Pennelli, G., Townsend, D. M., Merigliano, S., Boscaro, M., Toniato, A., Baggio, G., Pelizzo, M. R., Rubello, D., & Boschin, I. M. (2017). Estrogen and thyroid cancer is a stem affair: A preliminary study. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 85, 399–411. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.043>.

246. Zehani, A, Bani, A, Chelly, I., Rejaibi, S., Besbes, G., Haouet, S., & Kchir, N. (2018). Papillary thyroid tumors: Diagnostic value of CD56 and Cytokeratin 19. *La Tunisie Medicale*, 96(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324976/>.

247. Zeng, Q., Liu, J., Zhu, J., & Hu, G. (2014). Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery, 28(24), 1931–1933.

248. Zhang X. (2015). Value of Molecular Tests in Cytologically Indeterminate Lesions of Thyroid. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 139(12), 1484–1490. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0245-RA>.

249. Zhang, J., Liu, B. J., Xu, H. X., Xu, J. M., Zhang, Y. F., Liu, C., Wu, J., Sun, L. P., Guo, L. H., Liu, L. N., Xu, X. H., & Qu, S. (2015). Prospective validation of an ultrasound-based thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 3980 thyroid nodules. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(4), 5911–5917.

250. Zhang, X., Zhang, X., Chang, Z., Wu, C., & Guo, H. (2018). Correlation analyses of thyroid-stimulating hormone and thyroid autoantibodies with differentiated thyroid cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 23(5), 1467–1471.

251. Zhou, C., Yang, C., & Chong, D. (2019). E-cadherin expression is associated with susceptibility and clinicopathological characteristics of thyroid cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, 98(30), e16187. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016187>.

252. Zhu, Y., Song, Y., Xu, G., Fan, Z., & Ren, W. (2020). Causes of misdiagnoses by thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC): our experience and a systematic review. *Diagnostic pathology*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0924-z>.

253. Zimmermann, M. B., & Galetti, V. (2015). Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid research*, 8, 8. <https://doi.org/10.1186/s13044-015-0020-8>.

254. Zivaljevic, V., Slijepcevic, N., Sipetic, S., Paunovic, I., Diklic, A., Zoric, G., & Kalezic, N. (2013). Risk factors for well-differentiated thyroid cancer in men. *Tumori*, 99(4), 458–462. <https://doi.org/10.1700/1361.15094>.

255. Życzkowski, M., Rajwa, P., Gabrys, E., Jakubowska, K., Jantos, E., & Paradysz, A. (2018). The Relationship Between Red Cell Distribution Width and Cancer-Specific Survival in Patients With Renal Cell Carcinoma Treated With Partial and Radical

Nephrectomy. *Clinical genitourinary cancer*, 16(3), e677–e683.
<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.003>.

256. Баленко Н. В., Черниченко І.О., Цимбалюк С.Н., Гульчій М.В., Баглій Є. А., Федоренко З.П., Осташ О. М. Рак щитоподібної залози як проблема антропогенного забруднення (І повідомлення). *Довкілля та здоров'я*, (1), 33-37.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/dtz_2014_1_11

257. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Рак в Україні, 2018-2019. 2021 from from
http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm

258. Щербіна, О.В. Пухлинні маркери: роль у клінічній п'актиці.
<http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/2352>

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Доцільність використання імуноцитохімічного дослідження в доопераційній діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Морфологія*. 2020. 14(4): 95-100. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.95-100> (Особистий внесок здобувача – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення матеріалів, узагальнення й підготовка до друку).

2. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Комплексний аналіз факторів ризику новоутворень щитоподібної залози. *SWorldJournal*. 2020. 2(6): 16-21. DOI: <https://doi.org/10.30888/2663-5712.2020-06-02-044> (Особистий внесок здобувача – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення матеріалів, узагальнення й підготовка до друку).

3. Залюбовська ОІ, Гладких НО, Гриценко ПО. The principle of combined preoperative diagnosis of thyroid tumors. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. 1(3): 529-534. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202103127> (Особистий внесок здобувача – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку).

4. Поліон МЮ, Гладких НО, Залюбовська ОІ, Гриценко ПО. Значущість змін загальноклінічного аналізу крові та тиреоїдного статусу у пацієнтів із вузловими утвореннями щитоподібної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. 29(1): 45-57. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.45-57> (Особистий внесок здобувача – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Гладких НО, Залюбовська ОІ, Тюпка ТІ, Зленко ВВ. Цитологічний метод дослідження в діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я»* (м. Запоріжжя, 26 – 27 жовтня 2017 р.). Харків, 2017; с.17.

6. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Рівень вільного трийодтироніну в передопераційній діагностиці новоутворень щитоподібної залози. *Матеріали ІV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»* (м. Дніпро, 4 – 6 листопада 2020 р.). Дніпро, 2020; с. 33-34.

7. Залюбовська ОІ, Гладких НО. Особливості кореляційного взаємозв'язку рівня вільного тироксину з новоутвореннями щитоподібної залози. *Scientific Collection «InterConf» № 2(38): with Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Conference «Science, Education, Innovation: Topical issues and modern Aspects»* (Tallinn, Estonia, December 16 – 18, 2020). Tallinn, Estonia: Uhingu Teadus juhatus, 2020; p. 910-912.

8. Zalyubovska O.I., Hladkykh N.O. The role of carcinoembryonic antigen in the different diagnosis of thyroid cancer. *International periodic scientific journal «Modern scientific researches»* № (14). December 2020, Minsk, Belarus. 2020; p. 82-85.

9. Гладких Н.О. Аналіз пріоритетних факторів ризику злоякісних новоутворень щитоподібної залози. *Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Потенціал сучасної науки»* (м. Київ, 23 – 24 січня 2021р.). Київ, 2021; с. 30-31.

10. Залюбовська О.І., Гладких Н.О. Первинний аналіз тромбоцитарної ланки гемограми пацієнтів з новоутвореннями щитоподібної залози. *The driving force of science and trends in its development: collection of scientific papers «SCIENTIA» with*

Proceedings of the I International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 5). January 29, 2021, Coventry, United Kingdom: European Scientific Platform. 2021; p. 56-59.

11. Zalyubovska O.I., Hladkykh N.O. Thyroid transcription factor 1 in thyroid neoplasms. *Abstracts of III International Scientific and Practical Conference, February 2 – 5, 2021, Lisbon, Portugal, 2021; P. 115-117; (постерна доповідь).*

Додаток А.1**Відомості про апробацію результатів дисертації:**

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях, конгресах:

1. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 26 – 27 жовтня 2017 р.);

2. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 4 – 6 листопада 2020 р.);

3. Міждисциплінарній науково – практичній конференції з міжнародною участю «Science, Education, Innovation: Topical issues and modern Aspects» (Tallinn, Estonia, December 16 – 18, 2020);

4. Міжнародно-практичній конференції «Потенціал сучасної науки» (м. Київ, 23 – 24 січня 2021 р.);

5. Міжнародній науково-теоретичній конференції «The driving force of science and trends in its development» (January 29, 2021, Coventry, United Kingdom);

6. Міжнародній науково-практичній конференції «International Scientific and Practical Conference» (February 2 – 5, 2021, Lisbon, Portugal, 2021).