

## КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

### АНАЛІЗ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ ТА ПРОГНОЗУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ T<sub>3B-4A</sub> З ІНВАЗІЄЮ У ПРЕТИРЕОЇДНІ М'ЯЗИ, ПІДШКІРНУ КЛІТКОВИНУ ТА ШКІРУ\*

Дейнеко І. В.

КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»,  
м. Дніпро, Україна  
ilyadey@gmail.com

В останні роки у всьому світі захворюваність раком або злоякісними пухлинами щитоподібної залози (ЩЗ), особливо серед жінок, неухильно зростає та у деяких країнах сягає до 17 випадків на 100 тис. населення, щорічний приріст показника захворюваності складає 6–8% [1]. В Україні за 2019 р. показник захворюваності склав 9,4 випадків на 100 тис. населення, співвідношення чоловіків до жінок 1:4,5. За 2019 р. показник захворюваності збільшився на 8,8% [1, 2].

Первинна пухлина, якщо локалізована ближче до передньо-бокової поверхні залози, насамперед проростає у претиреоїдні м'язи (*m. sternohyoideus*, *m. sternothyroideus*, *m. omohyoideus*), що за останньою класифікацією AJCC 8-ої редакції відноситься до T<sub>3b</sub> стадії захворювання, а вже потім роз-

повсюджується на сусідні тканини, органи, судини та нерви шиї і середостіння, що значно погіршує прогноз лікування, та відноситься вже до T<sub>4a-b</sub> стадії [3, 4]. При рості пухлини у напрямку передньої поверхні шиї відбувається ураження поверхневої фасції шиї, підшкірної клітковини та шарів шкіри, такі пухлини відносяться до T<sub>4a</sub> стадії захворювання і мають більш низьку ступінь морфологічної диференціації та найчастіше комбінуються з іншими локалізаціями інвазій пухлини [5, 6].

Низка авторів доводять, що локальне розповсюдження пухлини у претиреоїдні м'язи не погіршує прогноз комплексного лікування хворих, інші наголошують на погіршенні прогнозу, особливо в умовах низьких морфологічних диференціацій пухлин. Літературні дані висвітлюють лише не-

\* Роботу виконано за власної ініціативи автора у межах пошукової тематики.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 22.10.2024.

личкі групи хворих із різною гістологічною будовою пухлин [6–8].

Враховуючи, що локальне розповсюдження захворювання у претиреоїдні м'язи є найчастішим серед усіх інших інвазій місцево-розповсюджених злоякісних пухлин ЩЗ та складає 52–66% [9, 10], такі пацієнти потребують більш ретельного аналізу в залежності від морфологічної диференціації пухлини і ступеня розповсюдження для оптимізації методів комплексного лікування і хірургічної тактики.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2004 до квітня 2021 р. включно у відділенні ендокринної хірургії КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» було проліковано 2110 хворих на злоякісні пухлини ЩЗ, а саме, 1786 пацієнтів без інвазій (група  $T_{1-3a}$ ); 160 — з інвазією у претиреоїдні м'язи (група  $T_{3b}$ ) та 19 пацієнтів з інвазією у підшкірну фасцію, клітковину та шкіру (група  $T_{4a}$ ) (табл. 1). З усіх пролікованих пацієнтів 145 мали інші інвазії, які не стосувалися шкіри та підшкірної клітковини, а вражали інші

**Мета** дослідження — аналіз загальних характеристик хворих на місцево-розповсюджені злоякісні пухлини щитоподібної залози  $T_{3b}$  з початковою інвазією пухлини у претиреоїдні м'язи та  $T_{4a}$  з більш поширеним розповсюдженням пухлини у підшкірну фасцію й клітковину та шари шкіри в порівнянні з контрольною групою пацієнтів із пухлинами без інвазій  $T_{1-3a}$  з урахуванням морфологічної будови та ступеня розповсюдження пухлин.

органи шиї  $T_{4a-b}$ , що не були предметом дослідження в цій роботі.

У досліджені групи увійшли 160 хворих на місцево-розповсюджені злоякісні пухлини ЩЗ з інвазією в претиреоїдні м'язи (грудино-під'язикова, грудино-щитоподібна та лопатко-під'язикова) категорії  $T_{3b}$  та 19 хворих з подальшим локальним розповсюдженням пухлини у поверхневу фасцію шиї, підшкірну клітковину та в 3 випадках — шари шкіри, які відносяться до  $T_{4a}$  стадії.

Таблиця 1

### Клінічні характеристики та результати лікування пацієнтів в дослідних групах

Параметр	Група $T_{1-3a}$ (n = 1786)	Група $T_{3b}$ (n = 160)	Група $T_{4a}$ (n = 19)	P
Вік, рік, Me [25%;75%]	48,4 [39,1; 55,0]	58,0 [47,0; 67,0]	57,8 [45,5; 64,5]	< 0,01
Чоловіки, n (%)	293 (16,4)	41 (25,6)	6 (31,6)	< 0,01
Жінки, n (%)	1493 (83,6)	119 (74,4)	13 (68,4)	
Ступень диференціювання:				< 0,05
низький, n (%)	191 (10,7)	31 (19,4)	4 (21,1)	
середній, n (%)	84 (4,7)	18 (11,2)	2 (10,5)	
високий, n (%)	1511 (84,6)	111 (69,4)	13 (68,4)	
N: 0, n (%)	1080 (60,5)	47 (29,4)	3 (15,8)	< 0,01
N: 1a, n (%)	545 (30,5)	54 (33,8)	6 (31,6)	
N: 1b, n (%)	161 (9,0)	59 (36,9)	10 (52,6)	
M: 0, n (%)	1761 (98,6)	156 (97,5)	17 (89,5)	< 0,01
M: 1, n (%)	25 (1,4)	4 (2,5)	2 (10,5)	
Рецидив:				< 0,01
ні, n (%)	1636 (91,6)	113 (70,6)	8 (42,1)	
так, n (%)	150 (8,4)	47 (29,4)	11 (57,9)	
Смерть:				< 0,01
ні, n (%)	1702 (95,3)	127 (79,4)	11 (57,9)	
так, n (%)	84 (4,7)	33 (20,6)	8 (42,1)	

Для подальшого порівняння груп спостереження, аналізу їх загальних характеристик та прогнозів лікування, а також факторів злоякісності і агресивності перебігу захворювання пацієнтів було розподілено на 3 підгрупи: високодиференційовані пухлини (папілярний та фолікулярний рак), середньодиференційовані пухлини (медулярний, онкоцитарний та плоскоклітинний рак) та низькодиференційовані пухлини (низькодиференційований і анапластичний рак, В-клітинні лімфоми, саркоми та рідкісні типи пухлин із високим злоякісним потенціалом).

Ми усвідомлюємо, що медулярний, онкоцитарний та плоскоклітинний раки, які виникають з певних клітин, є диференційованими морфологічними формами пухлин. Однак, враховуючи, що агресивність цих захворювань дещо вища, ніж у високодиференційованих папілярних та фолікулярних форм раків, вони віднесені до другої підгрупи середньодиференційованих пухлин із більш агресивним перебігом. Ці три підгрупи фактично відображають класифікацію пухлин за ступенем агресивності з морфологічної точки зору: неагресивні, пухлини середньої агресивності та пухлини високої агресивності.

Усім хворим проводилися стандартні методи дослідження: пальпація шиї, сонографічне дослідження ЩЗ, а також органів і лімфатичних вузлів шиї (Eu-Thirads), тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) утворень ЩЗ (Bethesda), при необхідності — лімфатичних вузлів шиї. Гормональні дослідження: тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин вільний ( $fT_4$ ), тиреоглобулін (ТГ) і антитіла до нього (АТ-ТГ) та кальцитонін.

Загальні та біохімічні дослідження з електролітами, окремо іонізований кальцій для виключення карциноми паращитоподібної залози, коагулограма, електрокардіографічні та рентгенологічні дослідження органів грудної порожнини. Оцінювався загальний стан хворих, анамнез, хронічні захворювання з необхідним у кожному випадку дообстеженням. У випадках наявності клінічних та сонографічних даних, що свідчать про інвазій-

ний ріст пухлини, проводилися спіральна комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням або магнітно-резонансна томографія (МРТ) шиї та органів грудної порожнини, доплерографія магістральних судин шиї, ангіографія магістральних судин шиї та середостіння, а також ендоскопічні дослідження гортані, трахеї та стравоходу. За потреби виконувалася інцизійна біопсія пухлини або метастазу в регіонарний лімфатичний вузол, а в останні роки — трепан-біопсія пухлини. У останні роки для невизначених груп Bethesda III–IV проводили молекулярно-генетичні дослідження цитологічного матеріалу з метою виявлення мутацій (*BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, *HRAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR $\gamma$* ). Під час операції обов'язково виконувалося експрес-гістологічне дослідження, а також остаточне гістологічне дослідження.

У разі потреби проводилося імуногістохімічне дослідження видаленого матеріалу з метою визначення наявності пухлини у краях резекції та метастазів у лімфатичних вузлах.

Усі хворі підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я від 14 лютого 2012 року, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 р. та її зміненого та доповненого варіанту 2000 р.

Обробка даних та статистичний аналіз було проведено з використанням пакетів програм LibreOffice та R (версія 3.6.3) [11–13]. Кількісні показники в даному дослідженні мали непараметричний розподіл, тому результати були представлені у вигляді медіани та 25-го і 75-го перцентилів (Me [25%; 75%]). Порівняння кількісних показників між групами здійснювалося за допомогою критерію Краскела-Уолеса. Якісні дані були представлені у форматі n (%). Для порівняння якісних показників використовувався критерій Хі-квадрат Пірсона без корекції Йейтса на безперервність. Критичний рівень  $p$  для перевірки статистичних гіпотез був встановлений на рівні  $< 0,05$ , в проведеному дослідженні не виявлено пропущених даних.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усім пацієнтам контрольної групи  $T_{1-3a}$  проведено стандартне лікування, на першому етапі екстрафасціальна тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія у випадках пухлини  $T_1$ , різні дисекції шиї, радіоїодтерапія або променева терапія та супресивна терапія  $T_4$  за показаннями. Усі пацієнти отримали комплексне лікування, яке на першому етапі включало радикальну розширену тиреоїдектомію, а також радикальну або селективну дисекцію шиї, підшкірної клітковини, поверхневої фасції та шкіри шиї за потреби. Всі процедури виконувалися в межах здорових тканин відповідно до онкологічних стандартів. Дефекти шкіри, з урахуванням хорошої рухливості та широкої мобілізації клаптів, закривалися одночасно за допомогою первинної пластики та активного дренивання операційної порожнини.

Так, на рисунках 1 та 2 наведено фото пацієнта до операції з екстратиреоїдною пухлиною, що поширилася на підшкірну клітковину та шари шкіри  $T_{4a}$ , і стан після радикального видалення пухлини з етапом пластики шкірного дефекту.

На другому етапі застосовувалися різні методи ад'ювантної променевої та гормональної супресивної терапії відповідно до показань, а також у деяких випадках проводилася протипухлинна хіміотерапія. У випадках папілярних і фолікулярних раків — радіоїодтерапія у великих курсових дозах 150–250 mCi, у частки хворих декілька курсів, а також супресивна гормо-

нальна терапія з досягненням рівня ТТГ — 0,1–0,4 мкМО/мл, у випадках рецидивування хвороби та рефрактерності до  $^{131}I$ , лікувальний курс променевої дистанційної гамма-терапії (ДГТ) у дозі 50–75 Гр. У випадках середньо- та низькодиференційованих пухлин — ДГТ до 80 Гр, у частки хворих — із протипухлинною хіміотерапією.

Усім пацієнтам проводився тривалий постійний скринінг протягом щонайменше 5 років задля контролю рецидиву або прогресування захворювання. У випадках із високодиференційованими формами раку здійснювалося визначення рівня стимульованого ТГ та АТ-ТГ, а також ТТГ і fT4, разом із діагностичним скануванням  $^{131}I$ . Для пацієнтів із медулярним раком здійснювався скринінг рівня кальцитоніну. Усі хворі проходили скринінгові УЗД, а за потреби — КТ м'яких тканин та органів шиї і верхнього середостіння протягом щонайменше 5 років спостереження. У випадках рецидиву захворювання виконувалися повторні операції, а також додаткові курси променевої та протипухлинної хіміотерапії. Останнім часом застосовували інгібітори тирозинкіназ, такі як Sorafenib, Lenvatenib.

У 160 пацієнтів з  $T_{3b}$  стадією раку було виявлено високодиференційовані форми: папілярний або фолікулярний рак спостерігався у 111 хворих (69,4%). Середня диференціація представлена медулярною карциномою, а також рідкісними випадками плоскоклітинної та онкоцитарної карцином, які були у 18 пацієнтів (11,2%).



Рис. 1. Розповсюдження пухлини у підшкірну клітковину та шари шкіри  $T_{4a}$ .

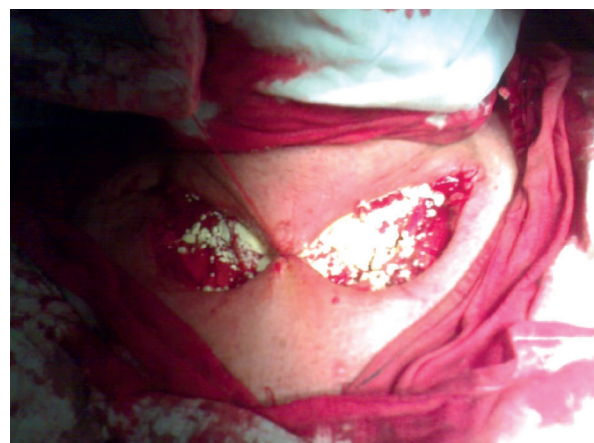


Рис. 2. Етап пластичного закриття дефекту шкіри

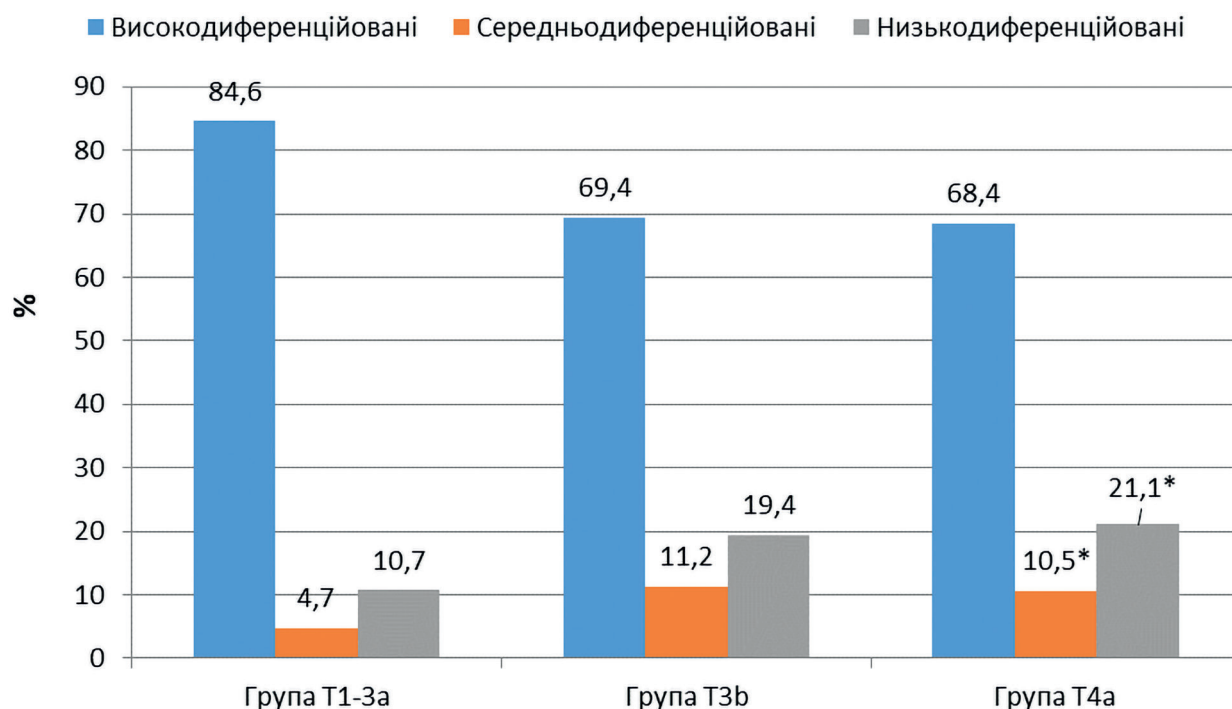


Рис. 3 Співвідношення хворих в залежності від ступеню морфологічної диференціації пухлин.

Примітка:

\* – різниця з групою «T<sub>1-3a</sub>» є статистично значущою (Pχ<sup>2</sup> < 0,01).

Низькодиференційовані форми, такі як низькодиференційований і анапластичний рак, первинні В-клітинні лімфоми, а також рідкісні злоякісні пухлини, зокрема саркома та злоякісна тимома, були діагностовані у 31 хворого (19,4%).

Серед 19 хворих T<sub>4a</sub> стадії у 13 пацієнтів (68,4%) були виявлені високодиференційовані пухлини, у 2 (10,5%) — середньодиференційовані, а у 4 (21,1%) — низькодиференційовані пухлини. Порівняння відсоткових співвідношень в залежності від морфологічної диференціації пухлин у досліджуваних групах, в порівнянні з групою T<sub>1-3a</sub> стадії, представлено на гістограмі (рис. 3).

У порівнянні з групою злоякісних інтра-тиреоїдних пухлин ЩЗ стадії T<sub>1-3a</sub>, які були проліковані в нашому відділенні, у дослідних групах місцево-розповсюджених екстратиреоїдних пухлин спостерігається статистично значущо вищий відсоток середньо- та низькодиференційованих форм, тоді як високодиференційованих форм, навпаки, менше. Однак між групами порівняння інвазійних пухлин T<sub>3b</sub> та T<sub>4a</sub> не виявлено суттєвих відмінностей. Розподіл диференціацій у цих групах є однаковим,

що свідчить про вищий злоякісний потенціал пухлин загалом. Це спостерігається навіть при мінімальному ступені екстратиреоїдної розповсюженості в порівнянні з пухлинами, що знаходяться в межах залози, включаючи випадки високодиференційованих раків.

Середній вік пацієнтів у групах інвазійних пухлин T<sub>3b</sub> та T<sub>4a</sub> не мав суттєвих відмінностей і становив 58,0 [47,0; 67,0] та 57,8 [45,5; 64,5] відповідно. Проте він був майже на 10 років вищим у порівнянні з групою T<sub>1-3a</sub>, де середній вік становив 48,4 [39,1; 55,0]. У групах інвазійних пухлин T<sub>3b</sub> та T<sub>4a</sub> гендерний розподіл був приблизно однаковим, але чоловіків було значно більше в порівнянні з групою T<sub>1-3a</sub>. Співвідношення чоловіків до жінок у групі T<sub>3b</sub> становило 1:2,9, у групі T<sub>4a</sub> — 1:2,1, а в групі T<sub>1-3a</sub> — 1:5,1, що збігається з результатами інших досліджень [14, 15].

У раніше проведених дослідженнях [16, 17] аналіз наявності регіонального метастазування не виявив суттєвого зростання показників зі збільшенням первинної пухлини. В нашому дослідженні встановлено суттєве їх збільшення по мірі зростання сту-

пеня поширеності первинної пухлини, зокрема за рахунок виявлення латеральних метастазів  $N_{1b}$ . Якщо у групі  $T_{1-3a}$  регіонарні метастази були виявлені у 39,5% пацієнтів, а латеральні  $N_{1b}$  становили лише 9,0%, то у групі  $T_{3b}$  цей показник зріс до 71,7%, причому розподіл між  $N_{1a}$  та  $N_{1b}$  був практично однаковим і становив 33,8% та 36,9% відповідно. У групі  $T_{4a}$  цей показник ще більше зріс і досяг 84,2%, що зумовлено значним поширенням латеральних метастазів  $N_{1b}$  — 52,6%. У попередніх дослідженнях виявлено незначне збільшення цього показника [17–19]. Варто також зазначити, що у більшості пацієнтів у групах спостереження регіонарне метастазування було масивним і множинним, охоплюючи кілька ділянок шиї II–VII рівня, що вимагало проведення радикальних дисекцій шиї [20, 21].

При проведенні аналізу віддаленого метастазування  $M_1$  виявлено, що у 4 пацієнтів з групи  $T_{3b}$  та 2 з групи  $T_{4a}$  були виявлені поодинокі невеликі метастази, переважно в легенях та кістках. Це становило 2,5% та 10,5% відповідно, що значно перевищує показник у групі неінвазивних пухлин  $T_{1-3a}$  (1,4%). Особливо це стосується статистично достовірного зростання у групі розповсюджених пухлин  $T_{4a}$ . Ці висновки узгоджуються з результатами раніше проведених досліджень [22, 23].

Таким чином, у групах  $T_{3b}$  та  $T_{4a}$  спостерігається значно більша кількість середньо- та низькодиференційованих пухлин в порівнянні з загальною групою  $T_{1-3a}$ , при цьому розподіл між групами порівняння залишався однаковим. Також відзначається вищий, майже вдвічі, відсоток регіонарного метастазування в лімфатичні вузли, що зумовлено більш поширеними латеральними метастазами  $N_{1b}$ , особливо в групі  $T_{4a}$ . Про що зазначалося в роботах [17–19], але дослідниками не було встановлено значущого підвищення. Крім того, спостерігається підвищений відсоток віддаленого метастазування, зокрема в групі

пухлин  $T_{4a}$ . У дослідних групах  $T_{3b}$  та  $T_{4a}$  спостерігався статистично достовірно вищий вік пацієнтів та переважна кількість чоловіків у порівнянні з контрольною групою  $T_{1-3a}$ , при цьому між групами  $T_{3b}$  та  $T_{4a}$  не було значних відмінностей за віком та гендером. У фаховій літературі існують лише поодинокі суперечливі дані щодо вищенаведеного [24, 25].

Усі ці фактори призвели до статистично значущого погіршення прогнозу та результатів комплексного лікування пацієнтів. Зокрема, мінімальна інвазія пухлини в претиреоїдні м'язи суттєво підвищувала показники рецидивів і летальності в цій групі, що засвідчувалося раніше в роботах інших авторів [19, 22, 26]. Рецидиви спостерігалися у 29,4% хворих групи  $T_{3b}$  та у 57,9% групи  $T_{4a}$ , тоді як у групі  $T_{1-3a}$  цей показник становив лише 8,4%. Також, з ростом ступеня поширеності первинної пухлини спостерігалось погіршення показників летальності: у групах  $T_{3b}$  та  $T_{4a}$  вони становили 20,6% та 42,1% відповідно, у порівнянні з 4,7% у групі  $T_{1-3a}$ . Оскільки між групами  $T_{3b}$  та  $T_{4a}$  не було значних відмінностей у морфологічних формах пухлин, віці та гендерному розподілі, а показники рецидивів і летальності суттєво погіршувалися, основними факторами, що впливали на прогноз лікування, залишилися ступінь поширеності первинної пухлини та регіонарне і віддалене метастазування.

Таким чином, доведено, що зі збільшенням ступеня поширеності первинної пухлини спостерігається погіршення показників рецидивування та летальності, а також зростання відсотка регіонарних і віддалених метастазів, що негативно впливає на прогноз лікування, а отже навіть при мінімальній інвазії злоякісної пухлини ЩЗ для підвищення ефективності лікування необхідно виконувати радикальні хірургічні втручання, дотримуючись онкологічних стандартів, зокрема розширеної тиреоїдектомії та радикальної дисекції шиї.

## ВИСНОВКИ

1. Доведено, що зі збільшенням ступеня поширеності первинної пухлини в групах T<sub>1-3a</sub>, T<sub>3b</sub> та T<sub>4a</sub> спостерігалось значне погіршення показників рецидивування та летальності.
2. Показано, що зі збільшенням ступеня поширеності первинної пухлини спостерігається значне зростання відсотка регіонарних метастазів, зокрема латеральних N<sub>1b</sub>, а також віддалених метастазів M<sub>1</sub>, особливо в групі пухлин T<sub>4a</sub>, що негативно впливає на прогноз лікування.
3. Встановлено, що у пацієнтів з екстратиреоїдними злоякісними пухлинами щитоподібної залози T<sub>3b</sub> та T<sub>4a</sub>, в порівнянні з групою неінвазійних пухлин T<sub>1-3a</sub>, спостерігається статистично достовірно вищий вік пацієнтів, переважна кількість чоловіків та вищий відсоток середньота низькодиференційованих пухлин, що також негативно впливає на прогноз лікування захворювання.
4. Не встановлено суттєвих відмінностей у розподілі за морфологічною диференціацією, віком та гендерним співвідношенням між групами T<sub>3b</sub> та T<sub>4a</sub>, що свідчить про погіршення прогнозу лікування загалом у пацієнтів з екстратиреоїдними пухлинами щитоподібної залози, зокрема при мінімальній інвазії в претиреоїдні м'язи. Достовірне погіршення показників рецидивування та летальності у групі T<sub>3b</sub>, у порівнянні з інтра-тиреоїдними пухлинами T<sub>1-3a</sub>, свідчить про високу значущість у прогнозуванні наявності мінімальної інвазії в претиреоїдні м'язи.
5. Показано, що навіть у випадках мінімальної інвазії злоякісної пухлини щитоподібної залози для підвищення ефективності комплексного лікування необхідно проводити «агресивні» максимально радикальні хірургічні втручання, дотримуючись онкологічних стандартів видалення пухлини, включаючи розширену тиреоїдектомію з радикальною дисекцією ший та уражених тканин в межах здорових.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

1. Sydorenko OM, Sydorenko MO, Tymoshev MP. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky* 2018;11(28): 322-325. <http://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.144485>
2. Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych YuI, et al. *Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*. 2021; 22: 122, available at: <http://www.ncru.inf.ua/>
3. Price DL, Wong RJ, Randolph GW. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41(6): 1155-x. <http://doi.org/10.1016/j.otc.2008.08.002>.
4. Metere A, Aceti V, Giacomelli L. *Thyroid Res* 2019;12: 10. <http://doi.org/10.1186/s13044-019-0071-3>.
5. Wilson PC, Millar BM, Brierley JD. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(8): 561-568. <http://doi.org/10.1016/j.clon.2004.08.009>
6. Radzhabova ZAG, Kotov MA, Artemev SS, et al. *Opuholi golovy i shei* 2018;2(8): 62-67. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-2-62-67>.
7. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, et al. *Thyroid* 2016;26(9): 1156-1166. <http://doi.org/10.1089/thy.2016.0064>
8. Xu B, Ghossein R. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(3): 338-347. <http://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.05.002>
9. Roka R. *Innov Surg Sci* 2020;5(1-2): 27-34. <http://doi.org/10.1515/iss-2020-0012>
10. Guk Haeng Lee, Ju Yong Kang. *Int J Thyroidol* 2018; 11(2): 99-108. <https://doi.org/10.111106/ijt.2018.11.2.99>
11. R Core Team. *A Language and Environment for Statistical Computing, Vienna, 2020, available at: https://www.R-project.org/*
12. Wickham H. *Elegant Graphics for Data Analysis, New York, 2016, available at: https://ggplot2.tidyverse.org*
13. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. *Drawing Survival Curves using "ggplot2", 2020, available at: https://CRAN.R-project.org/package=survminer/*
14. Dahal P, Parajuli S, Pradhan P. *Ann Med Surg (Lond)* 2024;86(9): 5377-5388. <http://doi.org/10.1097/MS9.0000000002398>.
15. Oh J, Shin JH, Hahn SY, et al. *Medicine (Baltimore)* 2024;103(40): e39944. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000039944>.
16. Taboni S, Paderno A, Giordano D, et al. *Laryngoscope* 2021;131(3): E1029-E1034. <http://doi.org/10.1002/lary.29057>.
17. Hu JQ, Wen D, Ma B, et al. *Cancer Med* 2020;9(3): 1017-1024. <http://doi.org/10.1002/cam4.2762>.
18. Wu MH, Shen WT, Gosnell J, et al. *Head Neck* 2015; 37(9): 1336-1343. <http://doi.org/10.1002/hed.23747>.

19. Ling Y, Jia L, Li K, et al. *Gland Surg* 2021;10(9): 2644-2655. <http://doi.org/10.21037/gs-21-361>.
20. Xu T, Zheng X, Wei T. *BMC Endocr Disord* 2024;24(1): 125. <http://doi.org/10.1186/s12902-024-01656-8>.
21. Caliskan O, Cetinoglu I, Aygun N, et al. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2024;58(3): 298-304. <http://doi.org/10.14744/SEMB.2023.64507>.
22. Kiriakopoulos A, Petralias A, Linos D. *World J Surg* 2016;40(9): 2139-2143. <http://doi.org/10.1007/s00268-016-3628-5>.
23. Omi Y, Haniu K, Kamio H, et al. *World J Surg Oncol* 2022;20(1): 394. <http://doi.org/10.1186/s12957-022-02869-8>.
24. Laurino A, Pennestrì F, Procopio PF, et al. *Endocrine* 2024. <http://doi.org/10.1007/s12020-024-04101-x>.
25. Bayadsi H, Nylén C, Sandström M, et al. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408(1): 162. <http://doi.org/10.1007/s00423-023-02905-5>.
26. Limberg J, Lee-Saxton YJ, Egan CE, et al. *Ann Surg Oncol* 2023;30(6): 3570-3577. <http://doi.org/10.1245/s10434-023-13307-8>.

**АНАЛІЗ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ  
ТА ПРОГНОЗУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ  
МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН  
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ Т<sub>3b-4a</sub> З ІНВАЗІЄЮ У ПРЕТИРЕОЇДНІ М'ЯЗИ,  
ПІДШКІРНУ КЛІТКОВИНУ ТА ШКІРУ**

Дейнеко І. В.

*КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»,  
м. Дніпро, Україна  
ilyadey@gmail.com*

Локальне розповсюдження пухлини щитоподібної залози у претиреоїдні м'язи є найпоширенішим типом інвазії серед злоякісних пухлин щитоподібної залози (52–66%). Такі пацієнти потребують детального аналізу з урахуванням морфологічної диференціації пухлини та ступеня її розповсюдження для оптимізації комплексного лікування та хірургічної тактики.

**Мета** дослідження – аналіз загальних характеристик хворих на місцево-розповсюджені злоякісні пухлини щитоподібної залози Т<sub>3b</sub> з початковою інвазією пухлини у претиреоїдні м'язи та Т<sub>4a</sub> з більш поширеним розповсюдженням пухлини у підшкірну фасцію та клітковину і шари шкіри в порівнянні з контрольною групою з урахуванням морфологічної будови та ступеня розповсюдження пухлин.

**Матеріали та методи.** За 2004–2021 рр. проліковано 2110 пацієнтів із злоякісними пухлинами щитоподібної залози: 1786 хворих без інвазій (Т<sub>1-3a</sub>); 160 пацієнтів з інвазією в претиреоїдні м'язи (Т<sub>3b</sub>); 19 пацієнтів з інвазією в підшкірну фасцію, клітковину та шкіру (Т<sub>4a</sub>) та 145 пацієнтів, які мали інші інвазії, що не стосувалися шкіри та підшкірної клітковини, а вражали інші органи шиї (Т<sub>4a-c</sub>), що не було предметом дослідження в цій роботі. Всім пацієнтам проводилися клінічні, біохімічні, гормональні та інструментальні дослідження, а також молекулярно-генетичні дослідження цитологічного матеріалу; експрес-гістологічне та гістологічне, а при необхідності імуногістохімічне дослідження. Статистичну обробку проводили за допомогою критерію Краскела-Уолеса, дані представлялися як медіана або n (%), з порівнянням за критерієм Хі-квадрат Пірсона. Критичний рівень значущості  $p < 0,05$ .

**Результати.** Виявлено, що пацієнти груп інвазійних пухлин мали більш похилий середній вік, переважали чоловіки та спостерігався більший відсоток регіонарного та віддаленого метастазування і низьких морфологічних диференціацій пухлин.

**Висновки.** Перераховані чинники значно погіршують прогноз лікування хворих, що вказує на необхідність проведення «агресивних», максимально радикальних хірургічних втручань у складі комплексного лікування хворих з екстратиреоїдним розповсюдженням пухлини, навіть з мінімальною інвазією у претиреоїдні м'язи.

**Ключові слова:** злоякісні пухлини щитоподібної залози, інвазія у претиреоїдні м'язи, розповсюдження пухлини у підшкірну клітковину та шкіру, лікування.

**ANALYSIS OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL  
CHARACTERISTICS OF PATIENTS AND THE PROGNOSIS  
OF COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED T<sub>3B-4A</sub> MALIGNANT TUMORS  
OF THE THYROID GLAND WITH INVASION IN THE PRETHYROID MUSCLES,  
SUBCUTANEOUS TISSUE AND SKIN**

**I. V. Deineko**

*I. Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine  
ilyadey@gmail.com*

Local spread of a thyroid tumor into the prethyroid muscles is the most common type of invasion among malignant thyroid tumors (52–66%). Such patients require a detailed analysis, taking into account the morphological differentiation of the tumor and the extent of its spread to optimize complex treatment and surgical tactics.

**The aim.** Analysis of the general characteristics of patients with locally disseminated malignant thyroid tumors T<sub>3b</sub> with initial tumor invasion into the prethyroid muscles and T<sub>4a</sub> with a more widespread tumor spread into the subcutaneous fascia and tissue and skin layers compared to the control group, taking into account the morphological structure and degree of tumor spread.

**Materials and methods.** During 2004–2021, 2110 patients with malignant tumors of the thyroid gland were treated: 1786 patients without invasion (T<sub>1-3a</sub>); 160 patients with invasion of the prethyroid muscles (T<sub>3b</sub>); 19 patients with invasion of the subcutaneous fascia, tissue and skin (T<sub>4a</sub>) and 145 patients who had other invasions that did not involve the skin and subcutaneous tissue, but affected other organs of the neck (T<sub>4a-b</sub>), which was not the subject of the study in this work. All patients underwent clinical, biochemical, hormonal and instrumental examinations, as well as molecular-genetics studies of cytological material, express-histological and histological, and if necessary, immunohistochemical studies. Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test, data were presented as median or n (%), with comparison using the Pearson Chi-square test. The critical significance level was  $p < 0.05$ .

**Results.** It was found that patients in the invasive tumor groups had an older average age, there was a predominance of men, and a higher percentage of regional and distant metastasis and low morphological differentiation of tumors was observed.

**Conclusions.** The listed factors significantly worsen the prognosis of patients' treatment, which indicates the need for «aggressive», maximally radical surgical interventions as part of the comprehensive treatment of patients with extrathyroidal tumor spread, even with minimal invasion into the prethyroid muscles.

**Keywords:** malignant tumors of the thyroid gland, invasion of the prethyroid muscles, spread of the tumor into the subcutaneous tissue and skin, treatment.