

СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КУРОЧКІН АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616.441-006.6:616.428-002-07-089.87-008.9-092.18(477.52)(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОБГРУНТУВАННЯ ОБ'ЄМУ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ФОРМИ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ А.В. Курочкін

Науковий керівник: Винниченко Ігор Олександрович, кандидат медичних наук,
доцент

Суми – 2023

АНОТАЦІЯ

Курочкін А. В. Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Сумський державний університет, Суми, 2023.

Останні 30 років у більшості країн світу спостерігається швидке зростання рівня захворюваності та відносно стабільний рівень смертності від раку щитоподібної залози. Згідно даних Global Cancer Statistics у 2020 році на дане злоякісне новоутворення захворіло 586000 осіб, що дозволило зайняти дев'яте місце в структурі злоякісних новоутворень.

Папілярний та фолікулярний типи раку щитоподібної залози є найбільш поширеними та складають більше 90% від загальної кількості випадків. На момент встановлення діагнозу метастази в лімфатичних вузлах шийї діагностують у 30-80% пацієнтів. Таким хворим показані терапевтичні лімфатичні дисекції. Але предметом дискусії залишається об'єм хірургічного втручання, необхідний для ефективного лікування пацієнтів із субклінічними метастазами у шийний лімфатичний колектор.

Позиція західних керівництв, зокрема NCCN (Національної загальної онкологічної мережі) та ESMO (Європейського товариства клінічної онкології) дещо відрізняється від східних (JSTS – Японського товариства хірургії щитоподібної залози та JAES – Японського товариства ендокринних хірургів). Відповідно до рекомендацій NCCN та ESMO, дисекція лімфатичних вузлів проводиться лише у випадках, коли метастази діагностуються клінічно. Профілактична центральна та бічна шийна дисекції не рекомендуються. Японське товариство ендокринних хірургів, навпаки, рекомендує виконання тотальної тиреоїдектомії та центральної шийної дисекції, оскільки саме такий об'єм оперативного втручання здатний зменшити ризик регіонарних

рецидивів. Інші дослідники застосовують ще більш радикальний підхід та вважають, що необхідно ретельніше обстежувати бічний лімфатичний колектор з метою виявлення субклінічних метастазів та виконувати функціональну бічну лімфатичну дисекцію, що включає рівні від II до V по Роббінсу.

Не зважаючи на різний підхід до об'єму оперативного втручання, більшість дослідників визнають, що у пацієнтів з метастазами в лімфатичні вузли шийї мають значний ризик локорегіонарного рецидиву. Крім того, папілярний рак щитоподібної залози є незалежним предиктором «стрибаючих» метастазів, що, в свою чергу, у 6.2 рази підвищує ймовірність розвитку рецидиву захворювання та пов'язаних з цим економічних витрат.

Метою дисертаційної роботи було обґрунтувати об'єм лімфатичної дисекції у пацієнтів з високодиференційованими формами раку щитоподібної залози та встановити значення процесів біомінералізації в лімфатичних вузлах шийї. Для аналізу та обґрунтування отриманих результатів дослідження були використані наступні методи: хірургічне лікування пацієнтів, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, гістоморфометричні, фізико-хімічні (сканувальна електронна мікроскопія, енергодисперсивна рентгенівська спектроскопія, трансмісійна електронна мікроскопія, рентгенівська дифракція) методи дослідження, статистична обробка даних.

Під час виконання дисертаційного дослідження було проаналізовано рівень захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози серед жителів Сумської області та України за період з 2014 по 2021 роки. Було встановлено, що зазначені показники серед населення України залишаються на стабільному рівні та є нижчими, у порівнянні із загальносвітовими. В Сумській області з 2017 року спостерігається зниження захворюваності, що відповідає загальноєвропейським тенденціям.

Крім того, під час роботи над дисертацією досліджувалися статеві-вікові характеристики пацієнтів та поширеність гістологічних варіантів пухлин щитоподібної залози. Встановлено, що найчастіше в Україні хворіють

жінки віком 50-64 роки та чоловіки віком 55-69 років. Найвища смертність спостерігається у віковому діапазоні 70-84 роки серед представників обох статей. Щодо морфологічних особливостей, то в Сумській області найпоширенішим гістологічним варіантом залишається папілярний рак щитоподібної залози (від 70,5 до 81,9%).

Для вирішення проблеми вибору об'єму лімфатичної дисекції у пацієнтів із субклінічними метастазами ми використовували різні за об'ємом хірургічні втручання, біопсію сторожових лімфатичних вузлів та дані про локалізацію первинної пухлини. Дослідження проводилося на двох групах пацієнтів, що були розділені згідно застосовуваних діагностичних та лікувальних методик. До складу групи А увійшло 123, групи Б – 64 пацієнти.

До пацієнтів групи А застосовувався 1% розчин толуїдинового синього з метою виявлення сторожових лімфатичних вузлів. Крім того, оцінювалася ефективність даного синього барвника. За результатами біопсії сторожових лімфатичних вузлів та тотальної тиреоїдектомії у поєднанні з центральною та латеральною шийною дисекцією, що виконувалися усім пацієнтам основної групи, вдалося встановити показник виявлення, чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення та негативне прогностичне значення, хибно позитивний та хибно негативний показники 1% розчину толуїдинового синього. Пацієнтам групи Б проводили хірургічне лікування в об'ємі тотальної тиреоїдектомії та центральної шийної дисекції. Толуїдиновий синій не використовували, біопсія сторожових лімфатичних вузлів не виконувалася.

Завдяки виконанню біопсії сторожових лімфатичних вузлів з наступними центральними та бічними шийними дисекціями вдалося дослідити особливості регіонарного метастазування. Серед 123 пацієнтів групи А, яким виконувалася центральна та латеральна шийні дисекції, метастази в центральному лімфатичному колекторі виявлено у 31 (25,2%) пацієнта. У 35,5% осіб метастази поширювалися на VI, а у 6,5% - на VII рівень лімфатичних вузлів ший. Метастази в бічному лімфатичному колекторі були виявлені у 24 (19,5%) осіб. Серед них метастази в III рівень шийних

лімфатичних вузлів підтверджені у 24 пацієнтів (100%) та IV рівень у 8 пацієнтів (33,3%), що значно вище у порівнянні з V рівнем (4,2%) ($P < 0.05$). Таким чином, метастази в бічному лімфатичному колекторі зустрічаються переважно на рівнях III та IV. Крім того, в деяких хворих метастази в лімфатичних вузлах шийі охоплювали кілька рівнів бічного лімфатичного колектору. Множинне ураження бічних рівнів лімфатичних вузлів шийі виявлено у 8 (33,3%) пацієнтів, серед яких рівні III та IV у 7, а рівні IV та V – у 1. Метастазування лише в III рівень встановлено у 2 пацієнтів (5,4%). «Стрибаючі» метастази виявлено у 6 (4,9%) пацієнтів.

Виконання різних за об'ємом хірургічних втручань дозволило вивчити частоту розвитку ускладнень у пацієнтів обох груп. Було встановлено, що частота розвитку ускладнень у пацієнтів після тотальної тиреоїдектомії + центральної шийної дисекції + бічної шийної дисекції була вище у порівнянні з тотальною тиреоїдектомією + центральною шийною дисекцією. Виконання бічної шийної дисекції пов'язане із збільшенням ризику ексудації рани (сероми), появи лімфореї та запалення. Післяопераційні парези голосових зв'язок зустрічалися з однаковою частотою у пацієнтів обох груп, проте у 0,8% осіб після бічної шийної дисекції рухливість голосової складки не відновилася, що було розцінено як постійний парез. Ускладнення у вигляді транзиторного та постійного гіпаратиреозу виникали рідше серед пацієнтів, яким виконували тотальну тиреоїдектомію + центральну шийну дисекцію + бічну шийну дисекцію.

Під час роботи над дослідженням, визначена залежність між локалізацією первинної пухлини та поширенням злоякісного процесу в центральний та бічний лімфатичний колектор серед пацієнтів досліджуваної групи. Крім того, була встановлена залежність між локалізацією пухлини та метастазуванням у рівні лімфатичних вузлів шийі. Найчастіше метастази в центральному лімфатичному колекторі виявлялися у випадку розташування пухлини у нижній третині частки щитоподібної залози (48,4%) та перешийку (60,0%) ($P < 0,05$). Метастази в бічному лімфатичному колекторі виявлялися у

випадку розташування пухлини у верхній третині частки щитоподібної залози (24,5%) ($P < 0,05$). Злоякісний процес переважно поширюється на III та IV рівні лімфатичних вузлів ший, але згідно статистичних даних локалізація первинної пухлини не пов'язана з рівнем поширення метастазів у латеральний лімфатичний колектор ($P > 0,05$). За даними нашого дослідження, у більшості випадків первинні пухлини, що локалізувалися у верхній третині частки залози мали більшу частоту «стрибаючих» метастазів у порівнянні з пухлинами інших локалізацій ($P < 0,05$). «Стрибаючі» метастази розташовувалися переважно у III та IV рівнях лімфатичних вузлів ший, але згідно статистичних даних локалізація первинної пухлини не пов'язана з рівнем поширення «стрибаючих» метастазів у латеральний лімфатичний колектор ($P > 0,05$).

Важливою частиною роботи було дослідження процесів біомінералізації. Аналізу підлягали усі сторожові та несторожові лімфатичні вузли пацієнтів основної групи. За результатами остаточного гістологічного дослідження встановлено поширеність процесу біомінералізації в лімфатичних вузлах пацієнтів з високодиференційованими формами раку щитоподібної залози. Визначено, що усі випадки пов'язані з папілярною формою раку щитоподібної залози. Досліджено значення псамомних тілець та дані рекомендації для трактування результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів. Крім того, за допомогою метода фарбування по фон Коссу вдалося вивчити їх хімічний склад.

За допомогою скануючої електронної мікроскопії зразки з ознаками патологічної біомінералізації дослідили за елементним та структурно-фазовим складом. Методом рентгенівської дифракції було виявлено, що патологічні кальцинати щитоподібної залози являють собою нанокристалічний дефектний апатит кальцію.

Результати роботи можуть бути використані у практичній діяльності хірургів-онкологів, зокрема 1% розчин толуїдинового синього може використовуватися для інтраопераційного виявлення сторожових

лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком щитоподібної залози. Не зважаючи на широке застосування толуїдинового синього в медицині, у якості синього барвника для проведення біопсії він був використаний вперше.

На підставі результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів та даних про локалізацію первинної пухлини обґрунтовано вибір об'єму лімфатичної дисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози. Встановлено значення процесу біомінералізації в регіонарних лімфатичних вузлах та дані рекомендації по трактуванню результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів. Ми дійшли висновків, що лікарі-патоморфологи мають звертати особливу увагу на псамомні тільця, оскільки їх наявність в лімфатичних вузлах шиї може бути ознакою метастазування папілярного раку щитоподібної залози. Дисертаційне дослідження може бути використане як навчально-методична література під час підготовки спеціалістів у галузі патологічної анатомії та фізіології, онкології, ендокринології, загальної хірургії.

Ключові слова: щитоподібна залоза, толуїдиновий синій, сторожові лімфатичні вузли, біомінералізація, шийна дисекція.

ANNOTATION

Kurochkin A.V. The rationale for the volume of lymph node dissection in patients with differentiated forms of thyroid cancer. – Qualification of scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (Ph.D.) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. – Sumy State University, Sumy, Ukraine, 2023.

Over the past 30 years, most countries in the world have seen a rapid increase in the incidence rate and a relatively stable mortality rate from thyroid cancer. According to Global Cancer Statistics, in 2020, 586,000 people fell ill with this malignant neoplasm, which made it possible to occupy the ninth place in the structure of malignant neoplasms.

Papillary and follicular types of thyroid cancer are the most common and account for more than 90% of all cases. At the time of diagnosis, metastases in the neck lymph nodes are diagnosed in 30-80% of patients. Therapeutic neck dissections are indicated for these patients. However, the volume of surgical intervention required for patients with occult metastases in the lymph nodes of the neck is a subject of debate among many scientists.

The position of Western guidelines, in particular NCCN (National General Oncology Network) and ESMO (European Society of Clinical Oncology), is somewhat different from the Eastern one (JSTS - Japanese Society of Thyroid Surgery and JAES - Japanese Society of Endocrine Surgeons). According to NCCN and ESMO recommendations, lymph node dissection is performed only in cases where metastases are diagnosed clinically. Prophylactic central and lateral neck dissections are not recommended. On the other hand, the Japanese Society of Endocrine Surgeons recommends total thyroidectomy and central neck dissection, as this volume of surgical intervention can reduce the risk of regional recurrences. Other researchers use an even more radical approach and believe it is necessary to more carefully examine the lateral lymphatic collector to detect subclinical

metastases and perform a functional lateral neck dissection, which includes levels from II to V, according to Robbins.

Despite the different approaches to the extent of surgical intervention, most researchers agree that patients with neck lymph node metastases have a significant risk of locoregional recurrence. In addition, papillary thyroid cancer is an independent predictor of «skip» metastases, which increases the likelihood of disease recurrence and associated economic costs by 6.2 times.

The dissertation is devoted to the actual problem of substantiation of the volume of lymphatic dissection in patients with highly differentiated forms of thyroid cancer and the study of biomineralization processes in lymph nodes of the neck. The following methods were used to analyze and substantiate the research results: surgical treatment of patients, histological, histochemical, immunohistochemical, histomorphometric, physicochemical (scanning electron microscopy, energy dispersive X-ray spectroscopy, transmission electron microscopy, X-ray diffraction) research methods, statistical data processing.

During the research, the level of morbidity and mortality from thyroid cancer among residents of the Sumy region and Ukraine from 2014 to 2021 was analyzed. It was established that the indicated indicators among the population of Ukraine remain at a stable level and are lower in comparison with the global ones. Since 2017, the Sumy region has seen a decrease in morbidity, the same as European trends.

In addition, during the work on the dissertation, the sex-age characteristics of patients and the prevalence of histological variants of thyroid tumors were investigated. It has been established that women aged 50-64 and men aged 55-69 most often have thyroid cancer in Ukraine. The highest mortality is observed in the age range of 70-84 years among representatives of both sexes. As for morphological features, papillary thyroid cancer remains the most common histological variant in the Sumy region (from 70.5 to 81.9%).

To solve the problem of choosing the volume of lymphatic dissection in patients with occult metastases, we used different surgical interventions, a biopsy of

sentinel lymph nodes, and data on the location of the primary tumor. The study was conducted on two groups of patients, which were divided according to the applied diagnostic and treatment methods. The group A included 123 patients, and the group B - included 64 patients.

A 1% solution of toluidine blue was applied to patients of the group A to detect sentinel lymph nodes. In addition, the effectiveness of this blue dye was evaluated. Based on the results of sentinel lymph node biopsy and total thyroidectomy in combination with central and lateral neck dissection performed on all patients in the investigated group, it was possible to establish an identification rate, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value, false positive and false negative rates of 1% toluidine blue solution. Total thyroidectomy and central neck dissection were performed for treating patients in the group B. Toluidine blue was not used, and a sentinel lymph node biopsy was not performed.

Due to the biopsy of sentinel lymph nodes with subsequent central and lateral neck dissections, it was possible to investigate the features of regional metastasis. Among 123 patients of group A who underwent central and lateral neck dissection, metastases in the central compartment were found in 31 (25.2%) patients. In 35.5% of patients, metastases spread to the VI, and in 6.5% - to the VII level of lymph nodes of the neck of those who had metastasis in LN. Metastases in the lateral compartment were found in 24 (19.5%) people. Among them, metastases in level III cervical lymph nodes were confirmed in 24 patients (100%) and level IV in 8 patients (33.3%), which is significantly higher compared to level V (4.2%) ($P < 0.05$). Thus, metastases in the lateral neck compartment occur mainly at levels III and IV. In addition, in some cases, metastases in the lymph nodes of the neck cover several levels of the lateral compartment. Multiple lesions of the lateral levels of the neck lymph nodes were found in 8 (33.3%) patients, including levels III and IV in 7 and levels IV and V in 1 person. Metastasis was found only in the III level in 2 patients (5.4%). «Skip» metastases were found in 6 (4.9%) patients.

Performing surgical interventions of different volumes made it possible to study the frequency of complications in patients of both groups. It was established that the frequency of complications in patients after total thyroidectomy + central neck dissection + lateral neck dissection was higher than total thyroidectomy + central neck dissection. Performing a lateral neck dissection is associated with an increased risk of wound exudation (seroma), lymphorrhea, and inflammation. Postoperative paresis of the vocal cords occurred with the same frequency in patients of both groups. However, in 0.8% of patients, vocal fold mobility did not recover after lateral cervical dissection, which was considered permanent paresis. Complications in the form of transient and permanent hypoparathyroidism occurred less often among patients who underwent total thyroidectomy + central neck dissection + lateral neck dissection.

We determined the relationship between the localization of the primary tumor and the spread of the malignant process in the central and lateral neck compartments. Most often, metastases in the central lymphatic collector were detected in the case of tumor location in the lower third of the lobe of the thyroid gland (48.4%) and isthmus (60.0%) ($P < 0.05$). Metastases in the lateral lymphatic collector were detected in the case of the location of the tumor in the upper third of the lobe of the thyroid gland (24.5%) ($P < 0.05$). The malignant process mainly spreads to the III and IV levels of lymph nodes of the neck. However, according to statistical data, the localization of the primary tumor is not related to the level of spread of metastases in the lateral lymphatic collector ($P > 0.05$). According to our research, in most cases, primary tumors localized in the upper third of the lobe of the gland had a higher frequency of «skip» metastases compared to tumors of other localizations ($P < 0.05$). "Skip" metastases were located mainly in the III and IV levels of lymph nodes of the neck. However, according to statistical data, the localization of the primary tumor is not related to the level of spread of "skip" metastases in the lateral lymphatic collector ($P > 0.05$).

An important part of the work was the study of biomineralization processes. All sentinel and non-sentinel lymph nodes of patients in the main group were subject

to analysis. According to the results of the final histological examination, the prevalence of the biomineralization process in the lymph nodes of patients with highly differentiated forms of thyroid cancer was established. All cases were determined to be associated with the papillary form of thyroid cancer. The value of psamoma bodies was studied, and recommendations were given for interpreting sentinel lymph node biopsy results. In addition, it was possible to study their chemical composition using the von Koss staining method.

We used scanning electron microscopy for samples with signs of pathological biomineralization. All of them were examined for their elemental and structural-phase composition. X-ray diffraction revealed that pathological calcifications of the thyroid gland are nanocrystalline defective calcium apatite.

The work results can be used in the practical activities of oncological surgeons. In particular, a 1% solution of toluidine blue can be used for intraoperative detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer. Despite the wide use of toluidine blue in medicine, it was used for the first time as a blue dye for biopsy.

Based on the results of the biopsy of sentinel lymph nodes and data on the localization of the primary tumor, the choice of the volume of lymphatic dissection in patients with highly differentiated forms of thyroid cancer is justified. The importance of biomineralization in regional lymph nodes was investigated, and recommendations were given for interpreting the biopsy results of sentinel lymph nodes. We concluded that pathologists should pay special attention to psamoma bodies, since their presence in the lymph nodes of the neck can be a sign of metastasis of papillary thyroid cancer. The dissertation research can be used as educational and methodological literature during the training of specialists in pathological anatomy and physiology, oncology, endocrinology, and general surgery.

Key words: *thyroid gland, toluidine blue, sentinel lymph nodes, biomineralization, neck dissection.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Moskalenko Y, Kurochkin A, Vynnychenko I, Kravets O, Piddubnyi A, Moskalenko R et al. Toluidine blue for the detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia (Scopus)*. 2022;26(4):259-267. doi:10.5114/wo.2022.124585. (Дисертантом створений дизайн дослідження, проведені хірургічні втручання, аналізовані дані, сформульовані висновки).

2. Kurochkin A, Moskalenko R. Diagnostic value of lymph node calcification in thyroid cancer. *Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph / ed. Anita Jankovska*. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. P. 194–212. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23> (Дисертантом здійснений збір зразків тканин для дослідження, виконано аналіз даних та сформульовано висновки).

3. Kurochkin A, Moskalenko Yu., Kmyta O. Analysis of thyroid cancer incidence and mortality trends among the residents of the Sumy region. *EUMJ*. 2022;10(4):322-332 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):322-332](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):322-332) (Дисертантом здійснений пошук та аналіз статистичних даних).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Курочкін А.В., Москаленко Ю.В. Бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози. *Буковинський медичний вісник*. 2022;26(3):84–90 doi: 10.24061/2413–0737.XXVI.3.103.2022.14 (Дисертантом проведено бібліометричний пошук та аналіз результатів дослідження).

5. Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. *EUMJ*.2021;9(4):401-409. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).

(Дисертантом створений дизайн дослідження, проведені хірургічні втручання, аналізовані дані, сформульовані висновки).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

6. Курочкін А. В., Винниченко І.О., Винниченко О.І. Інтраопераційне контрастування регіонарного лімфоколектора у пацієнтів з диференційованим раком щитовидної залози (сT1-4 N0 M0). У: Матеріали з'їзду: *XIV з'їзд онкологів та радіологів України*; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 57–58. *(Дисертантом проведені оперативні втручання у пацієнтів та статистичний аналіз результатів дослідження).*

7. Kurochkin A. V. Morbidity and mortality of thyroid cancer in Sumy region (Ukraine). *Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends*; Materials of the 25th International Scientific and Practical Conference; October 7, 2022; Riga (Latvia) remotely; 2022. p. 102–105. *(Дисертантом проведено пошук та статистична обробка отриманих даних).*

8. Kurochkin A. V., Moskalenko Y. V., Moskalenko R. A. Pathological calcification in the lymph nodes of patients with thyroid cancer. *Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends*; Materials of the 29th International Scientific and Practical Conference; February 7, 2023; Teplice (Czech Republic), remotely; 2023. p. 436–440 *(Дисертант приймав участь у проведенні досліджень та сформулював висновки).*

9. Kurochkin A.V., Vynnychenko I.O. Lymph nodes dissection in patients with highly differentiated thyroid cancer. *Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”*. Lviv, Ukraine. 29-31 January 2023. Pp. 110-114. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv> *(Дисертант виконав усі хірургічні втручання та статистичну обробку даних).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	26
1.1. Толуїдиновий синій: історія застосування, сучасні тренди.....	26
1.2. Діагностичне значення кальцифікації лімфатичних вузлів у пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози: молекулярна основа процесу.....	30
1.3. Особливості регіонарного метастазування раку щитоподібної залози, його прогностичне значення, техніка виконання біопсії	35
1.4 Бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози.....	40
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
2.1 Характеристика обстежених хворих та дизайн дослідження.....	46
2.2 Матеріали і методи дослідження.....	50
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА СМЕРТНОСТІ ВІД РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД ЖИТЕЛІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ.....	53
РОЗДІЛ 4 ТОЛУЇДИНОВИЙ СИНІЙ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СТОРОЖОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	62
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕГІОНАРНОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ФОРМ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....	71
РОЗДІЛ 6 ПАТОЛОГІЧНА КАЛЬЦИФІКАЦІЯ В ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	79
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	87
ВИСНОВКИ.....	106
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	109
ПРИМІТКИ.....	111
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ.....	113
ДОДАТКИ.....	133

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

APLP2 – білок-2, подібний до амілоїдного попередника.

CTF – С-кінцеві фрагменти.

КНП СОР – комунальне некомерційне підприємство Сумської обласної ради.

ІГХ – імуногістохімія.

ПТ – псамомні тільця.

ДК – дистрофічна кальцифікація.

TGF- β – β -трансформуючий фактор росту.

BMP-1 – білок металопротеїнази 1.

BMP2-7 – білок металопротеїнази 2-7.

Runx2 – молекула Runx2.

CD44v6 – молекула CD44v6.

SciVal – база даних SciVal.

VOSviewer – інструмент бібліометричного аналізу VOSviewer.

SEM – скануюча електронна мікроскопія.

EPC – енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія.

ОКТ – оптична когерентна томографія.

β ТКМФ – трикальцій магнію фосфат.

TEM – трансмісійна електронна мікроскопія.

NCCN – Національна загальна онкологічна мережа.

ESMO – Європейське товариство клінічної онкології.

JSTS – Японське товариство хірургії щитоподібної залози.

JAES – Японське товариство ендокринних хірургів.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Останні 30 років у більшості країн світу спостерігається швидке зростання рівня захворюваності та відносно стабільний рівень смертності від раку щитоподібної залози. Згідно даних Global Cancer Statistics у 2020 році на дане злоякісне новоутворення захворіло 586000 осіб, що дозволило зайняти дев'яте місце в структурі злоякісних новоутворень [1].

Папілярний та фолікулярний типи раку щитоподібної залози є найбільш поширеними та складають більше 90% від загальної кількості випадків [2]. На момент встановлення діагнозу метастази в лімфатичних вузлах шийї діагностують у 30-80% пацієнтів. Такому контингенту хворих показане виконання терапевтичних лімфатичних дисекцій [3]. Проте, предметом дискусії багатьох вчених є об'єм хірургічного втручання, необхідний для ефективного лікування пацієнтів із субклінічними метастазами у шийний лімфатичний колектор [2, 4]. У проведених дослідженнях було доведено, що ураження лімфатичних вузлів шийї з II по V рівні по Роббінесу [5], великі розміри первинної пухлини та поширення за межі капсули щитоподібної залози є незалежними факторами ризику негативного прогнозу у пацієнтів [3, 6-8].

Позиція західних керівництв, зокрема NCCN (Національної загальної онкологічної мережі) [9] та ESMO (Європейського товариства клінічної онкології) [10] дещо відрізняється від східних (JSTS – Японського товариства хірургії щитоподібної залози та JAES – Японського товариства ендокринних хірургів) [11]. Відповідно до рекомендацій NCCN та ESMO, дисекція лімфатичних вузлів проводиться лише у випадках, коли метастази діагностуються клінічно. Профілактична центральна та бічна шийна дисекція не рекомендується [9, 10]. Японське товариство ендокринних хірургів, навпаки, рекомендує виконання тотальної тиреоїдектомії та центральної шийної дисекції, оскільки саме такий об'єм оперативного втручання здатний зменшити

ризик регіонарних рецидивів [12]. Інші дослідники застосовують ще більш радикальний підхід та вважають, що необхідно ретельніше обстежувати бічний лімфатичний колектор з метою виявлення субклінічних метастазів та виконувати функціональну бічну лімфатичну дисекцію, що включає рівні від II до V по Роббінсу [13].

Не зважаючи на різний підхід до об'єму оперативного втручання, більшість дослідників визнають, що у пацієнтів з метастазами в лімфатичні вузли шиї спостерігається значний ризик локорегіонарного рецидиву [14]. Крім того, папілярний рак щитоподібної залози є незалежним предиктором «стрибаючих» метастазів [15, 16], що, в свою чергу, у 6.2 рази підвищує ймовірність розвитку рецидиву захворювання та пов'язаних з цим економічних витрат [17].

Запорукою ефективного визначення статусу лімфатичного колектору шиї на доопераційному етапі мало б бути ультразвукове дослідження, за результатами якого повинно проводитися оперативне втручання відповідного об'єму. На жаль, у багатьох публікаціях повідомляється, що чутливість цього методу критично низька [18, 19]. Зокрема, Bhangu et al. [13] повідомляють, що чутливість УЗД для визначення метастазів в лімфатичних вузлах шиї складає 22,1%, специфічність 96,0%, позитивне прогностичне значення 76,0%, негативне прогностичне значення 68,2%, точність 69,1%. Отже, спираючись на дані УЗД неможливо визначитися з адекватним об'ємом лімфатичної дисекції.

В останнє десятиліття з'явилися пропозиції щодо виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози. Подібна методика застосовується при раку молочної залози та меланомі шкіри. Концепція біопсії сторожових лімфатичних вузлів побудована на малоінвазивному втручанні, що дозволяє оцінити регіонарні лімфатичні вузли, метастази в яких не визначалися на доопераційному етапі. Дана діагностична процедура дозволяє виконувати лімфатичні дисекції лише тим хворим, у яких метастази в сторожові лімфатичні вузли підтверджені гістологічно.

Лімфатична система щитоподібної залози особливо складна. Розрізняють початковий горизонтальний (центральный) і вертикальний (латеральний) лімфатичні шляхи метастазування. Вони розвиваються паралельно, тому прогнозувати, у центральний чи бічний лімфатичний колектор відбудеться метастазування дуже складно, оскільки цей процес є практично індивідуальним. Крім того, близько 70% пацієнтів демонструють наявність сторожових лімфатичних вузлів більш ніж в одному рівні лімфатичних вузлів шиї. Біопсія сторожових лімфатичних вузлів дозволяє виявити до 97% метастазів у центральному лімфатичному колекторі та до 33% - у бічному [20].

Очікується, що біопсія сторожових лімфатичних вузлів з використанням високоефективного барвника здатна вирішити проблему об'єму лімфатичної дисекції при клінічно не визначених метастазах в регіонарних лімфатичних вузлах.

Барвник повинен бути високоінформативним, з низьким рівнем хибнонегативних результатів, побічних ефектів та не призводити до розвитку анафілактичних реакцій. В економічно розвинутих країнах спостерігається тенденція до поєднаного використання синіх барвників та радіоізотопної діагностики. Для країн з низьким рівнем доходу важливо, щоб препарат був доступним та дешевим, тому перевагу надають використанню лише синіх барвників [21]. Ми вважаємо, що цим вимогам до барвника відповідає толуїдиновий синій – цитохімічний барвник з широким спектром застосування в медицині. Liu et al. [22] проводили дослідження на білих кроликах, порівнюючи ефективність застосування толуїдинового синього-декстрану-40 (ТВ-Дех-40) та звичайного розчину толуїдинового синього як специфічних контрастів для ідентифікації лімфатичної системи ділянки голови та шиї. Патологічних змін в системі кровотворення та інших органах тварин не виявлено. Літератури про використання толуїдинового синього як барвника для проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів у людей не знайдено. Зважаючи на широкий спектр застосування в медицині, ми вирішили оцінити

його ефективність при проведенні біопсії сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози.

У процесі дослідження субклінічних метастазів лікарі функціональної діагностики та патоморфологи часто стикаються з явищем біомінералізації в щитоподібній залозі та регіонарних лімфатичних вузлах. В деяких дослідження [23] мікрокальцифікати вважають ознакою злякисного росту. Ми вирішили провести власне дослідження та визначити не лише поширеність процесу біомінералізації в лімфатичних вузлах ший, але і фізико-хімічні властивості кальцифікатів.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі – обґрунтуванню об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконане згідно з планом наукових досліджень кафедри онкології та радіології Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету та за фінансової підтримки гранту Міністерства освіти і науки України № 0112U100471 «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками Ag + та Cu 2+». Відповідно до теми проєкту виконано розділ дослідження про біомінералізацію лімфатичних вузлів у пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози.

Тема дисертації була затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 6 від 08.12.2016) та уточнена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 8 від 09.02.2023).

Мета дослідження. Обґрунтувати об'єм лімфатичної дисекції у пацієнтів з клінічно невизначеними метастазами диференційованих форм раку щитоподібної залози та встановити значення процесу біомінералізації в регіонарних лімфатичних вузлах.

Завдання дослідження:

1. Виявити тенденції захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози в Сумській області впродовж 2014-2021 років та порівняти їх із загальноукраїнськими та світовими даними. Вивчити поширеність гістологічних варіантів пухлин та статеві-вікові характеристики пацієнтів.
2. Оцінити ефективність інтраопераційного контрастування сторожових лімфатичних вузлів 1% розчином толуїдинового синього.
3. Вивчити частоту прихованого метастазування у пацієнтів з диференційованими формами раку щитоподібної залози, у яких за даними фізикального огляду та УЗД метастази в лімфатичних вузлах шийї не визначалися. Встановити поширеність «стрибаючих» метастазів.
4. Виявити закономірності метастазування раку щитоподібної залози у регіонарні лімфатичні вузли в залежності від локалізації первинної пухлини.
5. З'ясувати частоту і характер ускладнень тотальних тиреоїдектомій з центральною і бічною шийною дисекцією та тотальних тиреоїдектомій з центральною шийною дисекцією.
6. Провести гістологічне та гістохімічне дослідження лімфатичних вузлів для виявлення метастазів та патологічної біомінералізації. Вивчити патологічні біомінеральні утворення в регіонарних лімфатичних вузлах фізико-хімічними методами дослідження та їх діагностичну значущість.
7. Обґрунтувати об'єм шийної лімфатичної дисекції при диференційованих формах раку щитоподібної залози без ознак метастазування в регіонарні лімфатичні вузли, використовуючи результати біопсії сторожових лімфатичних вузлів та дані про локалізацію первинної пухлини.

Об'єкт дослідження: диференційовані форми раку щитоподібної залози (папілярний та фолікулярний).

Предмет дослідження: клінічні, клініко-морфологічні, імуногістохімічні та фізико-хімічні ознаки тканин диференційованого раку щитоподібної залози, а також толуїдиновий синій для забарвлення з метою

біопсії сторожових лімфатичних вузлів. Вплив обсягу лімфодисекції на частоту розвитку ускладнень.

Методи дослідження:

1. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози та усіх зон ший з доплерографією.
2. Тонкоголкава пункційна аспіраційна біопсія з подальшим проведенням цитологічного дослідження та фарбуванням зразків пухлин щитоподібної залози по Мею-Гюнвальду-Гімзе.
3. Хірургічний метод: виконання тиреоїдектомії, центральної та бічної шийної дисекції.
4. Макроскопічний метод: візуальне вивчення стану пухлин щитоподібної залози та регіонарних лімфатичних вузлів.
5. Гістологічний метод із забарвленням тканини щитоподібної залози та регіонарних лімфатичних вузлів гематоксилін-еозином.
6. Імуногістохімічний метод: застосування антитіл до тиреоглобуліну (Tg) та остеопонтину.
7. Гістохімічний метод: забарвлення препаратів лімфатичних вузлів щитоподібної залози за фон Коссом.
8. Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) з енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією (ЕРС) для дослідження кальцифікатів за елементним та структурно-фазовим складом.
9. Рентгенівська дифракція біокальцинатів.
10. Трансмісійна електронна мікроскопія.
11. Статистичні методи – застосування параметричних та непараметричних статистичних показників, метод середніх величин.

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами дослідження нами було оцінено ефективність застосування 1% розчину толуїдинового синього як синього барвника для біопсії сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози.

Встановлено показник виявлення, чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення та негативне прогностичне значення, частоту хибно негативних та хибно позитивних результатів під час його використання. Нами визначені особливості метастазування в регіонарні лімфатичні вузли в залежності від локалізації первинної пухлини та поширеність «стрибаючих» метастазів.

Сукупність отриманих даних дістала подальший розвиток. Нами був розроблений алгоритм визначення об'єму лімфатичної дисекції, враховуючи результати біопсії сторожових лімфатичних вузлів та дані про локалізацію первинної пухлини.

Встановлено, що частота розвитку ускладнень у пацієнтів, яким виконували тотальну тиреоїдектомію, центральну та бічну лімфатичну дисекцію є вищою у порівнянні з пацієнтами, що підлягали лише тиреоїдектомії та центральній шийній дисекції.

Визначено значення патологічної біомінералізації в лімфатичних вузлах пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози, та встановлений елементний та структурно-фазовий склад кальцифікатів.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонований метод біопсії сторожових лімфатичних вузлів з використанням толуїдинового синього доступний та точний. Даний барвник не поступається іншим синім барвникам (метиленовому синьому, ізосульфану синьому, Patent Blue V), а навпаки, навіть переважає їх по таким параметрам, як показник виявлення, специфічність, частка хибно позитивних результатів, алергенність. Отримані результати дослідження дозволяють рекомендувати толуїдиновий синій при оперативних втручаннях у пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози.

Результати дослідження особливостей регіонарного метастазування, поширеності «стрибаючих» метастазів та визначення залежності метастазування від локалізації первинної пухлини дозволили розробити діагностичний та лікувальний алгоритм для визначення об'єму лімфатичної дисекції. Об'єм хірургічного втручання пропонується визначати на підставі

даних про локалізацію первинної пухлини та результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів.

Ознаки патологічної біомінералізації, зокрема кальцифікати лімфатичних вузлів ший, можуть бути суттєвим диференціально-діагностичним критерієм папілярного раку щитоподібної залози при ультразвуковому та патогістологічному дослідженнях. При виявленні мікрокальцинатів – ознаки метастазування пухлини, лікарям потрібно мати онкологічну настороженість. Лікарі-патоморфологи повинні враховувати: наявність псамомних тілець в сторожових лімфатичних вузлах - це ознака регіонарного метастазування.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній роботі онкологів, хірургів, патологоанатомів, ендокринологів.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах онкології, променевої діагностики і терапії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, онкології та радіології Буковинського державного медичного університету, онкології та радіології Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, онкології Харківського національного медичного університету у вигляді методичних рекомендацій. Результати дослідження використовують у лікувальній та діагностичній роботі Сумського обласного клінічного онкологічного центру та багатопрофільного медичного центру «Медея».

Особистий внесок дисертанта. Здобувач самостійно розробив дизайн дослідження, сформулював мету та завдання, розробив методику біопсії сторожових лімфатичних вузлів із застосуванням 1% розчину толуїдинового синього та виконував хірургічне лікування усіх пацієнтів. Проводив дослідження матеріалу та приймав участь у проведенні гістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного дослідженнях сторожових лімфатичних вузлів та первинної пухлини. Автором було самостійно проведено пошук та аналіз наукових публікацій, а також статистичну обробку отриманих результатів та їх інтерпретацію. Автором написані усі розділи дисертації та сформульовані висновки. Рентгенодифракційне дослідження проводилося в

Інституті прикладної фізики НАН України з консультативною допомогою кандидата фізико-математичних наук С. М. Данильченка. Скануюча електронна мікроскопія зразків виконана в Сумському державному університеті за допомогою д. мед. н., професора Р. А. Москаленка.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: XIV–му з’їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, Україна, 30 вересня–02 жовтня 2021), XXV–ій Міжнародній науково–практичній конференції Університету Латвії (м. Рига, Латвія, 07 жовтня 2022), XXIX–ій Міжнародній науково–практичній конференції (м. Тепліце, Чехія, 07 лютого 2023), XI–ій Міжнародній науково–практичній конференції (м. Львів, Україна, 29-31 січня 2023). Дисертаційну роботу заслухано на кафедральному семінарі Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету 03 березня 2023 року (протокол № 11).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 4 статті, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у закордонному журналі, що індексується наукометричною базою Scopus (Q3), 1 – розділ монографії у закордонному виданні, 4 – матеріали і тези конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з класичних розділів: анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень (4 розділи), аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, приміток, списку використаних джерел, а також додатків. Робота викладена на 140 сторінках, містить 23 рисунка, 15 таблиць та список із 159 використаних джерел (157 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Толуїдиновий синій: історія застосування, сучасні тренди

Толуїдиновий синій був відкритий Вільямом Перкіном у 1856 році. Він належить до тіазинових катіонних барвників, що здатні забарвлювати біологічні клітини та тканини. Толуїдиновий синій розчинний у воді, етанолі та здатний виявляти базофілію в субстратах, що містять доступні аніонні радикали. Не зважаючи, що барвник відкритий дуже давно, він досі займає важливе місце в сучасних біологічних дослідженнях. У листопаді 2018 року дослідницька платформа Web of Science посилалася на приблизно 4800 статей, у яких згадується використання толуїдинового синього. Безпосередньо у 2018 році було опубліковано 245 статей за цією тематикою [24].

Ще у 1930 році толуїдиновий синій використовували в ботаніці. Було помічено, що коленхіма, паренхіма та здерев'янілі стінки рослин фарбувалися у різні кольори [25]. Сучасні дослідження із застосуванням толуїдинового синього включають у себе виявлення змін у складі клітинних стінок у відповідь на мінеральний стрес [26], вивчення стадій розвитку паростків та насіння [27], а також рівня стійкості до галлових нематод у рослин томатів [28].

Толуїдиновий синій застосовують у якості барвника для ідентифікації протеогліканів і глікозаміногліканів під час електрофорезу в агарозному гелі [29], а також під час проведення фотодинамічного аналізу антимікробної хіміотерапії для пригнічення життєздатності біоплівки, які утворюються бактеріями та грибами [30, 31].

Толуїдиновий синій широко використовується в медицині. Ще у 80-х роках препарат застосовували зовнішньо для оцінки ушкодження аногенітальної ділянки у дорослих та дітей, що стали жертвами сексуального насильства [32, 33]. Останніми роками спостерігається зростання інтересу наукової спільноти до випадків сексуального насильства. Біологічні докази,

висунуті під час розслідування та судового розгляду, є одним із основних параметрів правової оцінки, тому експертизи слід проводити дуже детально. Неточні чи неадекватні висновки можуть призвести до порушення особистих прав і неправильних судових рішень.

Дослідження, виконане Berlitz et al. мало на меті оцінити достовірність та ефективність синього барвника в кольпоскопічній оцінці пошкодження статевих органів у жінок з або без анамнезу статевого акту за згодою. Згідно отриманих даних, стандартизована кольпоскопія в поєднанні з толуїдиновим синім полегшує оцінювання генітальних пошкоджень. Генітальна травма, розташована в іншому місці, ніж по задній частині входу в піхву, є рідкісною для добровільного статевого акту [34].

Обробка слизових даним барвником є настільки ефективною у виявленні мікроскопічних пошкоджень, що може використовуватися для діагностики хронічного подразнення ділянки промежини у велосипедистів. Використання велосипедів та типового спортивного обладнання стає все більш поширеним. Зазвичай даний вид спорту сприймається як позитивний для здоров'я, але можуть бути і деякі небажані наслідки. Зокрема, важливою проблемою є систематичний контакт із статевими органами. Незважаючи на вдосконалення ергономіки, побічна дія від занять цим видом спорту все ще спостерігається. Застосування толуїдинового синього допомагає встановити ступінь пошкодження ділянки промежини та попередити розвиток еректильної дисфункції серед чоловіків-велосипедистів та зниження чутливості у ділянці промежини у жінок [35].

Толуїдиновий синій вже давно активно застосовується для діагностики передракових захворювань та злоякісних новоутворень порожнини рота [36, 37]. Даний метод залишається актуальним донині. Чутливість толуїдинового синього 73%, специфічність - 69%, а також є більш чутливим при важкій дисплазії, але більш специфічним при доброякісних ураженнях. Даний барвник володіє високою інформативністю для діагностики раку порожнини

рота або передракових уражень, але не достатньо надійний для використання у якості скринінгу [38].

Ozturk et al. [39] у своєму дослідженні продемонстрували, що фарбування ендометрія толуїдиновим синім є надійною та високочутливою технікою, яку можна використовувати при дослідженні заморожених ділянок зразків матки у випадку підозри на злоякісне новоутворення. Крім того, даний барвник може виявитися корисним при гістероскопії, хоча техніка, інтерпретація та показання потребують подальших досліджень.

Толуїдиновий синій визнано потенційним засобом боротьби з хворобою Альцгеймера. Суть дії речовини полягає в тому, що агрегати асоційованого з мікротрубочками білка Тау, що вважаються основною ознакою хвороби Альцгеймера, накопичуються внутрішньоклітинно та чинять токсичний вплив на нейрони. Вчені намагаються дослідити різноманітні засоби у вигляді синтетичних і природних сполук, які були б спрямовані проти агрегації цих білків. Толуїдиновий синій є основним барвником родини фенотіазинів, який під час опромінення світлом 630 нм перетворюється у фотозбуджену форму, що призводить до генерації синглетних форм кисню. Таким чином, пригнічення агрегації білка Тау та зменшення загибелі нейронів призводять до покращення поведінкових реакцій [40].

Najm et al. [41] дослідили, що у дослідженні *in vitro* толуїдиновий синій у поєднанні з фотодинамічною терапією можна вважати безпечним та ефективним засобом лікування лейшманіозу. Під час проведення експерименту на мишах не було виявлено токсичності чи будь-якого негативного впливу такого лікування.

За допомогою толуїдинового синього можна діагностувати малярію. Мазок периферичної крові, пофарбований цим барвником, дозволяє легко ідентифікувати плазмодія, а також визначити його вид при малому збільшенні та за короткий період часу. Даний метод є швидким, легким та ефективним [42].

У випадку метгемоглобінемії толуїдиновий синій використовується у якості антидота першої лінії та вводиться внутрішньовенно, що свідчить про безпечність використання цього синього барвника у вигляді ін'єкції [43]. В літературних джерелах був описаний єдиний випадок розвитку ускладнень, а саме едеми, внаслідок екстравазації та потрапляння толуїдинового синього в м'які тканини [44]. Автори відзначають, що випадок поодинокий і раніше не було зафіксовано подібних небажаних реакцій. Але найчастіше цей синій барвник використовують для фарбування гістологічних зразків [45].

Проведено дослідження на білих кроликах, порівнюючи ефективність застосування толуїдинового синього-декстрану-40 (ТВ-Dex-40) та звичайного розчину толуїдинового синього як специфічних контрастів для ідентифікації лімфатичної системи ділянки голови та шиї. Було продемонстровано, що толуїдиновий синій забарвлює лімфатичні судини і досягає сторожових лімфатичних вузлів у середньому за $3,22 \pm 0,34$ секунди. Середній діапазон дифузії становив $20,00 \pm 1,05$ мм. Усі сліди від фарбування повністю зникали через 2 дні. Під час проведення аналізу крові та патологічного дослідження основних органів відхилень не було виявлено [46].

Толуїдиновий синій визнано цінним препаратом для лікування раку підшлункової залози. Він може бути використаним у якості препарату таргетної терапії, оскільки здатний впливати на білок-2, подібний до амілоїдного попередника (APLP2) і його С-кінцеві фрагменти (CTF), що на високому рівні експресуються на пухлинних клітинах підшлункової залози. Блокуючи експресію APLP2, толуїдиновий синій пригнічує ріст пухлини. Дослідницька команда дійшла висновку, що даний синій барвник можна використовувати для уповільнення росту та життєздатності клітин раку підшлункової залози [47].

Topaloglu et al. проводили дослідження на клітинах раку простати, спрямоване на оцінку потенційної фотодитоксичності орто-опосередкованої фотодинамічної терапії толуїдиновим синім. Було доведено протипухлинну дію толуїдинового синього орто після опромінення лазером з довжиною хвилі

655 нм. Вчені дійшли висновку, що позитивний ефект спричинений виробництвом активних форм кисню [48].

Хромоендоскопія з толуїдинови синім у поєднанні з розчином Люголя є ефективним засобом діагностики передракових станів та поверхневих новоутворень стравоходу. Даний метод має чутливість 100%, специфічність 85,7%, позитивну прогностичну цінність 30%, негативну прогностичну цінність 100% [49].

На основі толуїдинового синього командою вчених було розроблено специфічний гідрогель, який у поєднанні з фотодинамічною терапією використовується для місцевої терапії акне. Використання антибіотиків та фотодинамічної терапії призводить до появи стійкості бактерій та серйозної побічної дії, в той час як гідрогель на основі толуїдинового синього дозволяє подовжити час утримування фотосенсибілізатора у місці ураження та покращує терапевтичний ефект [50].

Загалом, толуїдиновий синій не втрачає своєї актуальності. Переважна кількість наукових досліджень була виконана за останні 3 роки, що вказує на перспективність подальшого дослідження сфер використання цього барвника.

1.2. Діагностичне значення кальцифікації лімфатичних вузлів у пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози: молекулярна основа процесу

Захворюваність на рак щитоподібної залози зростає в усьому світі протягом останніх 30 років. Він є одним з найбільш поширених злоякісних новоутворень ендокринних органів [51]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) пропонує класифікувати рак щитоподібної залози на диференційований, низькодиференційований та недиференційований. До високодиференційованих форм належить папілярний, фолікулярний РЩЗ та карцинома з клітин Гюртле. Разом вони діагностуються у 95% випадків та мають значно кращий прогноз у порівнянні з низько- та недиференційованими формами [52].

У пацієнтів з високодиференційованими пухлинами млявий перебіг онкологічного процесу, 10-річна виживаність сягає 90-95%. Похилий вік, чоловіча стать, великі розміри пухлини, мультифокальність, наявність віддалених метастазів - фактори, які впливають на результати лікування пацієнтів [53].

Після аварії на ЧАЕС проблема раку щитоподібної залози стала особливо актуальною. В Україні статистичний облік випадків захворюваності розпочато з 1989 році. На той час захворюваність серед чоловіків становила 1,01 на 100 тис. населення, а серед жінок – 3,54 на 100 тис. населення. З кожним роком ці цифри зростали. Станом на 2012 рік ці показники значно збільшилися. Загальна захворюваність на рак щитоподібної залози в Україні становила 5,5 на 100 тис. населення (у чоловіків – 2,2, у жінок – 8,3), а в 2019 році – 9,3 на 100 тисяч. населення (чоловіки – 3,8, жінки – 14,2) [54; 55].

Об'єм оперативного втручання у хворих на диференційований рак щитоподібної залози з клінічно невиявленими метастазами в регіонарні лімфатичні вузли є актуальною проблемою сучасної онкології. Згідно з останніми дослідженнями, стан регіонарного лімфатичного колектора є прогностичним фактором безрецидивного виживання пацієнтів. Тому пошук надійних методів діагностики метастатичних лімфатичних вузлів щитоподібної залози є одним із важливих завдань. Після морфологічного дослідження сторожового лімфатичного вузла вирішується питання селективної лімфодисекції. Діагностика сторожових лімфатичних вузлів та дослідження їх морфологічного статусу дозволяють отримати повну інформацію про стадію раку щитоподібної залози, спланувати подальшу терапію та надати індивідуальний прогноз для кожного пацієнта [56].

Тривалий час для візуалізації та біопсії сторожових лімфатичних вузлів клініцисти використовували ізосульфановий синій та метиленовий синій, які мають багато побічних ефектів: забарвлюють прилеглі тканини та жирову тканину, що заважає візуалізації тканинних структур та ускладнює гістологічне дослідження. Раніше було проведено дослідження із

застосуванням 1% розчину толуїдинового синього, яке показало покращення якості біопсії сторожових лімфатичних вузлів [57].

Кальцифікація є однією з клініко-морфологічних особливостей пухлини щитоподібної залози [58]. Прогностичне та діагностичне значення кальцифікації вивчене не повністю, хоча зустрічається вона з високою частотою. Кальцифікати починають візуалізуватися на дуже ранніх стадіях розвитку злоякісної пухлини та мають вигляд нанокристалічних об'єктів [59; 60]. Ультразвукове дослідження є одним найбільш ефективних та доступних методів діагностики патології щитоподібної залози. Патологічна біомінералізація в лімфовузлах є тривожним сигналом в аспекті ризику виявлення злоякісної пухлини. В свою чергу, цей процес є одним із предикторів загальної виживаності [61].

Проявом процесу біомінералізації є розвиток так званих псамомних тілець (ПТ) - мінералів округлої форми, утворених концентричними шарами. Подібна форма у мікросферолітів, але на відміну від ПТ вони не мають пластинчастої структури [62].

На сьогоднішній день клінічне значення ПТ, а також молекулярні механізми їх утворення та причини мінералізації залишаються неясними. Кальцинати розміром більше 1 мм із задньою акустичною тінню вважаються макрокальцифікатами. Найчастіше для опису кальцифікованих структур використовують терміни «яєчна шкаралупа», «кільцеподібна» або «ободоподібна» периферична кальцифікація та «груба щільна кальцифікація» [63]. Кальцифікати можуть бути різних розмірів, але усі об'єднані належністю до процесу дистрофічної кальцифікації (ДК), оскільки розвиваються в дегенерованих або некротичних тканинах.

На основі гістологічних особливостей карцином щитоподібної залози кальцифікацію класифікують як псамомні тільця, стромальні кальцинози або формування кісткової тканини [64].

Псамомні тільця є діагностичною ознакою папілярної карциноми щитоподібної залози. Вони визначаються як сферичні кальцифіковані

вогнища з концентричними нашаруваннями, які зазвичай розташовані в стромальній основі пухлини та відрізняються від інтрафолікулярного ущільненого колоїду [64]. Крім того, згідно з нашим досвідом, процес іноді спостерігається всередині стромальних кальцифікатів. Мінеральне утворення вважається кістковим формуванням лише тоді, коли можна ідентифікувати кістковий матрикс та остеоцити [65].

Усі інші кальцифікати, які не відповідають критеріям псамомних тілець або формуванню кісткової тканини, класифікують як стромальні, включаючи псамоматоїдні. Для них характерна сферична форма без розшарувань або неправильна форма з розшаруваннями. Під час проведення однофакторного регресійного аналізу псамомні тільця, кальцифікація строми, формування кісткової тканини, вік, стать пацієнта, розмір пухлини, екстратиреоїдна інвазія, категорія T, метастази в лімфатичних вузлах, стадія онкологічного процесу та краї резекції визнані факторами ризику рецидиву захворювання. У багатофакторному регресійному аналізі незалежними предикторами рецидиву визнано похилий вік (старше 60 років) і наявність метастазів у лімфатичних вузлах. Псамомні тільця не показали такої закономірності [66].

Механізми патологічної біомінералізації. Патологічна біомінералізація може бути дистрофічною та метастатичною [67].

У випадку, коли в ділянках некрозу відкладаються солі кальцію можна говорити про дистрофічну біомінералізацію. Солі кальцію відкладаються в мертвих тканинах або тканинах у стані глибокої дистрофії. Провідною причиною дистрофічної біомінералізації є фізико-хімічна зміна тканин, яка забезпечує всмоктування солей кальцію з крові та тканинної рідини [67]. Під час цього процесу утворюються кристалічні мінерали, що складаються з фосфату кальцію в апатиті, подібному до гідроксиапатиту кістки. Цей процес складається з ініціації та поширення. Розвивається як у клітинах, так і в позаклітинному просторі. Поза клітиною фаза ініціації відбувається у везикулах з мембраною діаметром близько 20 нм. Кальцит концентрується в цих везикулах завдяки своїй спорідненості з кислими фосфоліпідами, а

фосфати накопичуються завдяки мембранозв'язаним фосфатазам. Ініціація внутрішньоклітинної мінералізації відбувається в мітохондріях мертвих або відмираючих клітин, які утримують кальцій [68]. Кристали утворюються під час фази поширення. Це залежить від концентрації кальцію і фосфору в позаклітинному просторі і наявності мінеральних інгібіторів, колагену та інших білків. Остеопонтин приймає участь у мінералізації кісткової тканини та дистрофічній біомінералізації. Колаген здатний стимулювати утворення кристалів [69].

Метастатична біомінералізація, на відміну від дистрофічної, може розвиватися в нормальних тканинах на фоні гіперкальціємії, спричиненої такими станами, як гіперпаратиреоз, гіпотиреоз, інтоксикація вітаміном D, системним саркоїдозом, хворобою Аддісона, ідіопатичною гіперкальціємією [70].

Молекулярна основа утворення псамомних тілець, кальцифікації строми та осифікації ЩЗ невідома. Однією із теорій є те, що лінія клітин тиреоїдної карциноми 8505С може продукувати BMP-1 і BMP-2 [71]. BMP-1 або проколаген-Спептидаза є металопротеїназним ферментом; інші кісткоутворюючі білки, такі як BMP 2–7, є білками, подібними до β -трансформуючого фактора росту (TGF- β) [71]. BMP-1 може перетворювати білкові попередники, такі як ламінін-5, проколаген, фактори росту та диференціювання 8, 11 і TGF- β 1, у їх активні форми. Вони відіграють різноманітні ролі в клітинній адгезії та регуляції мінералізації. BMP-1 також може активувати два інших білки сімейства BMP: BMP-2 і BMP-4, руйнуючи їх антагоніста, хордин [72]. Серед інших кісткоутворюючих білків значну роль відіграє BMP-9 [73], який є одним із найбільш остеогенних підтипів кісткоутворюючих білків. В процесі осифікації експресія BMP-9 істотно зростає. Такої реакції не спостерігається за відсутності ознак мінералізації тканин [74]. У деяких дослідженнях повідомляється про зв'язок формування псамомних тілець з експресією BMP-11 і остеопонтином. Обидва білки продукуються макрофагами [75].

Окрім білків сімейства BMP, TGF- β та остеопонтину, у процесах біомінералізації диференційованих пухлин ЩЗ приймають участь такі молекули, як Runx2, CD44v6 та остеокальцин [76].

Ознаки патологічної біомінералізації можуть бути суттєвим диференціально-діагностичним критерієм пухлин щитоподібної залози під час проведення ультразвукового та патогістологічного дослідження. Особливо це стосується пацієнтів з кальцифікатами лімфатичних вузлів ший.

Клініцисти мають звертати особливу увагу на псамомні тільця, оскільки їх поява може бути ознакою латентного РЩЗ (мікрокарциноми).

1.3. Особливості регіонарного метастазування раку щитоподібної залози, його прогностичне значення, техніка виконання біопсії

Останні 30 років в усіх країнах світу спостерігається тенденція до стрімкого зростання захворюваності на рак щитоподібної залози, в той час як показник смертності залишається на стабільному рівні [77, 78]. В першу чергу це пов'язано з широким застосуванням ультразвукового дослідження [79], тонкоголкової аспіраційної біопсії [80] та активним впровадженням біопсії сторожових лімфатичних вузлів [81].

Біопсія сторожових лімфатичних вузлів надійно увійшла в керівництва для діагностики та лікування меланоми [82], плоскоклітинних пухлин ротової порожнини [83], раку молочної залози [84], вульви [85]. Останнім часом виконуються дослідження щодо доцільності виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з пухлинами шлунку [86], товстої та прямої кишок [87]. При виявленні метастатичного ураження лімфатичних вузлів ший об'єм хірургічного втручання збільшується. Але якщо вони інтактні, то проводять менш травматичне оперативне втручання.

Напевно, немає більш неоднозначного трактування значення біопсії сторожових лімфатичних вузлів для визначення об'єму лімфатичної дисекції як при раку щитоподібної залози. Дослідники не можуть дійти до одностайної думки. Частина виступає за тиреоїдектомію, вважаючи її достатньо

радикальною. Інші пропонують поєднувати її з центральною та латеральною шийною дисекцією, оскільки від статусу регіонарних вузлів залежить безрецидивна виживаність [88]. Однією з найбільш впливових організацій, яка надає керівництва по діагностиці та лікуванню раку щитоподібної залози є Американське товариство щитоподібної залози. Згідно його рекомендацій, виконувати профілактичну дисекцію лімфатичних вузлів, якщо вони не визначаються методами фізикального та/або ультразвукового дослідження, є недоцільним [89]. Отож, питання актуальності процедури біопсії сторожових лімфатичних вузлів досі неоднозначне.

Виконавши пошук даних у електронних базах PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar, було знайдено 242 наукові статті, що містили інформацію про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з папілярним та фолікулярним раком щитоподібної залози. Ключовими словами було обрано: «рак щитоподібної залози», «біопсія сторожових лімфатичних вузлів», «барвники». Використовуючи онлайн-платформу для моніторингу та аналізу міжнародних наукових досліджень із застосуванням інструментів візуалізації та сучасних метрик цитування SciVal (Scopus) нам вдалося виконати бібліометричний аналіз. За допомогою VOSviewer було побудовано та візуалізовано бібліометричні мережі.

Особливості регіонарного метастазування

На частку папілярної та фолікулярної карциноми припадає близько 95% від усіх злоякісних новоутворень щитоподібної залози. Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах діагностуються у 80% пацієнтів [90]. Американський об'єднаний комітет з онкології, Комітет з класифікації дисекції шиї та Американська академія отоларингології запропонували використання шести рівнів регіонарних лімфатичних вузлів для уніфікованого визначення меж дисекції [91].

Первинна пухлина найчастіше поширюється поетапно, що відображає концепцію регіонарного метастазування. У 50% хворів злоякісні новоутворення локалізовані в ділянці першийку або нижній третині часток

щитоподібної залози [92]. Такі пухлини поширюються в першу чергу в лімфатичні вузли центрального іпсилатерального відділу (рівень VI), до якого відносяться паратрахеальні, перитиреоїдні, претрахеальні та прекрикоїдні (дельфійські) лімфатичні вузли [93]. Рівень метастатичного ураження цих лімфатичних вузлів за результатами остаточного гістологічного дослідження може сягати 80%. Такий високий відсоток опосередкований виявленням субклінічних мікрометастазів [94].

Від лімфатичних вузлів VI рівня лімфа відтікає у напрямку IV рівня. Лімфатичні вузли IV рівня (іпсилатеральні нижні яремні) локалізуються між перстнеподібним хрящем і ключицею. Після цього етапу процес поширюється на середню (III рівень) і верхню яремну ділянку (II рівень). Загалом, друге місце за частотою ураження займають іпсилатеральні нижні та середні яремні лімфатичні вузли (рівнів IV та III), хоча це питання є дискусійним. У деяких дослідженнях [95] повідомляється про вищий відсоток метастазування у бокові рівні шиї.

У бокові відділи шиї II, III, IV рівнів метастазують пухлини верхньої третини частки щитоподібної залози [96]. Прогностичними факторами ураження лімфатичних вузлів надостномозкового заглиблення (рівень IIb) є метастази у лімфатичних вузлах попереду внутрішньої яремної вени (рівень IIa) [97]. На третьому місці за частотою ураження (10–52%) – надключичні вузли. Метастази в лімфатичні вузли заднього трикутника шиї (рівень V) та верхнього середостіння зустрічаються рідко (2–15%) [98].

Важливо, що перехресно сполучаючись із перешийком і контралатеральною часткою залози, внутрішньотиреоїдні капіляри здатні дрениувати лімфу до лімфатичних судин, пов'язаних з капсулою. Більш того, після пропуску прогнозованого відділу «стрибаючі» метастази із ймовірністю від 7 до 19,7% можуть бути виявлені як в іпсилатеральному, так і в контралатеральному відділі [99].

Прогностичне значення регіонарного метастазування

Метастазування в регіонарні лімфатичні вузли визнане негативним прогностичним фактором, хоча показники виживаності у пацієнтів з метастазами у лімфатичні вузли та без них практично не відрізняються (79% та 82% відповідно). Предикторами несприятливого прогнозу визнано вік молодше за 45 років, об'ємні пухлини щитоподібної залози та наявність до 6 метастатичних лімфатичних вузлів. Було доведено: якщо метастазами уражено більше 6 вузлів, то рівень смертності не підвищується [100].

Ймовірність локорегіонарного рецидиву захворювання залежить від метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Рецидив захворювання з клінічно діагностованими N1 виявляють у 34% пацієнтів, без патологічних лімфатичних вузлів - у 4% хворих. Прогностичними чинниками рецидиву раку щитоподібної залози визнано: розмір первинної пухлини більше 3 см, вік <45 років, чоловічу стать та індекс співвідношення метастатичних вузлів до загальної кількості видалених під час операції на рівні ≥ 0.26 [101]. Предикторами метастазування в лімфатичні вузли шийї вважають наявність мікрокальцинатів, проростання капсули щитоподібної залози та навколишньої клітковини, вік <55 років [102].

Техніка виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів

Теорія біопсії сторожових лімфатичних вузлів базується на тому, що злоякісні клітини спочатку поширюються у перший лімфатичний вузол, розташований на шляху від первинної пухлини до регіонарного лімфоколектора. Саме перший лімфатичний вузол відображає статус усього колектора. Пацієнтам з ураженими метастатичним процесом сторожовими лімфатичними вузлами, показана профілактична або терапевтична дисекція. Якщо перший лімфатичний вузол інтактний, то шийна дисекція нераціональна (значні ризики післяопераційних ускладнень, високі економічні витрати та більшу тривалість відновного періоду).

Для біопсії сторожових лімфатичних вузлів використовують наноколоїд на основі ^{99m}Tc та/або блакитні барвники. У хворих з підозрою на рак

щитоподібної залози біопсія та контрастування пов'язані зі значною часткою хибно негативних результатів цієї діагностичної процедури та високою гетерогенністю виявлення сторожових лімфатичних вузлів.

Більшість клініцистів вважає, що найбільш інформативним є показник виявлення сторожових лімфатичних вузлів. За цим критерієм блакитні барвники на 13-16% поступаються радіоактивному контрасту. Однак, найважливішим доведеним критерієм для оцінювання ефективності контрасту є значення хибно негативного показника та негативного прогностичного значення [94].

Негативне прогностичне значення – це співвідношення істинно негативних сторожових лімфатичних вузлів до суми помилково негативних та істинно негативних. Хибно негативний показник визначається як відношення хибно негативних результатів до суми хибно негативних та істинно позитивних. Отже, хибно негативний показник вказує, яка частина лімфатичних вузлів уражена метастатичним процесом, хоча за даними біопсії сторожових лімфатичних вузлів результат був негативний. Встановити хибно негативний показник можливо лише після профілактичної шийної дисекції з ретельним гістологічним дослідженням операційного матеріалу.

Істинно позитивний показник відображає кількість осіб, у яких метастатичне ураження лімфатичних вузлів було встановлено за результатами біопсії сторожових лімфатичних вузлів. Аналіз наукової літератури не дає відповіді щодо того, якими повинні бути негативне прогностичне значення та хибно негативний показник, щоб вказувати на високоефективний барвник. Проведений нами бібліографічний аналіз вказує на неоднорідність результатів, отриманих у різних дослідженнях. Значення хибно негативних показників для різних барвників складають від 0 до 40%. Досвід свідчить: чим нижчий показник, тим ефективніша методика біопсії сторожових лімфатичних вузлів.

Щоб розібратися з проблемами щодо користі біопсії сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з папілярним та фолікулярним раком щитоподібної залози, ми провели бібліометричний аналіз наукової літератури.

1.4 Бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози

Проблема раку щитоподібної залози завжди викликала широкий інтерес. Зокрема, вітчизняні вчені почали приділяти активну увагу даному органу ендокринної системи після аварії на Чорнобильській атомній станції. Проте, завдяки архіву в електронних базах PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar нам вдалося відслідкувати публікаційну активність вчених за період з 1998 по 2022 роки.

Так, з 1998 по 2007 роки спостерігалася значна публікаційна активність дослідників різних країн світу, що займалися питаннями інтраопераційної візуалізації лімфатичних вузлів шиї, зокрема процесом біопсії сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком щитоподібної залози. За цей даний період було виконано чотирнадцять наукових досліджень, у яких взяли участь 457 пацієнтів. Найбільше робіт було присвячено порівнянню ефективності різних методик з використанням радіоактивних контрастів та синіх барвників, таких як метиленовий синій, ізосульфановий синій, Patent Blue V [103]. Починаючи з 2019 року вибірка збільшилася до 2498 осіб, а кількість досліджень у цій галузі зросла до 45. Протягом 2020 та 2021 років зацікавленість цією темою залишалася на стабільно високому рівні без тенденції до зниження чи підвищення інтересу, а у 2022 році кількість публікацій зменшилася, що вірогідно пов'язано з частковими даними, оскільки календарний рік не завершився (рис. 1.1).

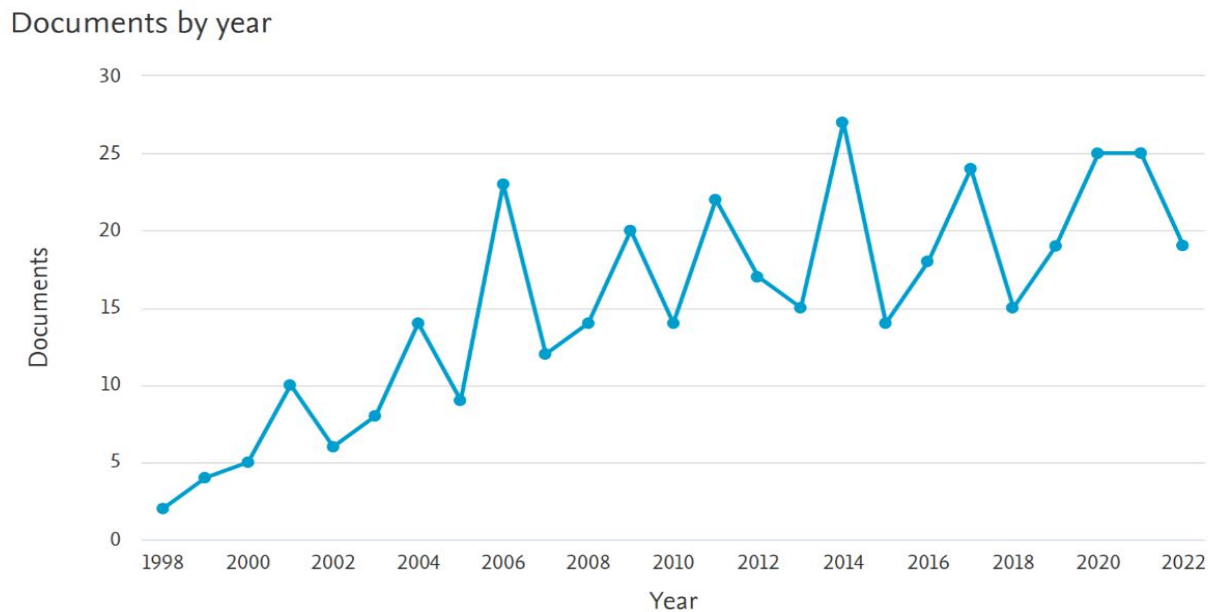


Рисунок 1.1 – Хронологія публікацій про сторожові лімфатичні вузли у пацієнтів з високодиференційованими формами раку щитоподібної залози за період 1998 – 2022 рр. (бібліометричний аналіз бази даних Scopus)

Протягом усього періоду спостереження зацікавленість наноколоїдом ^{99m}Tc був удвічі вищим у порівнянні з блакитними барвниками. В ряді досліджень [104] доводять його беззаперечні переваги: 1) ін'єкційне передопераційне введення наноколоїду усуває проблему ризику невізуалізації сторожових лімфатичних вузлів у зв'язку з пошкодженням лімфатичного русла під час видалення щитоподібної залози; 2) відсутнє хибнопозитивне зафарбовування паращитовидних залоз; 3) лімфатичні вузли за межами центрального лімфоколектора краще візуалізуються.

Найбільша дослідницька робота та публікаційна активність спостерігається в США, Італії, Великобританії, Китаї, Німеччині, Іспанії (рис. 1.2).

Documents by country or territory

Compare the document counts for up to 15 countries/territories.

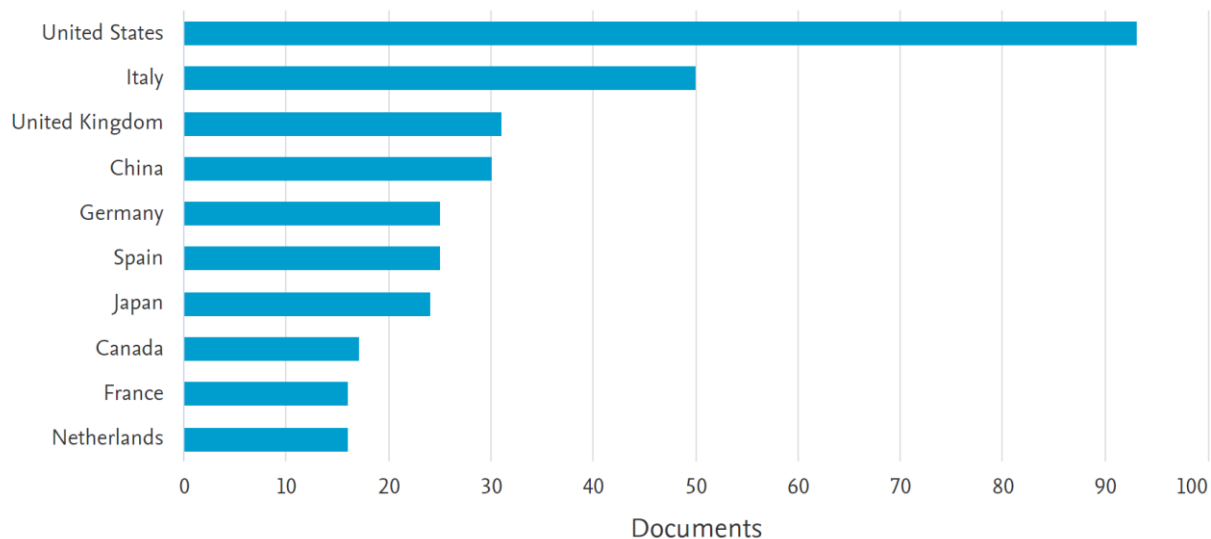


Рисунок – 1.2 Кількість публікацій про сторожові лімфатичні вузли у пацієнтів з високодиференційованими формами раку щитоподібної залози за період 1998 – 2022 рр. (бібліометричний аналіз бази даних Scopus)

Досліджуючи публікаційну активність за період з 1998 по 2022 роки за допомогою програми VOSviewer, було побудовано та візуалізовано бібліометричні мережі. Ключовими словами обрано «рак щитоподібної залози», «барвники», «біопсія сторожових лімфатичних вузлів». За допомогою інструментів сервісу SciVal у базі даних Scopus ми виконали бібліометричний аналіз 242 публікацій та ідентифікували 4 тематичних кластери (рис. 1.3).

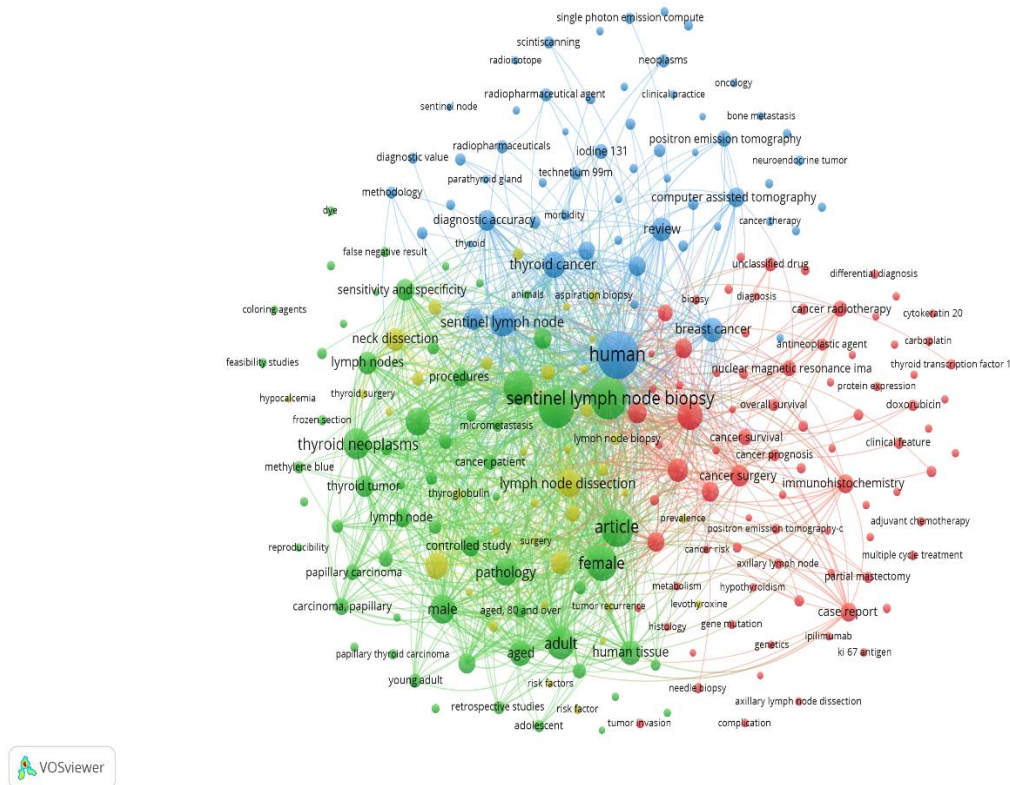


Рисунок 1.3 – Візуалізація закономірностей тематичного розподілу публікацій про рак щитоподібної залози із використанням інструментів бібліометричного аналізу VOSviewer

Кластер №1 (червоного кольору) складався з 84 публікацій, присвячених дослідженням генетичних мутацій, сучасним методам лікування раку щитоподібної залози, таргетній терапії, ролі імуногістохімічних маркерів для процесу діагностики злоякісних новоутворень щитоподібної залози.

Кластер №2 (зеленого кольору) містив 63 статті на тему біопсії сторожових лімфатичних вузлів, факторів прогнозу раку щитоподібної залози, використання блакитних барвників, хибно негативні показники за результатами біопсії, методики проведення термінового та остаточного гістологічних досліджень.

Кластер №3 (блакитного кольору) складався з 59 публікацій, у яких описувалися методи променевої діагностики та лікування раку щитоподібної

залози, використання у якості контрасту наноколоїду на основі ^{99m}Tc з метою біопсії сторожових лімфатичних вузлів.

Кластер №4 (жовтого кольору) був представлений 36 публікаціями на тему хірургічного лікування злоякісних новоутворень щитоподібної залози, бічну та центральну шийну дисекцію, ускладнення після операції.

Проведений бібліометричний аналіз літератури дозволив нам зробити висновки:

1) питання біопсії сторожових лімфатичних вузлів за увесь період спостереження з 1998 року і до теперішнього часу залишається актуальною проблемою. Метастазування в регіонарні лімфатичні вузли може відбуватися як поетапно, так і з пропуском певного відділу, що може поставити хірурга перед дилемою про визначення об'єму хірургічного втручання. Найчастіше пухлини метастазують в лімфатичні вузли центрального відділу на стороні ураження, але основне значення має локалізація первинної пухлини;

2) метастазування в регіонарні лімфатичні вузли визнано фактором прогнозу виникнення локорегіонарного рецидиву захворювання. Підвищений ризик померти від раку щитоподібної залози у пацієнтів віком менше 45 років, з об'ємними первинними пухлинами та метастатичним ураженням до 6 лімфатичних вузлів;

3) для проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів застосовують наноколоїд на основі ^{99m}Tc та/або блакитні барвники. Про ефективність контрасту свідчить низький показник негативного прогностичного значення та низький хибно негативний показник.

4) біопсію сторожових лімфатичних вузлів найактивніше досліджують в Італії, США, Великобританії, Німеччині, Китаї, Іспанії;

5) аналізуючи публікаційну активність за період з 1998 по 2022 роки за допомогою програми VOSviewer було виявлено 4 кластери, що склалися з 242 наукових статей. Найоб'ємніший кластер присвячений сучасному лікуванню злоякісних новоутворень щитоподібної залози, генетичним мутаціям, таргетній терапії, новітнім імуногістохімічним методикам.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Курочкін А.В., Москаленко Ю.В. Бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози. Буковинський медичний вісник. 2022;26(3):84–90 doi: 10.24061/2413–0737.XXVI.3.103.2022.14 [105].

2. Kurochkin A, Moskalenko R. Diagnostic value of lymph node calcification in thyroid cancer. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph / ed. Anita Jankovska. Riga: Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. P. 194–212. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23> [106].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана в Сумському державному університеті на кафедрі онкології та радіології.

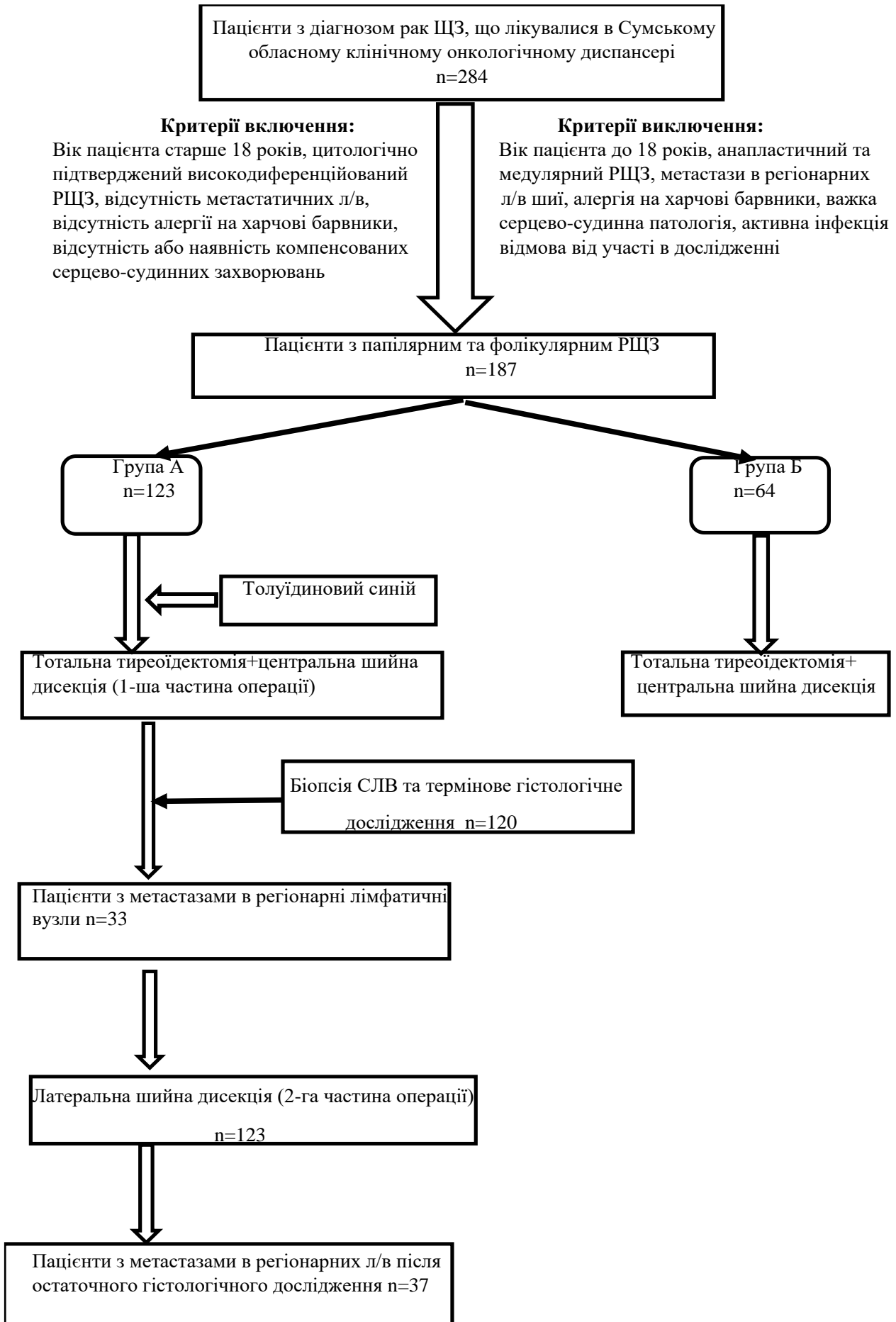
Протокол комісії етики. Проведення дослідження було схвалене комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту СумДУ (протокол № 4/2, 07.04.17). Усі дослідження виконані згідно з 59-ою Гельсинською декларацією Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (6-те видання, перегляд 2008 р., Сеул) та Універсальною декларацією біоетики та прав людини (2006 р.).

2.1. Характеристики обстежених хворих та дизайн дослідження

2.1.1. Критерії включення та виключення пацієнтів з дослідження

Для дослідження було відібрано 187 хворих на РЩЗ. Критеріями включення були вік пацієнтів старше 18 років, цитологічно підтверджений папілярний або фолікулярний РЩЗ, відсутність метастатичних регіонарних лімфатичних вузлів (за даними фізикального обстеження та УЗД), відсутність в анамнезі алергії на харчові барвники, наявність компенсованих або повна відсутність серцево-судинних захворювань. Критеріями виключення були вік пацієнтів до 18 років, анапластичний та медулярний РЩЗ, збільшені лімфатичні вузли шийі згідно даних фізикального огляду та/або УЗД, алергія на харчові барвники, важка серцево-судинна патологія, активна інфекція, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Пацієнти за критеріями подібності віку та статі були розподілені на дві групи: група А (123 пацієнти, 65,7%), макроскопічно без метастазів у лімфатичних вузлах шийі, проведена тотальна тиреоїдектомія, центральна та бічна дисекція шийі; група Б (64 пацієнти, 34,3%), макроскопічно без метастазів у лімфатичні вузли шийі, проведена тотальна тиреоїдектомія та центральна дисекція шийі. У блок-схемі представлений відбір пацієнтів для участі у дослідженні та застосовувані методи лікування.



Рисунко 2.1. – Блок-схема вибору пацієнтів для участі у дослідженні

Для проведення дослідження включали пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози без ознак метастазування в регіонарні лімфатичні вузли за даними фізикального огляду та ультразвукового дослідження. До групи А увійшли 108 (87,8%) жінок та 15 (12,2%) чоловіків. Вік хворих був у межах від 25 до 64 років (середній – $46,3 \pm 1,54$). До групи Б увійшли 59 (92,1%) жінок та 5 (7,9%) чоловіків. Вік хворих був у межах від 27 до 65 років (середній – $46,9 \pm 1,32$). Статеві-віковий склад обох груп достовірно не відрізнявся ($p < 0,05$).

2.1.2. Передопераційне обстеження пацієнтів

Перед операцією оцінювали гістологічний варіант пухлини, стадію захворювання, стан регіонарних лімфатичних вузлів.

Допплерографію щитовидної залози та всіх відділів шиї проводили на УЗД апараті Philips N-Visor D-4 (Нідерланди) експертного класу з частотою датчика 10 МГц в режимі реального часу. Визначали розміри, форму та об'єм щитоподібної залози. Виявляли всі патологічні утворення в щитоподібній залозі та ділянці шиї, оцінювали їх локалізацію, розмір, кількість вузлів, структуру та наявність патологічного кровотоку.

Виконували тонкоголкову пункційну біопсію пухлини щитоподібної залози голкою 25G під контролем УЗД. Для кожного утворення проводили не менше 3 пункцій. Всі нативні цитологічні зразки оцінювали одразу після пункції методом фарбування за Меєм–Грюнвальдом–Гімзе. Цитоспини відсортованих клітинних популяцій готували цитоцентрифугуванням при 1000 об/хв на центрифугі Shandon Cytospin 3 протягом 5 хв (Thermo Scientific, США). Зразки фіксували в метанолі та фарбували за методом Мей-Грюнвальд протягом 15 хвилин, а потім протягом 30 хвилин фарбували 5% розчином Гімзи (Merck, Дармштадт, Німеччина). Після цього зразки промивали дистильованою водою, висушували та монтували за допомогою Entellan (Merck, Дармштадт, Німеччина).

2.1.3. Хірургічне лікування

Хірургічне лікування пацієнтів проводилось у КНП СОР Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер. Хворим групи А для візуалізації сторожових лімфатичних вузлів застосовували барвник 1% толуїдинового синього. Пацієнтам групи Б синій барвник не вводили і біопсію сторожових лімфатичних вузлів не проводили.

Хірургічне лікування хворих групи А

Для виконання оперативного втручання застосовували модифікований розширений розріз Кохера (модифікація McVay). Передню поверхню ЩЗ спочатку експонували лише в ділянці пухлини з метою збереження лімфатичних і венозних шляхів, а також для кращої візуалізації регіонарної лімфатичної системи. Якщо пухлина була розміщена поверхнево, не глибше 1 см від передньої поверхні щитоподібної залози, розчин толуїдинового синього вводили паратуморально за допомогою інсулінового шприца. При більш глибокій локалізації новоутворення використовували стандартний шприц з голкою 25G. 1% водний розчин толуїдинового синього вводили в об'ємі 1 мл. Після ін'єкції точку пункції притискали марлевою кулькою протягом 1 хвилини для запобігання витікання барвника та фарбування навколишніх тканин. Потім протягом 2–5 хвилин очікували, допоки контраст, рухаючись по лімфатичних шляхах, не візуалізує регіонарні лімфатичні вузли.

Хірургічне лікування проводили у два етапи. На першому етапі виконували тотальну тиреоїдектомію з дисекцією паратрахеальних, претрахеальних та преларингеальних лімфатичних вузлів центрального відділу шиї (VI рівень). Після цього патоморфологи проводили термінове інтраопераційне гістологічне дослідження заморожених зрізів пухлини щитоподібної залози та сторожових лімфатичних вузлів.

Під час другого етапу проводили бічну дисекцію шиї з видаленням лімфатичних вузлів III, IV та V рівнів. Для подальшого гістологічного дослідження видаляли всі лімфатичні вузли (сторожові та несторожові) із

графічним зображенням на картографічній схемі їх розміру, кількості та локалізації.

Хірургічне лікування хворих групи Б

Використовували оперативний доступ розрізом Кохера. Толуїдиновий синій та біопсія сторожових лімфатичних вузлів до цієї групи пацієнтів не застосовувалися. Для хірургічного лікування виконували тотальну тиреоїдектомію з дисекцією паратрахеальних, претрахеальних і преларингеальних лімфовузлів центрального відділу шиї (VI рівень). Проводилося термінове інтраопераційне гістологічне дослідження пухлини щитоподібної залози. Після операції увесь видалений матеріал (щитоподібна залоза з пухлиною та клітковина VI рівня шиї) підлягали гістологічному дослідженню.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Гістологічне та гістохімічне дослідження

Тканину пухлини щитоподібної залози фіксували в нейтральному (буферному) 4% розчині формальдегіду протягом 24 годин, зневоднювали і насичували парафіном. Парафінові блоки нарізали товщиною 4 мкм на ротаційному мікротомі Shandon Finesse 325 (Thermo Scientific, США). Після депарафінації та дегідратації (ксилолом та етанолом) гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, а також за методом фон Косса. Мікроскопічним дослідженням визначали гістологічний варіант пухлини, тип кальцифікації, наявність метастазів.

2.2.2. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ)

Зневоднені зрізи піддавали термічному демаскуванню антигену в 0,1 М цитратному буфері (рН 6,0) при 95–98 °С (Thermo Scientific, США). Для імунного фарбування та візуалізації використовували UltraVision Quanto Detection System HRP і DAB Quanto Detection System (Thermo Scientific, США). Зрізи досліджували моноклональними мишачими антитілами до тиреоглобуліну людини (Tg) у розведенні 1:200 (клон EPR9730, ab156008,

Абсам, Великобританія). Ядра забарвлювали гематоксиліном Майєра. Крім того, застосували первинні антитіла проти остеопонтину (OPN) (Invitrogen, PA5-34579, розведення 1:200). Використовували активний (тканини з попередньо оціненою позитивною та негативною реакціями) та пасивний (внутрішній) контроль ІГХ.

Усі фотографії зроблені за допомогою системи цифрової візуалізації на мікроскопі Zeiss Primo Star з цифровою камерою ZEISS Axio-cam ERc 5s та пакетом програм «Zen 2.0» (Carl Zeiss, Німеччина).

2.2.3. Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) з енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією (ЕРС)

Гістологічні зрізи товщиною 7 мкм монтували на спектрально чисту графітову основу. Зрізи попередньо нагрівали за температури 60°C протягом 30 хвилин, депарафінували та дегідрували ксилолом і етанолом. Використовували скануючий мікроскоп SEO-SEM Inspect S50-B (SEO, Суми, Україна) з енергодисперсійним спектрометром AZtecOne з детектором X-MaxN20 (Oxford Instruments plc, Abingdon, UK). Спектри ЕРС аналізували за допомогою стандартного програмного забезпечення системи мікроаналізу Microsoft Office Excel 2016 з аддоном AtteStat (версія 12.0.5).

2.2.4. Рентгенівська дифракція

Для рентгенівської дифракції біомінералів використовували дифрактометр ДРОН-4-07. Дані аналізували за допомогою програмного комплексу DIFWIN-1. Ідентифікацію фазового складу проводили за допомогою бази даних JCPDS (Join Committee on Powder Diffraction Standards).

2.2.5. Трансмісійна електронна мікроскопія

Для трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) з електронною дифракцією (ЕД) використовували мікроскоп ПЕМ-125К (SELMІ, Суми, Україна). Порошок мінералізованої тканини обробляли ультразвуком у дистильованій воді на ультразвуковому апараті УЗДН-А (SELMІ, Суми, Україна). Питома потужність установки становила 15–20 Вт/см² на частоті 22 кГц. Кілька крапель суспензії наносили на вертикально спрямований вгору

ультразвуковий випромінювач УЗДН-А і розпилювали протягом 2–3 секунд при оптимальній потужності. Розпилений аерозоль прикріплювали до тонкої вуглецевої плівки (10–20 нм), закріпленої на мідній сітці тримача зразка. ЕД-знімки та мікрофотографії отримували при напрузі $U(\text{прискорення}) = 90 \text{ кВ}$.

2.2.6. Статистика

Всі дані були зведені в таблиці. Значення представлені у вигляді середніх величин і відсотків. Для неперервних змінних представлено стандартне відхилення. Рівень хибнонегативних результатів визначався як відсоток метастатичних лімфатичних вузлів шиї, пропущених після використання толуїдинового синього. Чутливістю методу було відношення кількості істинно позитивних результатів до суми істинно позитивних і хибнонегативних результатів. Специфічністю методу було співвідношення кількості істинно негативних результатів до суми істинно негативних і хибнопозитивних результатів. Обробка результатів епідеміологічного дослідження здійснювалася методом середніх величин.

Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Для аналізу даних із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента. Для непараметричних наборів даних застосовували U-критерій Манна-Уїтні. Результати вважалися статистично значущими з вірогідністю понад 95 % ($P < 0,05$). Статистичний аналіз проводили в програмі Microsoft Office Excel 2016 з аддоном AtteStat (версія 12.0.5). Усі графіки були побудовані в GraphPad Prism 9.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА СМЕРТНОСТІ ВІД РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД ЖИТЕЛІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Для проведення дослідження використовувалися дані Національного канцер-реєстру України та ресурсу Global Cancer Statistics [114-122]. Ми встановили, що протягом періоду з 2014 по 2021 рік на рак щитоподібної залози в Україні захворіло 24626 осіб, серед яких було 20070 жінок (81,5%) та 4556 чоловіків (18,5%). В середньому в рік – $3078,25 \pm 136,15$ осіб. Жінки хворіли у 3,8 разів частіше, ніж чоловіки. Середній показник захворюваності по Україні за період 2014-2021 рр. складав 6,5 на 100 тис. населення, по Сумській області – 8,9 на 100 тис. населення. Середні показники смертності були дещо вищими серед жінок Сумської області, ніж серед жінок України (0,6 проти 0,4 на 100 тис. населення). Відповідні дані представлені у табл. 3.1 та 3.2.

Таблиця 3.1 – Показники захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози серед жителів України за період 2014-2021 роки

Роки	Захворюваність			Смертність		
	Чоловіки+жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки+жінки	Чоловіки	Жінки
2014	6.3	2.8	9.5	0.4	0.4	0.4
2015	6.6	2.5	10.2	0.3	0.2	0.4
2016	6.3	2.3	9.9	0.4	0.3	0.4
2017	6.4	2.7	9.7	0.4	0.3	0.4
2018	7.0	3.0	10.6	0.3	0.3	0.3
2019	6.9	2.8	10.5	0.3	0.3	0.3
2020	5.5	2.2	8.6	0.3	0.3	0.3
2021	7.3	2.8	11.3	0.5	0.4	0.6
Середній показник за 2014-2021 рр.	6.5	2.6	10.0	0.4	0.3	0.4

Таблиця 3.2 – Показники захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози серед жителів Сумської області за період 2014-2021 роки

Роки	Захворюваність			Смертність		
	Чоловіки+жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки+жінки	Чоловіки	Жінки
2014	11.4	4.8	17.3	0.5	0.3	0.6
2015	11.0	4.2	17.1	0.4	0.3	0.5
2016	8.7	3.2	13.6	0.3	0.2	0.4
2017	10.1	2.5	16.7	0.5	0.2	0.7
2018	9.2	3.7	14.1	0.5	0.3	0.6
2019	8.5	4.3	12.3	0.4	0.3	0.5
2020	5.6	2.4	8.6	0.4	0.2	0.6
2021	6.9	3.1	10.2	0.5	0.1	0.9
Середній показник за 2014-2021 рр.	8.9	3.5	13.7	0.4	0.2	0.6

Протягом періоду з 2014 по 2021 рік захворюваність серед чоловіків та жінок Сумської області була на 26,9% вищою у порівнянні з загальноукраїнськими показниками. На рис. 3.1 графічно представлено різницю у показниках захворюваності.



Рисунок 3.1 – Порівняння показників захворюваності на рак щитоподібної залози серед жителів Сумської області та України за період з 2014 по 2021 роки

Середні показники смертності серед жителів Сумської області та України не відрізнялися та склали 0,4 на 100 тис населення. Серед чоловіків Сумської області смертність була дещо нижчою, а серед жінок, навпаки, дещо вищою у порівнянні із загальноукраїнськими показниками (0,2 проти 0,3 на 100 тис. населення та 0,6 проти 0,4 на 100 тис. населення відповідно).

Ми дослідили рівні захворюваності на рак щитоподібної залози в різних районах Сумської області (табл. 3.3).

Усі райони Сумської області були умовно розподілені на три групи з урахуванням середнього показника захворюваності по Україні:

1) з низьким рівнем захворюваності на рак щитоподібної залози (0-6,5 %): Білопільський (6,5±1,32);

2) з середнім рівнем захворюваності (6,5-10 %): Охтирський (9,3±1,84), Глухівський (10,0±2,12), Липово-Долинський (9,3±2,30), Роменський (9,4±2,64), Середино-Будський (6,8±1,25), Шосткинський (7,4±1,21), Ямпільський (8,0±1,87);

3) з високим рівнем захворюваності (вище 10 %): м. Суми (15,6±2,35), Буринський (12,7±3,11), Велико-Писарівський (12,8±3,12), Конотопський (13,0±3,14), Краснопільський (12,2±2,98), Кролевецький (10,9±2,48),

Лебединський (12,7±2,76), Недригайлівський (13,4±3,67), Путивльський (12,0±3,62), Сумський (10,4±2,84), Тростянецький (12,0±2,99).

Таблиця 3.3 – Показники захворюваності на рак щитоподібної залози серед жителів м. Суми та Сумської області за 2014-2021 роки

Територія (райони)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Середня захворюваність	Стандартне відхилення
м. Суми	32.5	19.9	8.6	16.8	13,9	14.3	10.2	8.9	15.6	2.35
Охтирський	9.3	14.7	8.1	12.1	6,8	8.2	12.5	2.8	9.3	1.84
Білопільський	5.8	5.9	2.0	10.0	10,1	6.2	6.2	6.3	6.5	1.32
Буринський	19.2	7.8	19.9	12.2	12,4	12.7	4.4	13.2	12.7	3.11
В.Писарівський	5.0	20.3	15.3	10.5	10,7	5.5	12.4	23.1	12.8	3.12
Глухівський	10.3	17.4	10.6	12.5	7,2	12.8	3.7	5.7	10.0	2.12
Конотопський	13.1	19.8	12.5	8.4	18,6	17.9	8.6	5.3	13.0	3.14
Краснопільський	6.8	12.3	20.9	28.1	7,1	7.2	7.4	7.5	12.2	2.98
Кролевецький	5.1	2.6	12.8	13.1	29,3	13.5	2.7	8.4	10.9	2.48
Лебединський	12.8	12.9	17.4	19.7	8,9	11.3	13.7	4.7	12.7	2.76
Липово-Долинський	5.1	5.2	15.8	10.6	9,3	5.5	12.1	10.6	9.3	2.30
Недригайлівськи	7.9	12.0	20.3	28.8	16,7	12.8	4.3	4.4	13.4	3.67
Путивльський	7.0	17.9	17.9	7.3	25,8	3.8	8.8	7.8	12.0	3.62
Роменський	14.5	14.7	4.1	11.0	11,1	9.9	4.3	5.9	9.4	2.64
Середино-Будський	7.3	8.5	6.0	8.4	5,3	6.2	6.4	6.5	6.8	1.25
Сумський	9.5	16.0	4.8	14.3	15,9	8.0	3.2	11.4	10.4	2.84
Тростянецький	13.7	16.6	14.2	8.6	12,7	8.8	6.0	15.1	12.0	2.99
Шосткинський	7.0	6.1	5.1	11.3	11,4	5.3	8.5	4.3	7.4	1.21
Ямпільський	4.0	20.4	4.1	12.6	4,2	4.3	10.1	4.5	8.0	1.87

Досліджуючи вік пацієнтів, ми встановили, що серед жінок рак щитоподібної залози найчастіше діагностується у вікових групах 50-54, 55-59 та 60-64 роки (рис. 3.2).

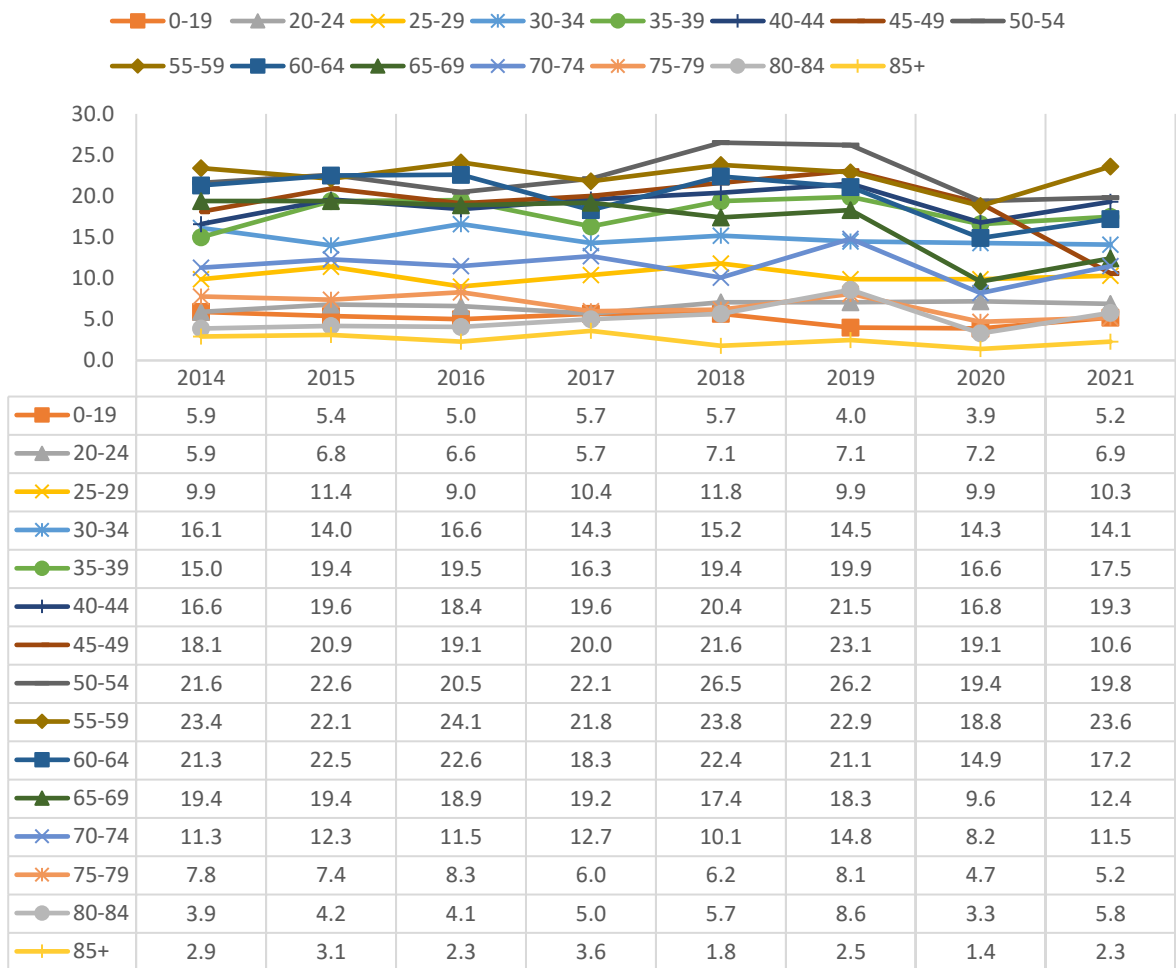


Рисунок 3.2 – Вікові показники захворюваності на рак щитоподібної залози серед жіночого населення України за період з 2014 по 2021 роки

У пацієнтів чоловічої статі віковий склад був дещо іншим. Найвищий рівень захворюваності спостерігається у більш старших у порівнянні з жінками вікових груп – 55-59, 60-64 та 65-69 років. На рис. 3.3 графічно представлено вікові показники захворюваності на рак щитоподібної залози серед чоловічого населення України.

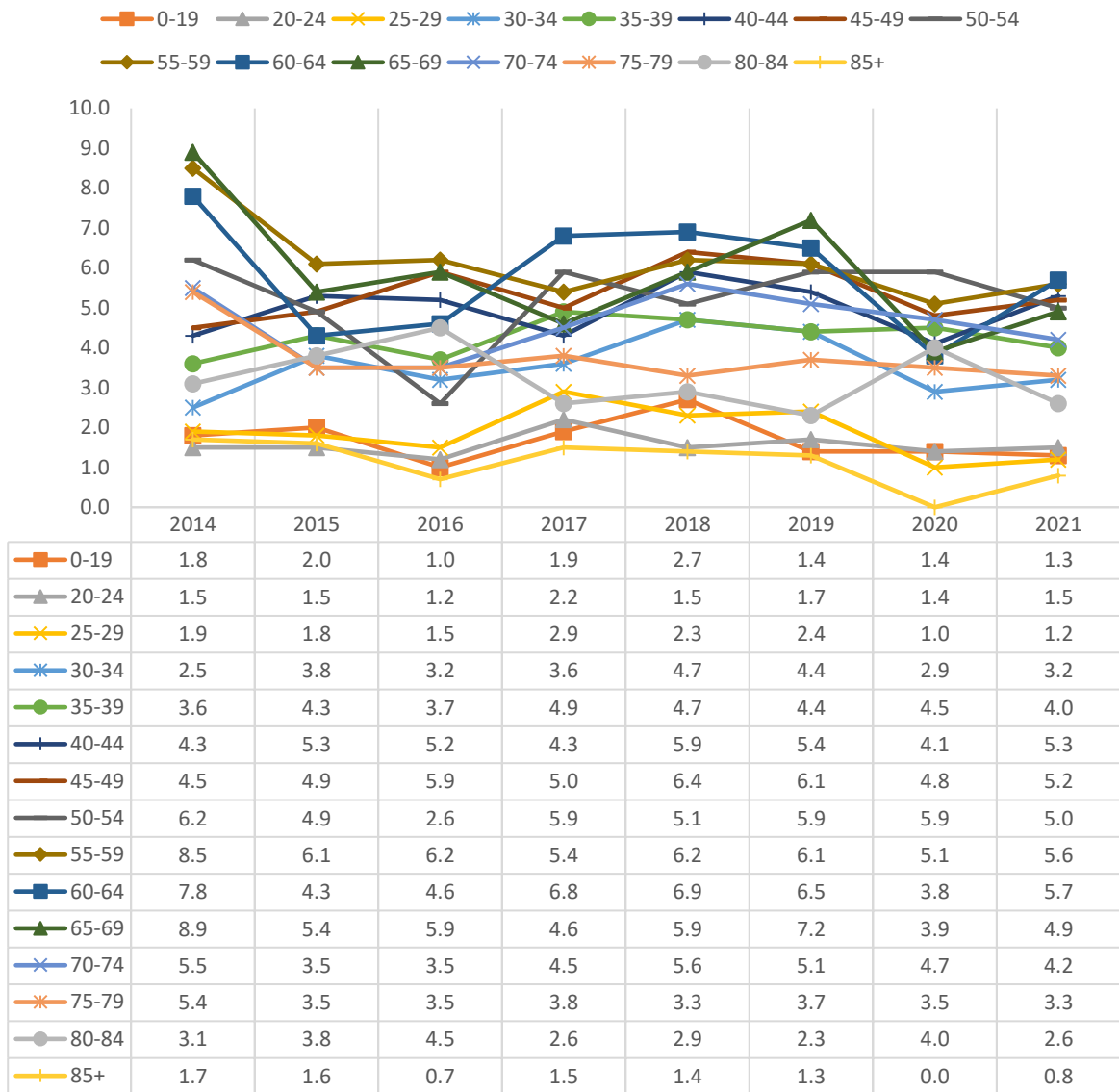


Рисунок 3.3 – Вікові показники захворюваності на рак щитоподібної залози серед чоловічого населення України за період з 2014 по 2021 роки

Переважає більшість жінок, які помирають від раку щитоподібної залози, належать до вікових груп 70-74, 75-79 та 80-84 роки. Як бачимо, частка таких пацієнток удвічі вища у порівнянні з віковими групами 55-59 та 60-64 роки. У віці 65-69 років та 85+ спостерігається проміжний ризик смерті (рис. 3.4).

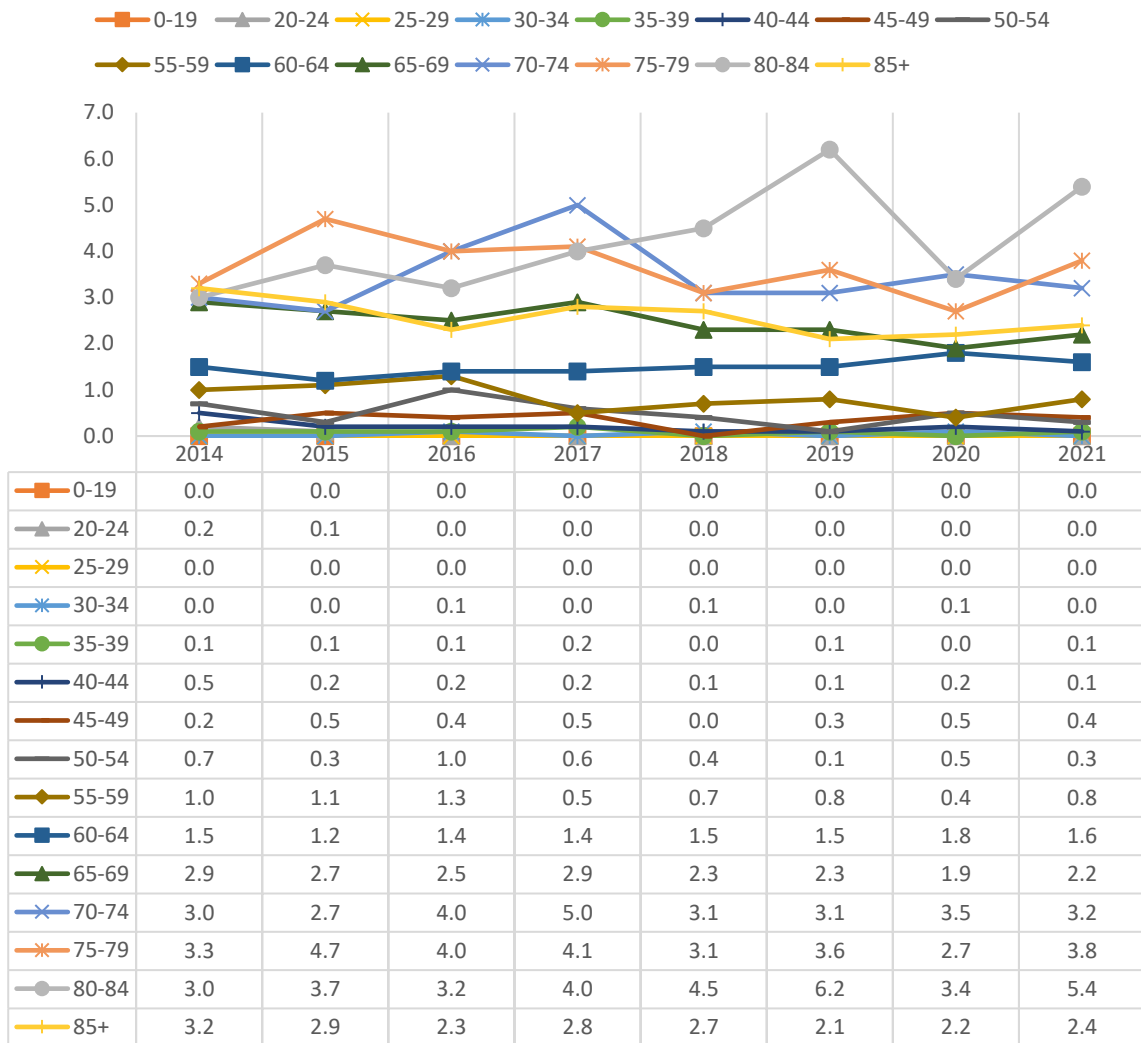


Рисунок 3.4 – Вікові показники смертності від раку щитоподібної залози серед жіночого населення України за період з 2014 по 2021 роки

Ситуація зі смертністю серед чоловіків є аналогічною (рис. 3.5). Єдиною відмінністю є підвищення показників смертності у 2018 та 2019 роках та дуже різкий спад у 2020 році серед пацієнтів вікової групи 85+, що може бути пов'язано з пандемією COVID19 та карантинними обмеженнями, оскільки в Україні тривалий час спостерігалися логістичні труднощі, через що пацієнти не могли отримати спеціалізованої медичної допомоги. Через вказану причину значна кількість випадків раку щитоподібної залози була не діагностована.

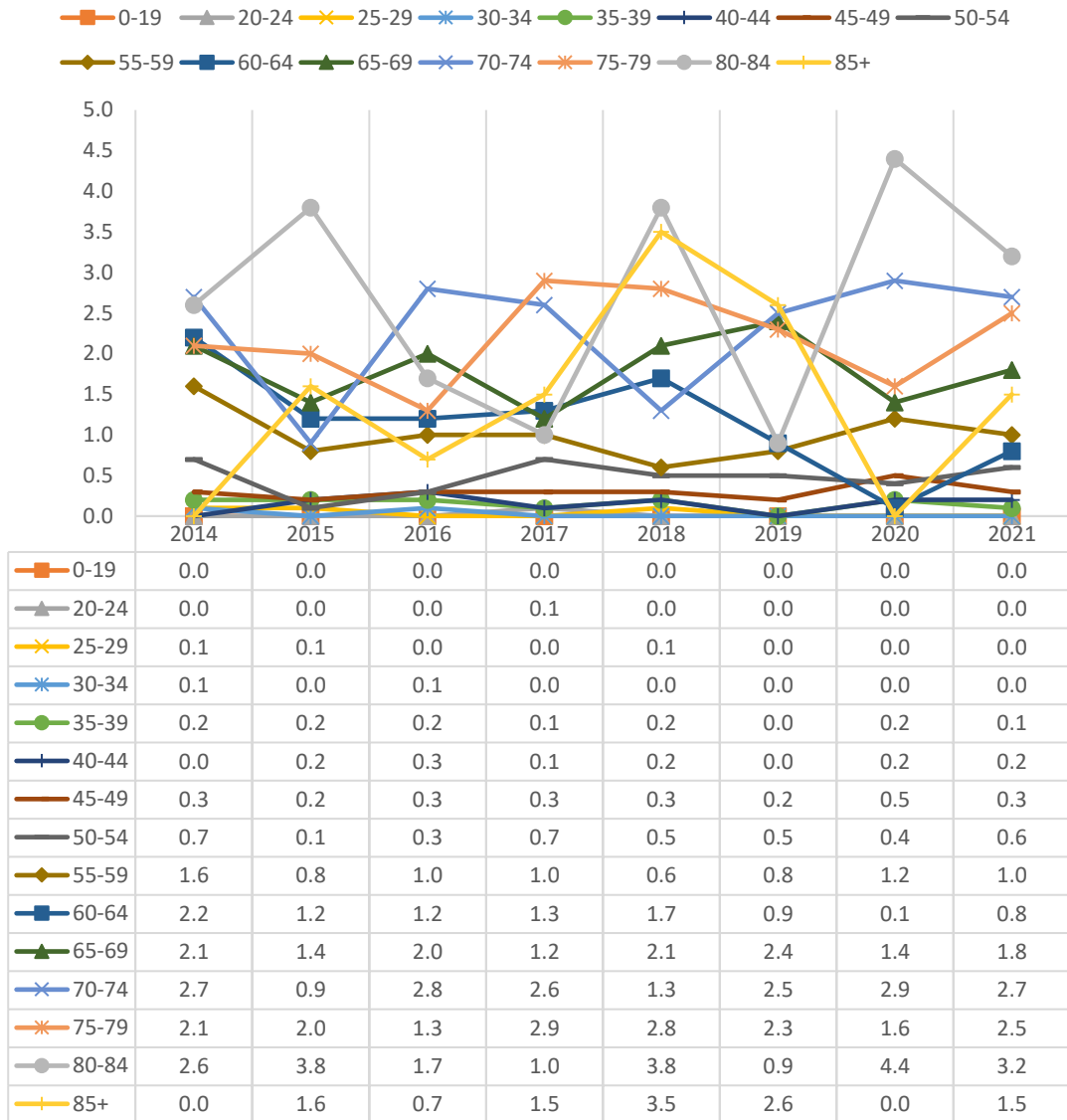


Рисунок 3.5 – Вікові показники смертності від раку щитоподібної залози серед чоловічого населення України за період з 2014 по 2021 роки

Досліджуючи гістологічні варіанти злоякісних пухлин щитоподібної залози ми встановили, що найчастіше зустрічається папілярний варіант (від 70,5 до 81,9%). Фолікулярний рак зустрічається значно рідше (12,8–19,2%). Медулярний варіант є доволі рідкісним, його діагностують у 1,5–4,6% пацієнтів, а недиференційований та плоскоклітинний рак зустрічається вкрай рідко (лише в 0,2–3,3% випадків).

Враховуючи широку поширеність раку щитоподібної залози серед працездатного населення світу та України та важливу соціальну складову даного захворювання, дуже важливим є покращення діагностичних методик та

вибір адекватного об'єму лімфатичної дисекції для отримання якнайкращих результатів хірургічного лікування пацієнтів.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Kurochkin A, Moskalenko Yu., Kmyta O. Analysis of thyroid cancer incidence and mortality trends among the residents of the Sumy region. EUMJ. 2022;10(4):322-332 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):322-332](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):322-332) [107].
2. Kurochkin A. V. Morbidity and mortality of thyroid cancer in Sumy region (Ukraine). Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 25th International Scientific and Practical Conference; October 7, 2022; Riga (Latvia) remotely; 2022. p. 102–105 [108].

РОЗДІЛ 4

ТОЛУЇДИНОВИЙ СИНІЙ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СТОРОЖОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Усім пацієнтам на доопераційному етапі діагноз підтверджено цитологічно. У деяких спірних випадках виконувалося імуногістохімічне дослідження. Як наслідок, папілярний рак встановлений у 105 (85,4%) осіб групи А та 56 (87,5%) – групи Б. Фолікулярний рак діагностований у 18 (14,6%) пацієнтів групи А та у 8 (12,5%) групи Б.

До групи А увійшли 108 (87,8%) жінок та 15 (12,2%) чоловіків, віком від 25 до 64 років (середній – $46,3 \pm 1,54$). До групи В увійшли 59 (92,1%) жінок та 5 (7,9%) чоловіків. Вік хворих був у межах від 27 до 65 років (середній – $46,9 \pm 1,32$). Статеві-віковий склад обох груп достовірно не відрізнявся (рис. 4.1).

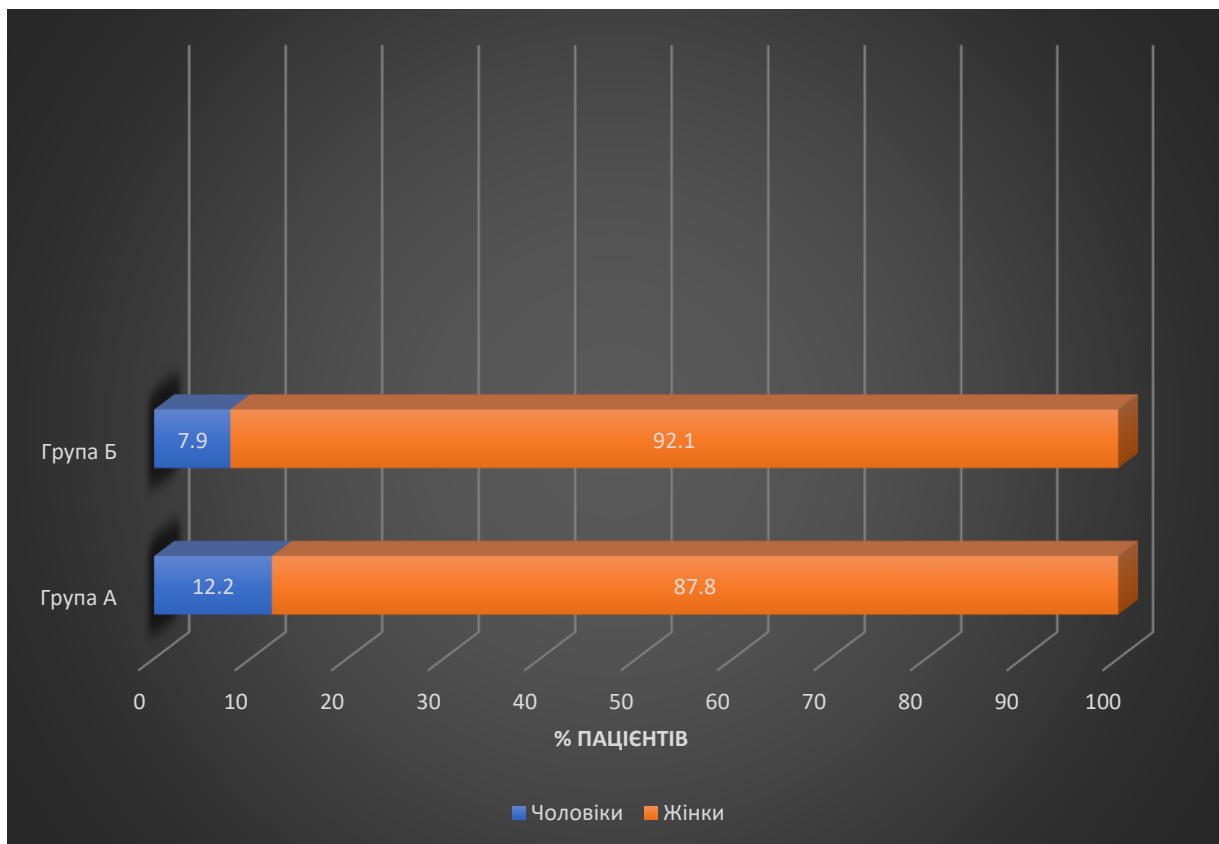


Рисунок 4.1 – Розподіл пацієнтів груп А та Б за статтю

Ступінь поширеності онкологічного процесу визначали за клініко-морфологічною класифікацією пухлин щитоподібної залози згідно міжнародної системи TNM (восьме видання 2017 року). Серед пацієнтів групи А перша стадія раку встановлена у 81 (65,9%), друга та третя стадії – у 34 (27,6%) та 8 (6,5%) осіб відповідно. Серед пацієнтів групи Б перша стадія раку встановлена у 41 (64%), друга та третя стадії – у 20 (31,3%) та 3 (4,7%) осіб відповідно (рис. 4.2).

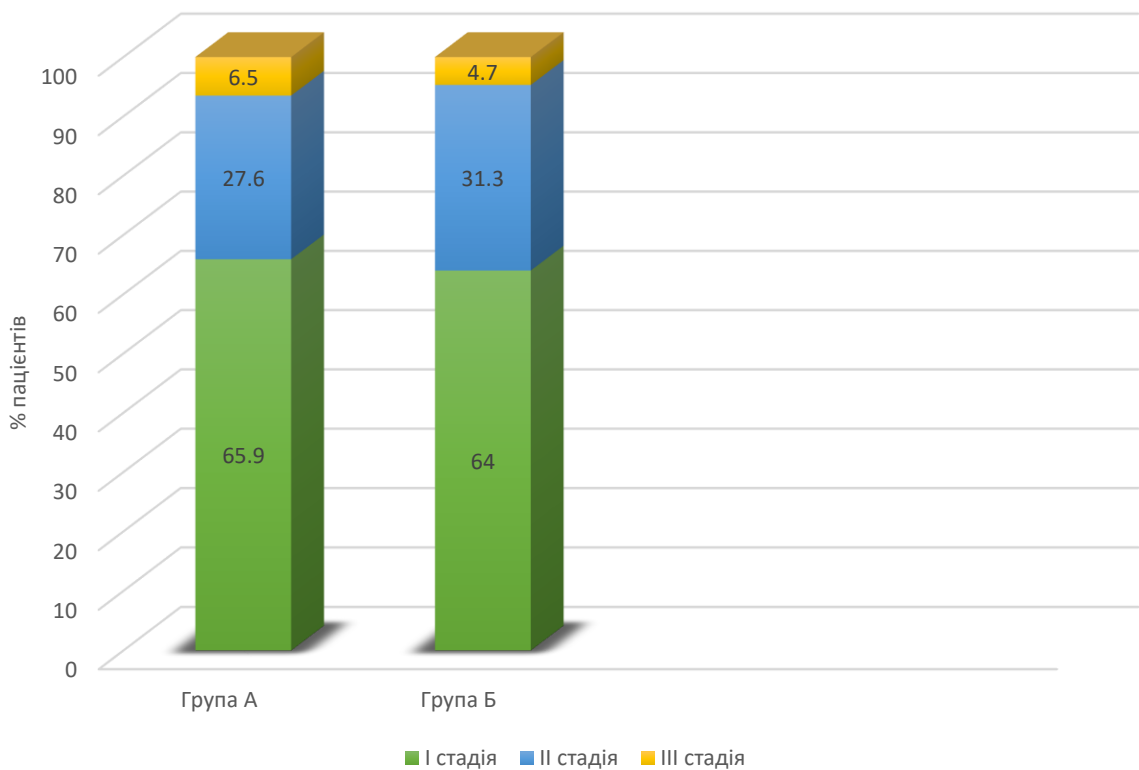


Рисунок 4.2 – Розподіл пацієнтів груп А та Б за стадією захворювання

Під час першого етапу хірургічного втручання усім пацієнтам групи А була виконана тотальна тиреоїдектомія та центральна лімфодисекція. У якості синього барвника для проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів використовувався 1% розчин толуїдинового синього (рис. 4.3).

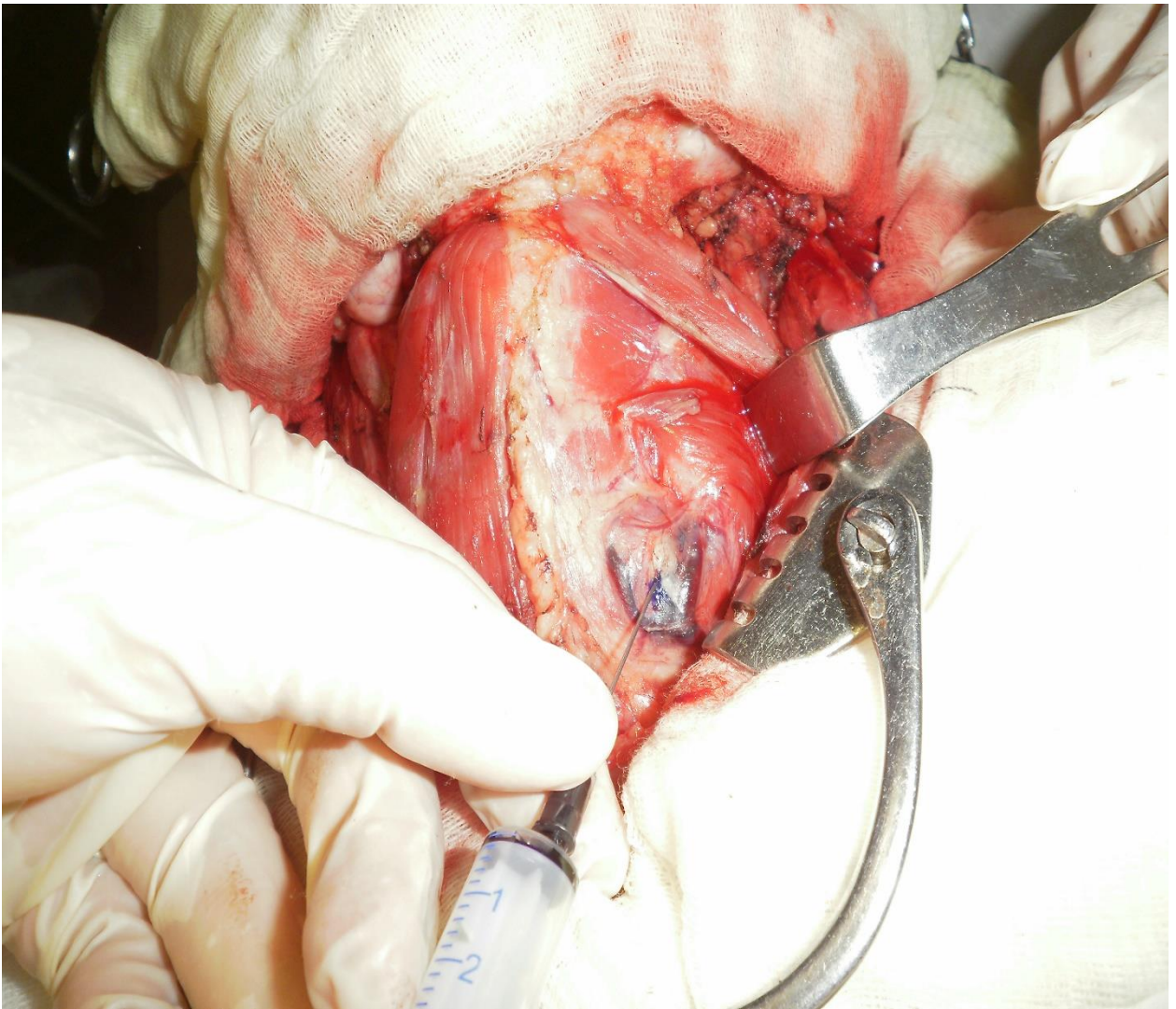


Рисунок 4.3 – Введення 1% розчину толуїдинового синього з наступним виконанням біопсії сторожових лімфатичних вузлів та центральної шийної дисекції

1% розчин толуїдинового синього в кількості 1 мл вводили повільно, паратуморально. Марлеву кульку притискали до місця ін'єкції для уникнення витікання барвника. Жодних стимуляцій для покращення відтоку барвника (масажування, погладжування) не виконувалося. Сторожові лімфатичні вузли починали забарвлюватися через 2-5 хвилин після введення толуїдинового синього.

Загалом сторожові лімфатичні вузли вдалося візуалізувати у 120 пацієнтів, тобто показник виявлення складав 97,6% (рис. 4.4).

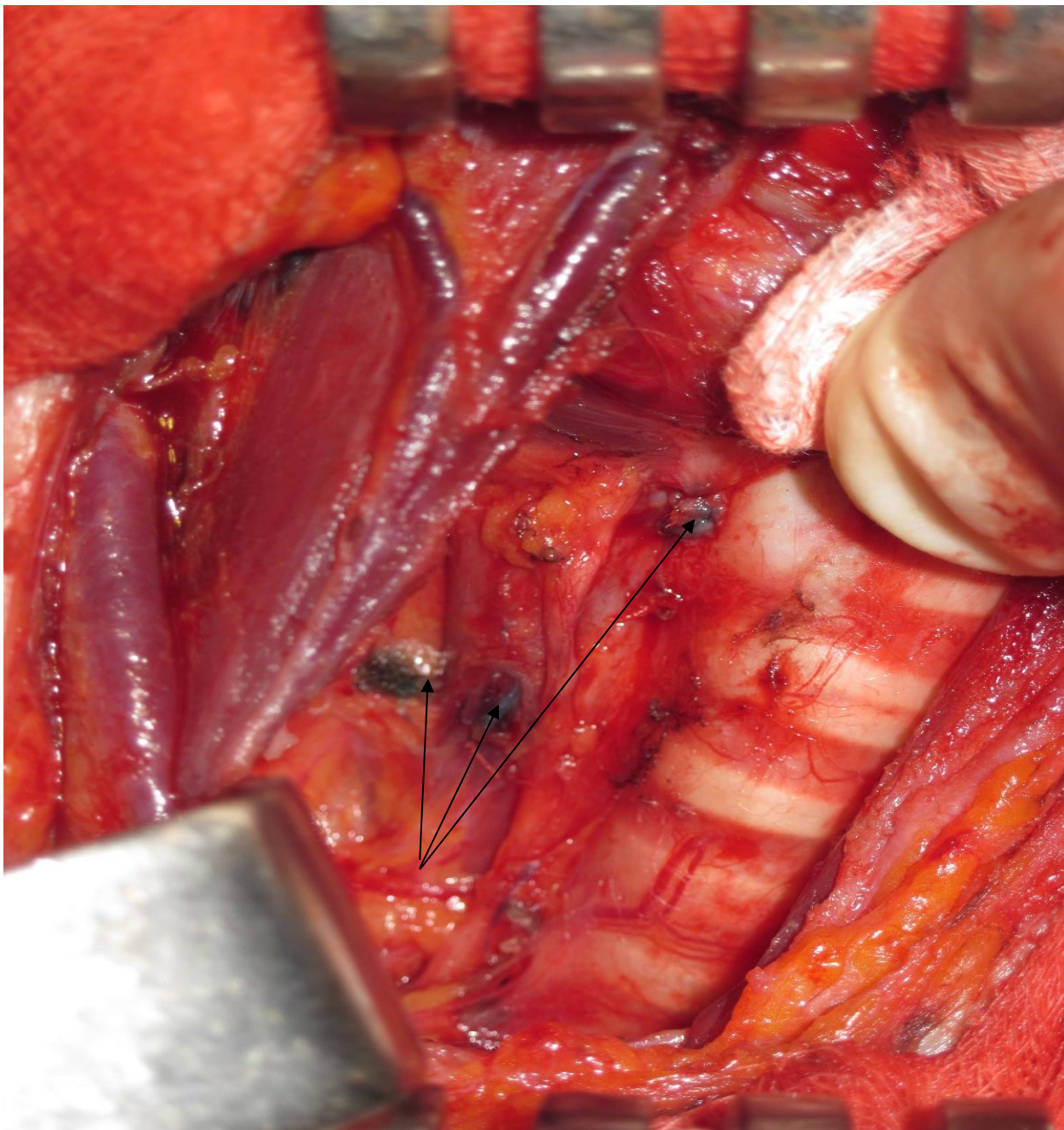


Рисунок – 4.4 Сторожові лімфатичні вузли центрального лімфатичного колектору

Їх кількість значно варіювала. Здебільшого в кожного пацієнта вдалося візуалізувати від 2 до 12 (в середньому 4,2) лімфатичних вузлів. Після контрастування усі забарвлені лімфатичні вузли видаляли і піддавали терміновому гістологічному дослідженню, за результатами якого метастази

були виявлені у 37 (30,8%) зі 120 пацієнтів. З результатами, отриманими для кожного пацієнта можна ознайомитися, переглянувши табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Наявність метастазів у лімфовузлах шиї за результатами інтраопераційного дослідження зразків пацієнтів

Хворий (№)	Сторожові лімфатичні вузли (СЛВ)		Несторожові лімфатичні вузли (НСЛВ)	
	СЛВ з метастазами	Загальна кількість СЛВ	НСЛВ з метастазами	Загальна кількість НСЛВ
1	2	3	1	8
2	2	2	0	6
3	2	4	0	5
4	1	2	1	10
5	1	2	0	7
6	2	5	0	4
7	0	7	0	5
8	3	11	1	3
9	1	4	2	9
10	2	2	0	8
11	1	2	1	9
12	0	3	0	9
13	2	2	0	7
14	2	5	0	7
15	2	4	0	8
16	2	7	1	5
17	0	2	0	12
18	1	3	1	8
19	2	5	2	6
20	2	6	1	4
21	2	7	2	5
22	1	3	2	7
23	1	5	0	4
24	2	5	1	6
25	3	3	1	5
26	4	6	1	4
27	2	2	0	12
28	0	5	0	7
29	1	4	1	7
30	2	5	1	9
31	3	7	0	7
32	2	2	0	5
33	2	4	1	8
34	3	3	1	8
35	2	2	1	6
36	3	12	1	3
37	1	3	0	5

Під час другого етапу усі 123 пацієнти групи А підлягали бічній лімфодисекції з наступним остаточним гістологічним дослідженням сторожових та несторожових лімфатичних вузлів (рис. 4.5).

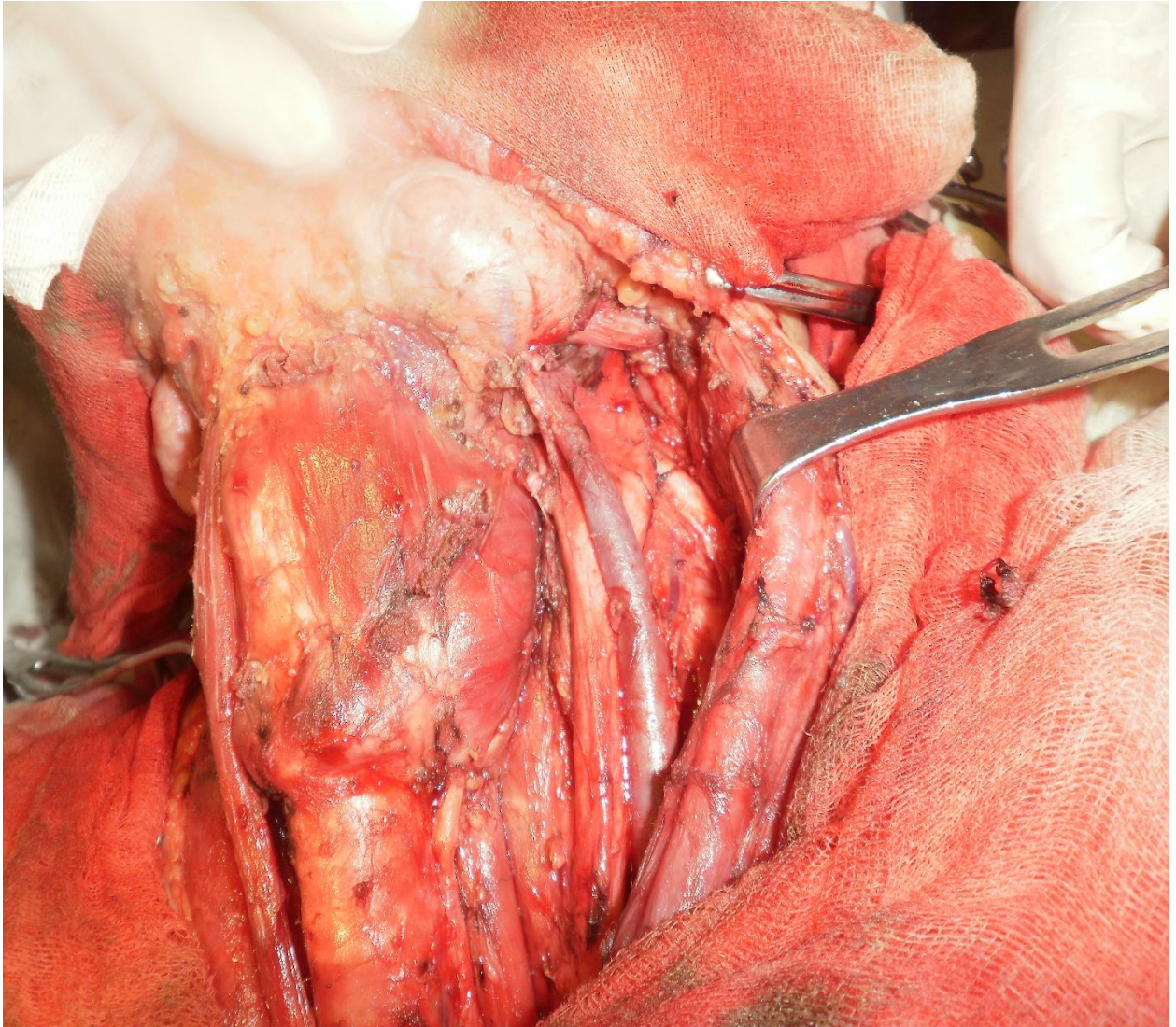
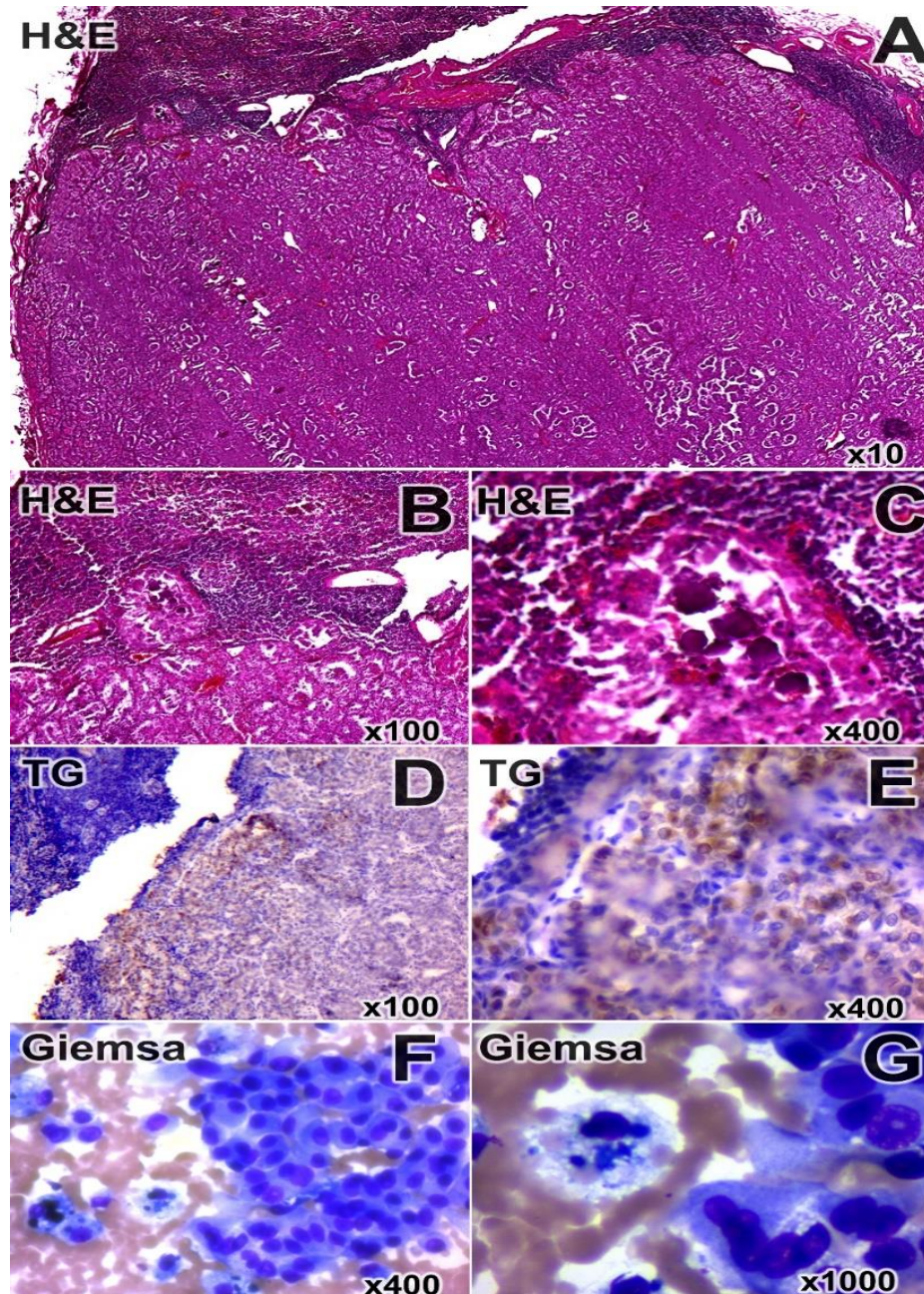


Рисунок 4.5 – Вид рани після бічної шийної дисекції

У 33 (27,5%) пацієнтів повністю співпали результати інтраопераційного та остаточного гістологічного дослідження. Додатково у 4 пацієнтів (№7;12;17;28) метастази в лімфатичних вузлах вдалося діагностувати лише після виконання остаточного гістологічного дослідження.

Гістологічні зразки мали широкий спектр цитологічних характеристик, таких як одношарові клітинні листи (рис. 4.6F x400), ядерний плеоморфізм, мікропапілярні структури папілярних листків, колоїдні, пінисті макрофаги

(рис. 2G, x1000), гігантські багатоядерні клітини, внутрішньоядерні включення макрофаги (рис. 4.6G, x1000), цитоплазматичні вакуолі та окремі випадки псамомних тілець.



Рисунк 4.6 – Метастатичний папілярний рак щитоподібної залози у лімфатичному вузлі. А-С – фарбування гематоксилін-еозином (H&E); D-E – ІГХ виявлення тиреоглобуліну (Tg); F-G – цитологічне фарбування за Меєм-Гюнвальдом-Гімзою. Збільшення вказано у правому нижньому куті світлин

При остаточному гістологічному дослідженні зразків лімфатичних вузлів відмічено значні зміни їх структури. Дрібні метастази частіше локалізувалися в субкапсулярній зоні лімфатичного вузла. У деяких хворих лімфатичний вузол був заміщений пухлинною тканиною, представленою ділянками солідного та/або папілярного росту епітеліальних атипових пухлинних клітин із незначними залишками лімфатичної тканини (рис. 4.6А, панорама x10).

Часто мікропапілярні метастази утворювали псевдофолікулярні структури (рис. 4.6В, збільшення x100). Іншою важливою їх гістологічною ознакою була наявність у тканині пухлини округлих шаруватих кальцифікатів – так званих псамомних тілець різного розміру (від 20 до 200 мкм) (рис. 4.6С, збільшення x400).

У деяких сумнівних випадках для перевірки гістологічного походження метастазів сторожових лімфатичних вузлів застосовувалася імуногістохімія з антитілами проти тиреоглобуліну (рис. 4.6D, 2E).

За результатами остаточного гістологічного дослідження метастази у сторожових лімфатичних вузлах виявлено у 37 пацієнтів (30,1%). Отже, чутливість методу біопсії сторожових лімфатичних вузлів з використанням толуїдинового синього складала 89,2% (33 із 37 випадків). Кількість істинно негативних результатів на підставі остаточного гістологічного дослідження сторожових лімфатичних вузлів становила 87. У 5 пацієнтів на підставі інтраопераційного дослідження сторожових лімфатичних вузлів отримані хибно позитивні результати. Відповідно, специфічність методу – 94,6% (87 із 92 випадків).

Позитивне прогностичне значення складало 88,03%, негативне – 95,16%. Помилково-негативний показник у нашому дослідженні 10,8%, помилково-позитивний – 5,4% (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Показники методики біопсії сторожових лімфатичних вузлів з використанням толуїдинового синього

Діагностичний тест	Відсотки (%)
Показник виявлення	97,6
Чутливість	89,2
Специфічність	94,6
Позитивне прогностичне значення	88,03
Негативне прогностичне значення	95,16
Хибно негативні результати	10,8
Хибно позитивні результати	5,4

Отже, зважаючи на високі показники виявлення, чутливість та специфічність, а також низьку частоту хибно негативних результатів можна вважати, що запропонований метод біопсії сторожових лімфатичних вузлів з використанням у якості барвника толуїдинового синього є достатньо ефективним.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Moskalenko Y, Kurochkin A, Vynnychenko I, Kravets O, Piddubnyi A, Moskalenko R et al. Toluidine blue for the detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(4):259-267. doi:10.5114/wo.2022.124585 [109].

2. Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. *EUMJ*.2021;9(4):401-409. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409) [110].

3. Курочкін А. В., Винниченко І.О., Винниченко О.І. Інтраопераційне контрастування регіонарного лімфоколектора у пацієнтів з диференційованим раком щитовидної залози (сT1-4 N0 M0). У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 57–58 [111].

РОЗДІЛ 5
ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕГІОНАРНОГО
МЕТАСТАЗУВАННЯ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ФОРМ РАКУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Серед 37 пацієнтів з метастазами в регіонарних лімфатичних вузлах у 83,7% вони локалізувалися в центральному лімфоколекторі ший (VI та VII рівні). У 64,8% пацієнтів були уражені лімфатичні вузли III, IV та V рівнів. Із них у 2 (5,4%) ураженими були лімфатичні вузли лише III рівня. Досить рідко (5,4%) метастази локалізувалися в передньо-верхньому середостінні (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Частота метастазування в лімфатичні вузли ший

Лімфовузли (рівні ший)	Кількість хворих (n)	(%)	Групування (%)
Паратрахеальні іпсилатеральні (VI рівень)	7	18,9	83,7
Паратрахеальні іпсилатеральні + контралатеральні (VI рівень)	4	10,8	
Паратрахеальні іпсилатеральні + передньо-верхнє середостіння (VII рівень)	2	5,4	
Паратрахеальні іпсилатеральні + рівень III (іпсилатерально)	14	37,8	64,8
Паратрахеальні іпсилатеральні + рівень III (іпсилатерально) + рівень IV (іпсилатерально)	4	10,8	
Рівень III (іпсилатерально)	2	5,4	
Рівень III (іпсилатерально) + рівень IV (іпсилатерально).	3	8,1	
Рівень III (іпсилатерально) + рівень IV (іпсилатерально) + рівень VB (іпсилатерально)	1	2,7	
Всього:	37	100	10,8

Серед 123 пацієнтів групи А, яким виконувалася центральна та латеральна шийні дисекції, метастази в центральному лімфатичному колекторі виявлено у 31 (25,2%) пацієнта. Серед них у 35,5% осіб метастази поширювалися на VI, у 6,5% – на VII рівень лімфатичних вузлів шії (табл. 5.2)

Таблиця 5.2 – Частота метастазування в центральний шийний лімфатичний колектор

Рівні лімфатичних вузлів шії	Пацієнти без метастазів (n)	Пацієнти з метастазами (n)	Частота виявлення (%)
Рівень VI	20	11	35,5
Рівень VII	29	2	6,5

У нашому дослідженні усі 123 пацієнти, що підлягали центральній та латеральній шийній дисекції, мали одиничну пухлину. Щоб визначити, чи пов'язане розташування первинної пухлини з появою метастазів у лімфатичних колекторах, ми проаналізували результати гістологічного дослідження цих пацієнтів. Первинна пухлина була розташована у верхній третині частки ЩЗ у 53 осіб, у 24 – у середній третині, у 31 – у нижній третині, у 15 – в ділянці перешийку. Ми встановили, що найчастіше метастази в центральному лімфоколекторі виявляються у випадку розташування пухлини у нижній третині частки щитоподібної залози (48,4%) та перешийку (60,0%) ($P < 0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Частота метастазування в центральний шийний лімфатичний колектор в залежності від розташування первинної пухлини

Локалізація первинної пухлини	Пацієнти без метастазів (n)	Пацієнти з метастазами (n)	Частота виявлення (%)
Верхня третина частки (53 випадки)	50	3	5,7
Середня третина частки (24 випадки)	20	4	16,7
Нижня третина частки (31 випадок)	16	15	48,4
Перешийок (15 випадків)	6	9	60,0

Метастази в бічному лімфатичному колекторі були виявлені у 24 (19,5%) осіб. Серед них метастази в III рівень шийних лімфатичних вузлів підтверджені у 24 пацієнтів (100%) та IV рівень – у 8 пацієнтів (33,3%), що значно вище у порівнянні з V рівнем (4,2%) ($P < 0.05$). Отже, метастази в бічному лімфатичному колекторі зустрічаються переважно на рівнях III та IV (табл. 5.4). Крім того, у деяких хворих метастази в лімфатичних вузлах шиї поширені на кілька рівнів бічного лімфоколектору. Ураження декількох рівнів латерального компартменту виявлено у 8 (33,3%) пацієнтів, серед яких рівні III та IV у 7, а рівні IV та V – у 1. Метастазування лише в III рівень встановлено у 2 пацієнтів (5,4%).

Таблиця 5.4 – Частота метастазування в бічний шийний лімфатичний колектор

Рівні лімфатичних вузлів шиї	Пацієнти без метастазів (n)	Пацієнти з метастазами (n)	Частота виявлення (%)
Рівень III	0	24	100
Рівень IV	16	8	33,3
Рівень V	23	1	4,2

Найчастіше метастази в бічному лімфоколекторі виявлялися при локалізації пухлини у верхній третині частки щитоподібної залози (24,5%) ($P < 0,05$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Частота метастазування в бічний шийний лімфатичний колектор в залежності від розташування первинної пухлини.

Локалізація первинної пухлини	Пацієнти без метастазів (n)	Пацієнти з метастазами (n)	Частота виявлення (%)
Верхня третина частки (53 випадки)	40	13	24,5
Середня третина частки (24 випадки)	22	2	8,3
Нижня третина частки (31 випадок)	25	6	19,4
Перешийок (15 випадків)	12	3	20,0

Після цього ми відслідкували частоту метастазування первинних пухлин у бічні лімфатичні вузли ший в залежності від їх розташування в щитоподібній залозі (табл. 5.6). За результатами дослідження, метастази локалізувалися переважно у III та IV рівнях лімфатичних вузлів ший, але згідно статистичних даних локалізація первинної пухлини не пов'язана з рівнем поширення метастазів у латеральний лімфатичний колектор ($P > 0.05$).

Таблиця 5.6 – Частота метастазування в бічний шийний лімфатичний колектор в залежності від розташування первинної пухлини

Локалізація первинної пухлини	Метастази в лімфатичні вузли рівня III	Метастази в лімфатичні вузли рівня IV	Метастази в лімфатичні вузли рівня V
Верхня третина частки (53 випадки)	12	4	0
Середня третина частки (24 випадки)	7	2	0
Нижня третина частки (31 випадок)	2	1	1
Перешийок (15 випадків)	3	1	0

Бічна лімфодисекція у пацієнтів групи А дала можливість оцінити частоту метастазування раку щитоподібної залози в лімфатичні вузли різних рівнів ший та дослідити поширеність «стрибаючих» метастазів. У табл. 5.7 представлено частоту ураження центрального та бічного лімфоколектора.

Таблиця 5.7 – Частота метастазування в центральний та бічний лімфоколектори ший у пацієнтів після тотальної тиреоїдектомії з центральною та бічною шийною дисекцією. (+) – лімфатичні вузли з метастазами, (-) – лімфатичні вузли без метастазів

Статус центрального лімфоколектору	Статус бічного лімфоколектору	Кількість пацієнтів (%) n=123
+	+	18 (14,6%)
+	-	13 (10,6%)
-	+	6 (4,9%)
-	-	86 (69,9%)

Із 123 пацієнтів, яким проводилася латеральна шийна дисекція, у шести був негативний статус центрального та позитивний статус бічного лімфоколектору. Наявність метастазів у бічному лімфатичному колекторі при відсутності їх у центральному лімфатичному колекторі свідчить про «стрибаючі» метастази.

Наші дослідження свідчать: у більшості хворих первинні пухлини верхньої третини частки залози більш часто були з «стрибаючими» метастазами у порівнянні з пухлинами інших локалізацій ($P < 0.05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Частота «стрибаючих» метастазів в залежності від локалізації первинної пухлини

Локалізація первинної пухлини	Пацієнти без «стрибаючих» метастазів (n)	Пацієнти зі «стрибаючими» метастазами (n)	Частота виявлення (%)
Верхня третина частки (53 випадки)	49	4	7,5
Середня третина частки (24 випадки)	23	1	4,2
Нижня третина частки (31 випадок)	30	1	3,2
Перешийок (15 випадків)	15	0	0

Представляло значний науковий інтерес виявлення «стрибаючих» метастазів. Ми вирішили відстежити їх розташування на різних рівнях лімфатичних вузлів шії в залежності від локалізації первинної пухлини (табл. 5.9).

За результатами дослідження встановлено: а) «стрибаючі» метастази розташовуються переважно у III та IV рівнях лімфатичних вузлів шії; б) згідно статистичних даних локалізація первинної пухлини не пов'язана з рівнем поширення «стрибаючих» метастазів у латеральний лімфатичний колектор ($P > 0.05$).

Таблиця 5.9 – Частота появи «стрибаючих» метастазів в різних рівнях лімфатичних вузлів ший в залежності від локалізації первинної пухлини.

Локалізація первинної пухлини	Метастази в лімфатичні вузли рівня III	Метастази в лімфатичні вузли рівня IV	Метастази в лімфатичні вузли рівня V
Верхня третина частки (4 випадки)	2	2	0
Середня третина частки (1 випадок)	1	0	0
Нижня третина частки (1 випадок)	0	0	1
Перешийок (0 випадків)	0	0	0

Ще однією метою нашого дослідження було порівняння частоти післяопераційних ускладнень у пацієнтів після тотальної тиреоїдектомії з центральною шийною дисекцією та бічною шийною дисекцією (група А) та тотальною тиреоїдектомією з центральною шийною дисекцією (група Б). Додатково оцінювалася безпечність застосування толуїдинового синього у якості блакитного барвника.

У хворих групи А втручання супроводжувалася такими ускладненнями: ексудація рани (17 із 123; 13,8%), лімфорей (3 із 123; 2,4%), запалення рани (3 із 123; 2,4%), транзиторний парез голосових зв'язок (4 із 123 = 3,2%), постійний парез голосових зв'язок (1 із 123; 0,8%), транзиторний гіпаратиреоз (12 із 123; 9,7%), постійний гіпаратиреоз (2 із 123; 1,6%). Алергічних реакцій на толуїдиновий синій не було.

Ускладнення тотальної тиреоїдектомії з центральною шийною дисекцією (група Б): ексудація рани (2 із 64; 3,1%), транзиторний парез голосових зв'язок (3 із 64; 4,7%), транзиторний гіпаратиреоз (8 із 64; 12,5%), постійний гіпаратиреоз (3 із 64; 4,7%). У цій групі не було виявлено випадків лімфорей, запалення рани, постійного парезу голосових зв'язок (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Частота ускладнень у пацієнтів групи А та групи Б

Інтраопераційні та післяопераційні ускладнення	Група А (%) Тотальна тиреоїдектомія з центральною шийною дисекцією, біопсією сторожових лімфатичних вузлів та бічною шийною дисекцією	Група Б (%) Тотальна тиреоїдектомія з центральною шийною дисекцією
Анафілаксія	-	-
Ексудація рани (серома)	17 (13,8%)	2 (3,1%)
Лімфорей	3 (2,4%)	-
Запалення рани	3 (2,4%)	-
Транзиторний парез голосових зв'язок	4 (3,2%)	3 (4,7%)
Постійний парез голосових зв'язок	1 (0,8%)	-
Транзиторний гіпаратиреоз	12 (9,7%)	8 (12,5%)
Постійний гіпаратиреоз	2 (1,6%)	3 (4,7%)

У пацієнтів групи А найчастішим ускладненням у післяопераційному періоді була ексудація з післяопераційної рани (серома) - 17 (13,8%) пацієнтів. Середній термін ексудації становив 5,3 дні (від 2 до 7 днів). У 3 (2,4%) пацієнтів цієї групи її причиною була травма гілочок грудної лімфатичної протоки шиї. Лікування проводилося консервативно протягом 10-12 днів. У пацієнтів групи Б тривала ексудація без лімфорей з післяопераційної рани виникла лише у двох (3,1%) пацієнтів. Запальні процеси в післяопераційній рані діагностовані у 3 (2,4%) пацієнтів групи А. У групі Б таких ускладнень не було.

Післяопераційні односторонні парези голосових зв'язок зустрічалися з однаковою частотою у пацієнтів обох груп. Частота транзиторних парезів склала 4(3,2%) в основній та 3(4,7%) у контрольній групі пацієнтів. Це ускладнення минуло без наслідків у всіх пацієнтів контрольної групи протягом

2-х тижнів. У одного (0,8%) пацієнта з групи А рухливість голосової складки не відновилася, що було розцінено як постійний парез.

Обов'язковим моніторингом усіх пацієнтів було дослідження рівня іонізованого кальцію у периферичній крові. Його проводили до операції і 1 раз на тиждень у післяопераційному періоді протягом місяця. Транзиторна гіпокальціємія виявлена у 12 (9,7%) пацієнтів основної та у 8 (12,5%) контрольної групи. Відновлення вихідних показників рівня іонізованого кальцію відбулося у 10 пацієнтів групи А та 5 пацієнтів групи Б. Таким чином, частота постійної гіпокальціємії достовірно частіше зустрічалася у групі А (4,7% проти 1,6%).

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Moskalenko Y, Kurochkin A, Vynnychenko I, Kravets O, Piddubnyi A, Moskalenko R et al. Toluidine blue for the detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(4):259-267. doi:10.5114/wo.2022.124585 [109].

2. Kurochkin A.V., Vynnychenko I.O. Lymph nodes dissection in patients with highly differentiated thyroid cancer. *Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua"*. Lviv, Ukraine. 29-31 January 2023. Pp. 110-114. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv> [112].

РОЗДІЛ 6

ПАТОЛОГІЧНА КАЛЬЦИФІКАЦІЯ В ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Макропрепарат первинної пухлини щитоподібної залози часто був у вигляді рубця темно-синього кольору (результат введення толуїдинового синього). На розрізі поверхня пухлини дрібнозернистого рельєфу з вогнищами кістозних змін. Іноді тверді тканини новоутворення розрізалися з характерним хрускотом.

Лімфатичні вузли були розміром від 0,4 до 0,7 мм. Частина їх зафарбовувалася в темно-синій колір і розцінена як сторожові, а інші були рожевого кольору, тому віднесені до несторожових лімфатичних вузлів. На розрізі лімфатичні вузли були щільної консистенції з невеликими сіро-білими вогнищами (несторожові) або суцільно синього забарвлення (сторожові) (рис. 5.1).

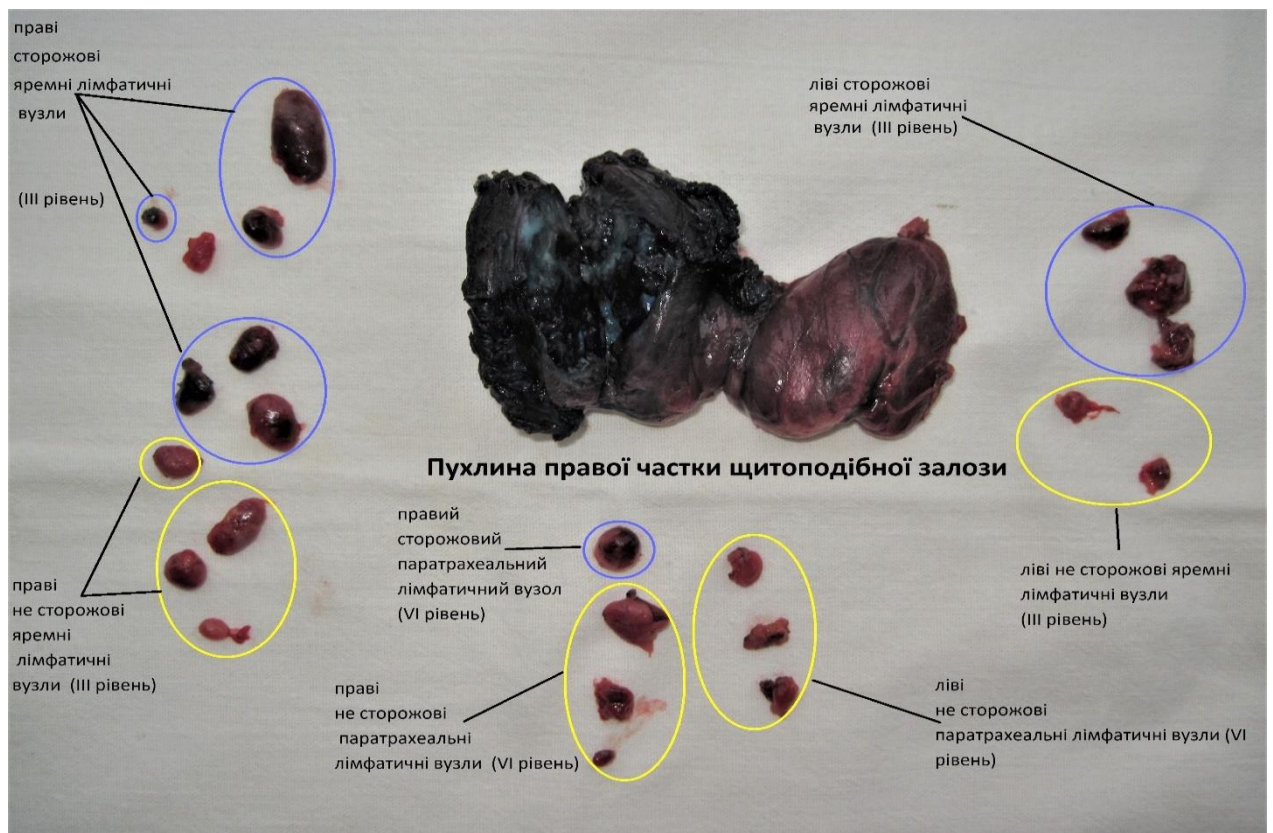


Рисунок 5.1 – Видалена щитоподібна залоза зі сторожовими та несторожовими лімфатичними вузлами, розкладеними у вигляді схеми-карти

Нами були обстежені усі сторожові лімфатичні вузли, виявлені у 120 (97,6%) пацієнтів після контрастування толуїдиновим синім. Кількість сторожових лімфатичних вузлів у одного пацієнта коливалася від 2 до 12 (у середньому 4,2). Терміновим гістологічним дослідженням метастази виявлені у 33 із 120 пацієнтів (27,5%). Ще у 4 прооперованих метастатичний процес підтверджено остаточним гістологічним дослідженням (рис. 5.2), хоча під час термінового гістологічного дослідження вони не були ідентифіковані.

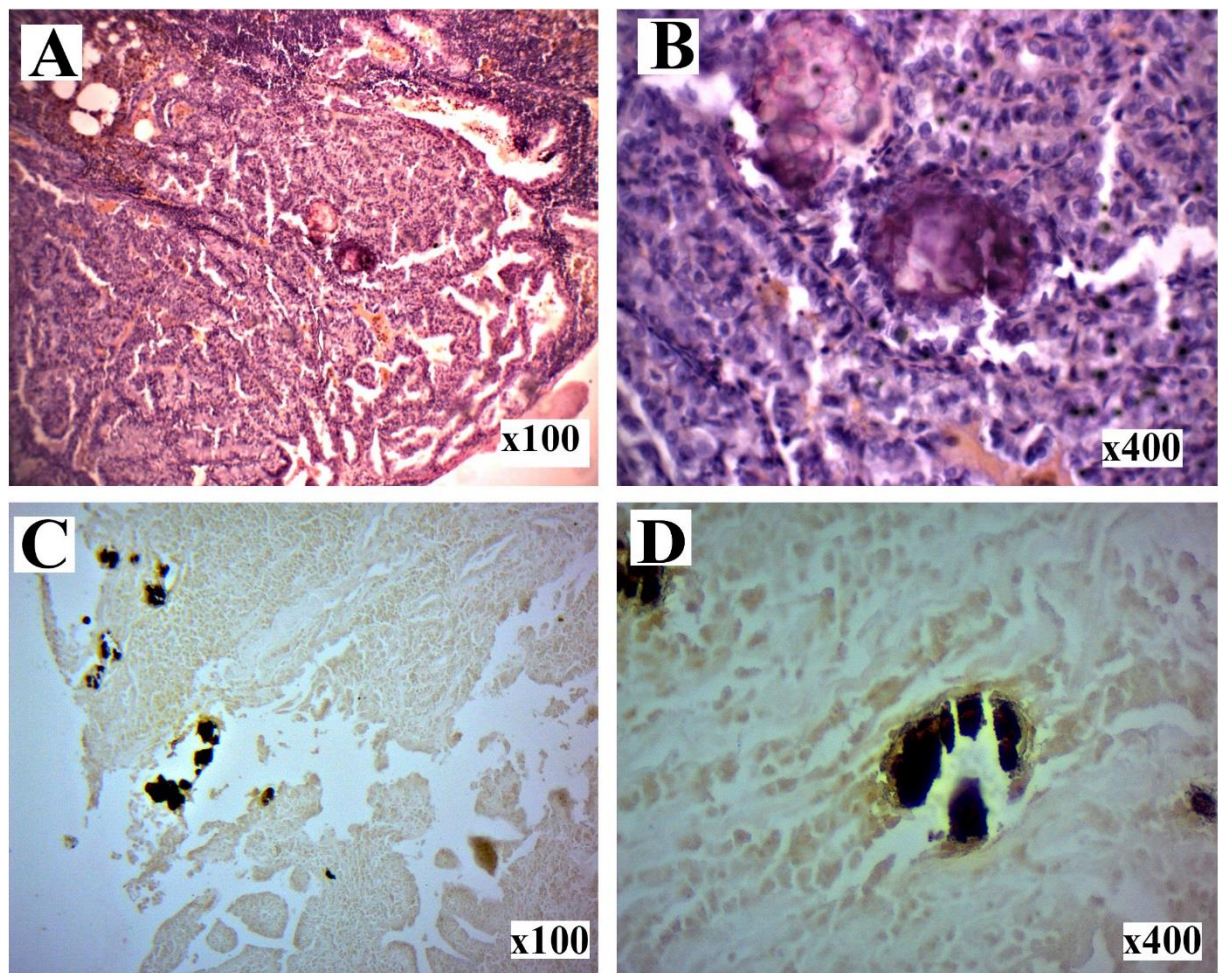


Рисунок 5.2 – Гістологічне та гістохімічне дослідження лімфатичного вузла з метастазами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. А – метастатична тканина з ознаками папілярної та фолікулярної структури в лімфатичному вузлі, В – утворення мінералізованих псамомних клітин у метастатичній тканині. С, D – фарбування псамомних тілець методом фон Косса. У правому нижньому кутку мікрофотографії вказано збільшення

Нами виявлено: метастази щитоподібної залози частіше зустрічаються в субкапсулярних ділянках лімфатичних вузлів. При гістологічному дослідженні уражених лімфатичних вузлів встановлено, що у значній частині препаратів метастатична тканина раку щитоподібної залози повністю заміняє лімфоїдну тканину вузла, займаючи увесь його простір (рис. 5.2 А). У 51,4% пацієнтів з метастазами в сторожових лімфатичних вузлах спостерігалися ознаки патологічної біомінералізації лімфатичних вузлів. Усі випадки були пов'язані з папілярним раком щитоподібної залози. Основною формою кальцифікації були псамомні тільця (рис. 5.2, рис. 5.3), що знаходилися серед пухлинної тканини або поодинокі в субкапсулярній ділянці без пухлинних клітин.

Усі зразки метастатичних лімфатичних вузлів з ознаками патологічної біомінералізації досліджували гістохімічно. Метод фарбування кальцинованої тканини лімфатичних вузлів (фон Косса) заснований на наявності в досліджуваних зразках солей фосфату кальцію. Псамомні тільця під впливом барвника набувають чорного та темно-коричневого кольору (рис. 5.2 С). Стають добре помітними межі шарів, спостерігається різна насиченість кольору між ядром і оболонкою утворення (рис. 5.2 D).

Серед ПТ, які виявлялися у сторожових лімфатичних вузлах, була помітна різниця у ступені насичення гістологічними та гістохімічними барвниками (гематоксилін, солі срібла). У поодиноких препаратах виявлялися «незрілі» ПТ зі зменшеним вмістом сполук кальцію (рис. 5.3 А-В). Для верифікації гідроксиапатиту у складі «незрілих» ПТ проводилося імуногістохімічне дослідження з антитілами проти остеопонтину (OPN) (рис. 5.3 С-D).

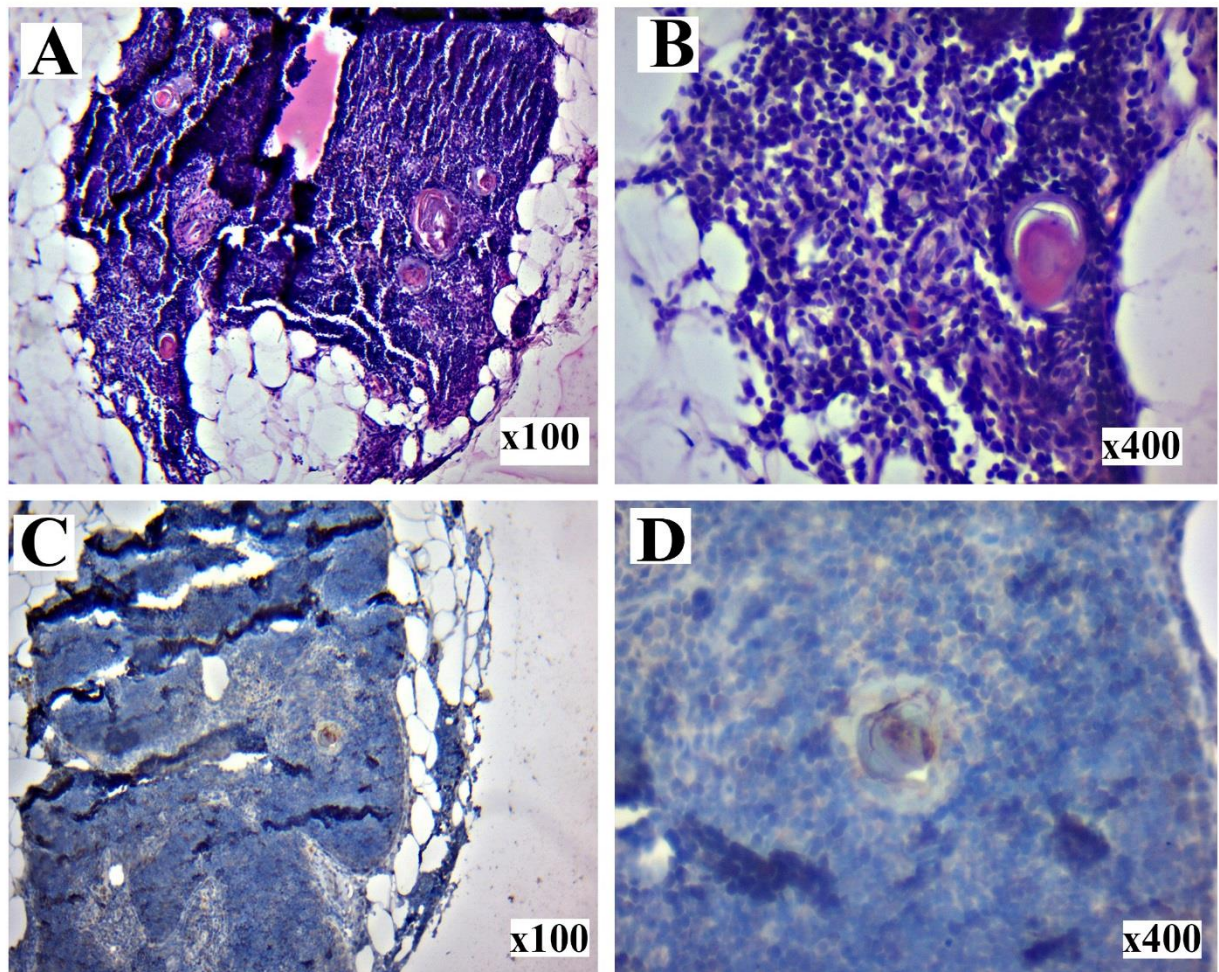


Рисунок 5.3 – Псамомне тільце у лімфатичному вузлі шиї. Метастаз папілярного раку ЩЗ. А-В. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення x400. С-Д. Імуногістохімічне дослідження з застосуванням антитіл проти OPN. Хромоген ДАБ, дофарбовування ядер гематоксиліном Майєра. Збільшення x400

Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) з енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією (ЕРС)

Ми дослідили 19 зразків, що містили елементи патологічних мінеральних відкладень, за елементним та структурно-фазовим складом. При виявленні структурних особливостей кальцифікатів дані співставлялися з клінічною історією та походженням кожного зразка.

За даними СЕМ, мінералізовані відкладення склалися з частинок різного розміру, що мали довільну форму та ознаки крихкого руйнування по

краях. Значний інтерес представляє визначення переважаючої кристалографічної орієнтації мінералу відносно поверхні залози. У переважній більшості спостерігалася лінійна структура мінеральних відкладень у вигляді нашарувань кристалів (рис. 5.4 А, В). За допомогою СЕМ було встановлено, що кальцинати були представлені круглими частинками різних розмірів та крихкою структурою. Підтверджується це наявністю фрагментів химерної конфігурації. Великим збільшенням виявляли поверхню зламу пористої структури. На поверхні кальцинатів візуалізували нанокристали сферичної та голчастої форми.

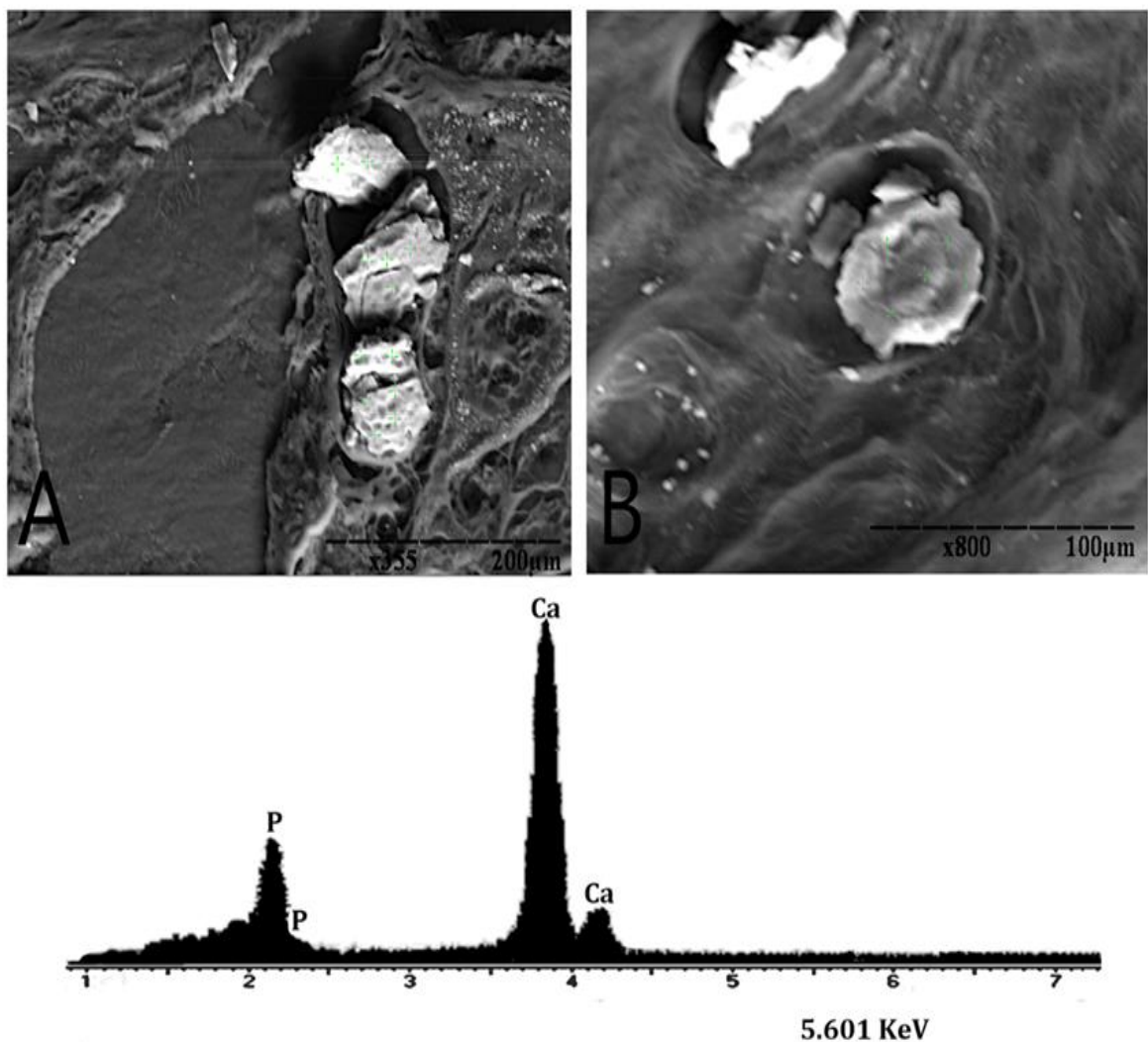


Рисунок 5.4 – Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) з енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією (ЕРС), точки аналізу позначені зеленими хрестиками; ЕРС-спектри кальцифікації лімфатичних вузлів

Для виявлення основного складу псамомних тілець нами був проведений точковий аналіз з використанням ЕРС. Дослідження виконано задіянням у дослідження репрезентативних псамомних тілець (рис. 5.3, нижній ряд). Таким чином, було встановлено, що основними елементами, з яких склалися псамомні тілця були Р і Са. Частка кальцію була на 67% вищою за фосфор.

Рентгенівська дифракція

Розмиті лінії характеризують рентгенівські дифракційні зображення кальцифікатів. У більшості випадків фазовий склад зразків представлений виключно апатитом різного ступеня кристалічності. У деяких випадках (рис. 5.5) виявлялися слабкі ознаки іншої фази – β ТКМФ (трикальцій магнію фосфату). Для більшості зразків оцінка розміру кристаліту Шеррера в очікуваному напрямку до площини (0 0 2) дає розкид значень від 14 до 30 нм.

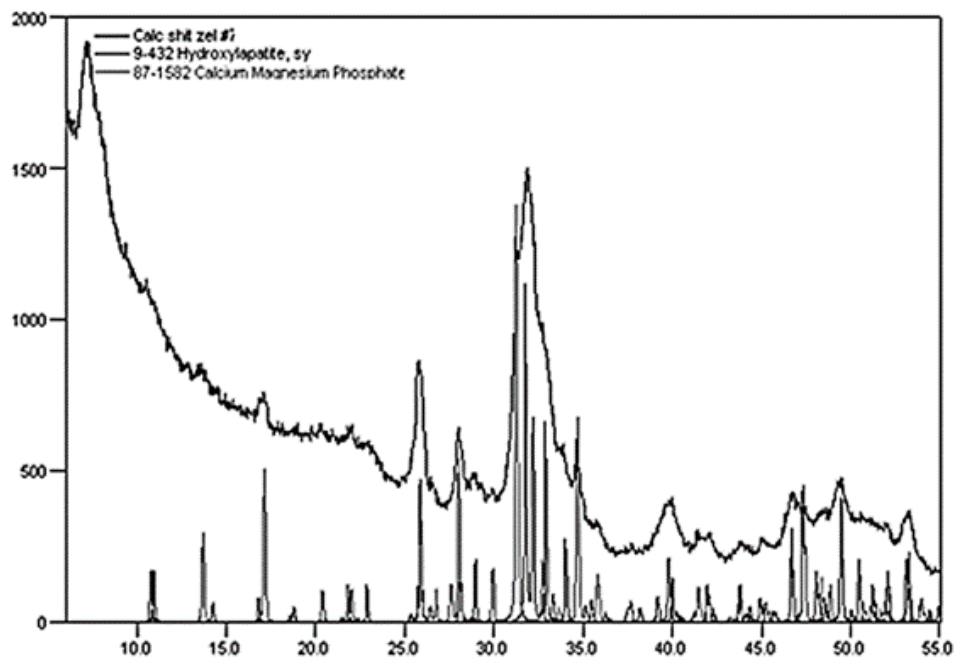


Рисунок 5.5 – Типова дифрактограма випаленого біомінерального компонента кальцифікованого лімфатичного вузла при раку щитоподібної залози

За результатами рентгенівської дифракції було встановлено, що патологічні кальцинати щитоподібної залози являють собою

нанокристалічний дефектний апатит кальцію зі значною часткою карбонатних заміщень у решітці (в положенні фосфат-іонів). Ми не виявили видимих ознак інших кристалічних фаз і стійкого зв'язку між даними рентгенівської дифракції та цим видом патології.

Трансмісійна електронна мікроскопія (ТЕМ)

Згідно даних ТЕМ, кристалічні частинки кальцифікатів, як правило, є різними за розміром (полідисперсними). Розкид їх розмірів може бути досить значним (рис. 5.6).

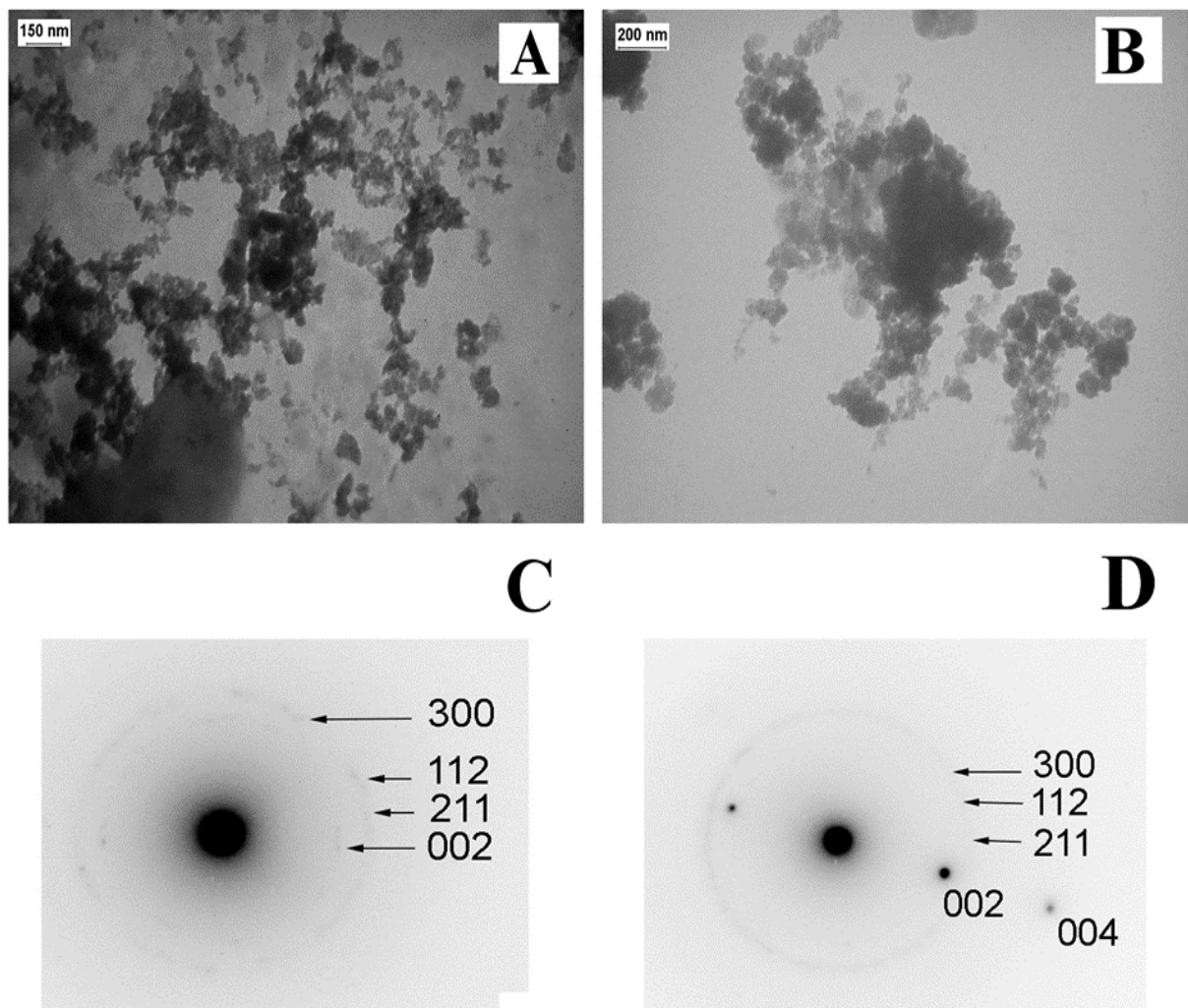


Рисунок 5.6 – ТЕМ кальцифікованих зразків лімфатичних вузлів. (А–В) ТЕМ зображення нанокристалів; (С–D) зображення ЕД

Практично кожен зразок є унікальним у аспекті розміру кристалів та утвореної ними картини електронної дифракції (ЕД). Виходячи з цього, за умови адекватної підготовки вихідного матеріалу з механічною ізоляцією

локалізованих мікрокальцифікатів є можливим вивчити залежність індивідуальних даних ТЕМ та ЕД від локалізації депозиту. Ми вважаємо, що це може стати предметом подальших досліджень.

Таким чином, під час проведення нашого дослідження у патологічних кальцинатах зразків лімфатичних вузлів при раку щитоподібної залози було виявлено наявність кристалічної фази або фази апатиту (швидше за все, гідроксиapatиту ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, JCPDS № 9-432), про що свідчить аналіз рентгенівської дифракції.

Описуючи дифрактограми, наведені на рис. 5.5, ми встановили, що в структурі кальцинатів досліджуваних зразків, на відміну від стандарту, спостерігається зміщення дифрактограми в бік фосфору та магнію, тобто до складу кальцинату, крім гідроксиapatиту, входить β -трикальцій магнію фосфат.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Kurochkin A, Moskalenko R. Diagnostic value of lymph node calcification in thyroid cancer. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph / ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. P. 194–212. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23> [106].

2. Kurochkin A. V., Moskalenko Y. V., Moskalenko R. A. Pathological calcification in the lymph nodes of patients with thyroid cancer. Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 29th International Scientific and Practical Conference; February 7, 2023; Teplice (Czech Republic), remotely; 2023. p. 436–440 [113].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно останніх даних від Global Cancer Statistics 2020, діагноз раку щитоподібної залози було встановлено 586000 жителям нашої планети. Дані показники дозволили цій локалізації зайняти дев'яте місце у структурі злоякісних новоутворень. На рис. 7.1 показано 10 найпоширеніших типів раку за кількістю випадків у всьому світі серед чоловіків і жінок, за виключенням немеланомного раку шкіри, включеного до інших видів раку. Серед 19,3 мільйонів нових випадків злоякісних новоутворень частка раку щитоподібної залози серед чоловіків та жінок узятих разом складає 3%.

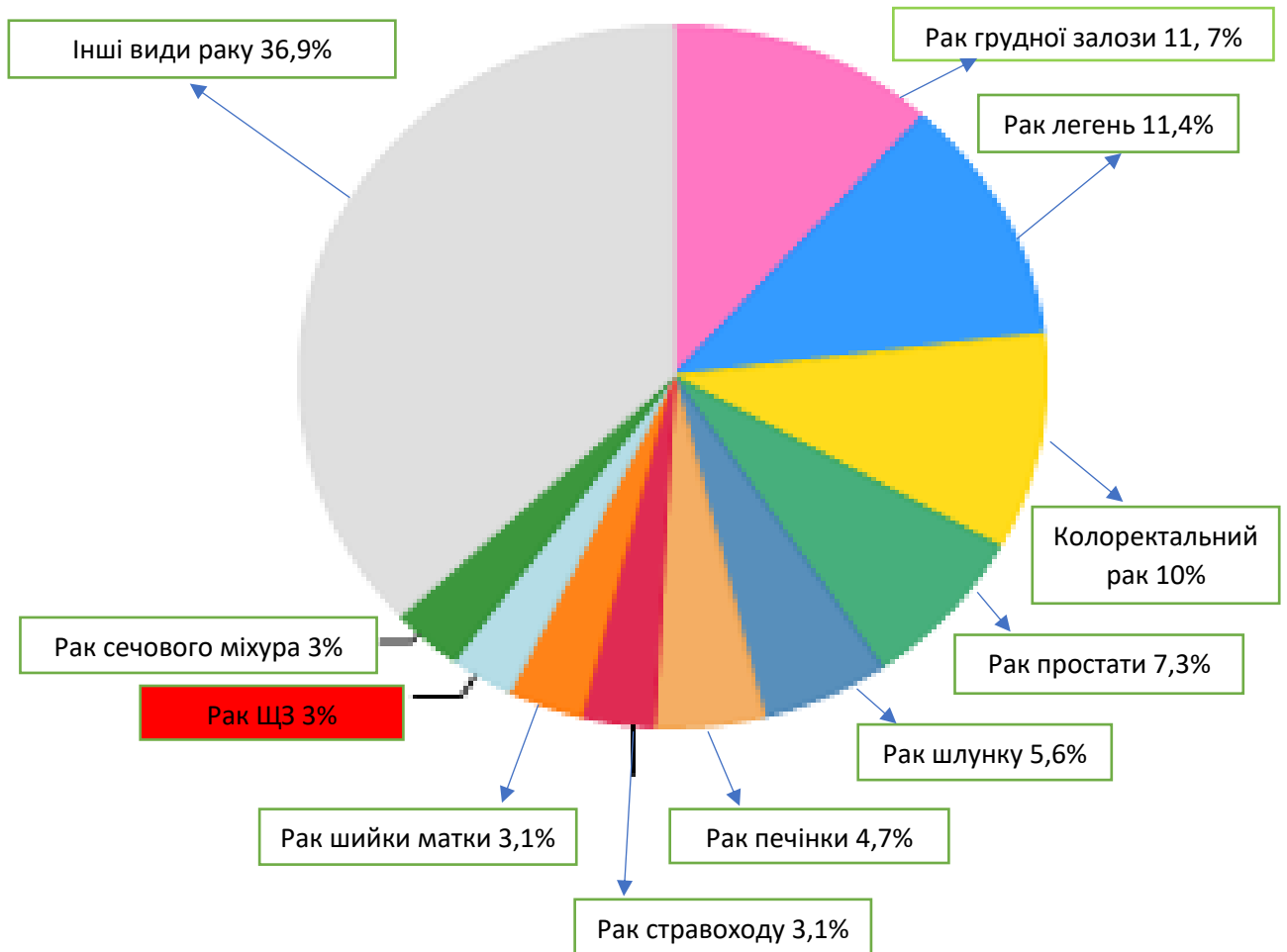


Рисунок 7.1 – Розподіл 10 найбільш поширених онкологічних захворювань у 2020 році для представників обох статей. Площа кругової діаграми відображає частку загальної кількості випадків; немеланомний рак шкіри включено до категорії «інші види раку» [114]

За даними Національного канцер-реєстру України за 2020 рік питома вага раку щитоподібної залози серед 10 провідних злоякісних новоутворень складає 2% для представників обох статей, узятих разом. Усього за цей рік було зареєстровано 2574 випадки раку щитоподібної залози, серед яких 78 – у Сумській області. Загальноукраїнські показники є дещо нижчими у порівнянні зі світовими (2% проти 3% відповідно) [115].

На рис. 7.2 показано 10 найпоширеніших типів раку за кількістю випадків у всьому світі серед жінок, за виключенням немеланомного раку шкіри, включеного до інших видів раку. Серед 9,2 мільйонів нових випадків злоякісних новоутворень частка раку щитоподібної залози серед жінок складає 4,9%. Загалом захворюваність серед жінок становить 10,1 на 100 тис. населення, що втричі вище у порівнянні з чоловіками.

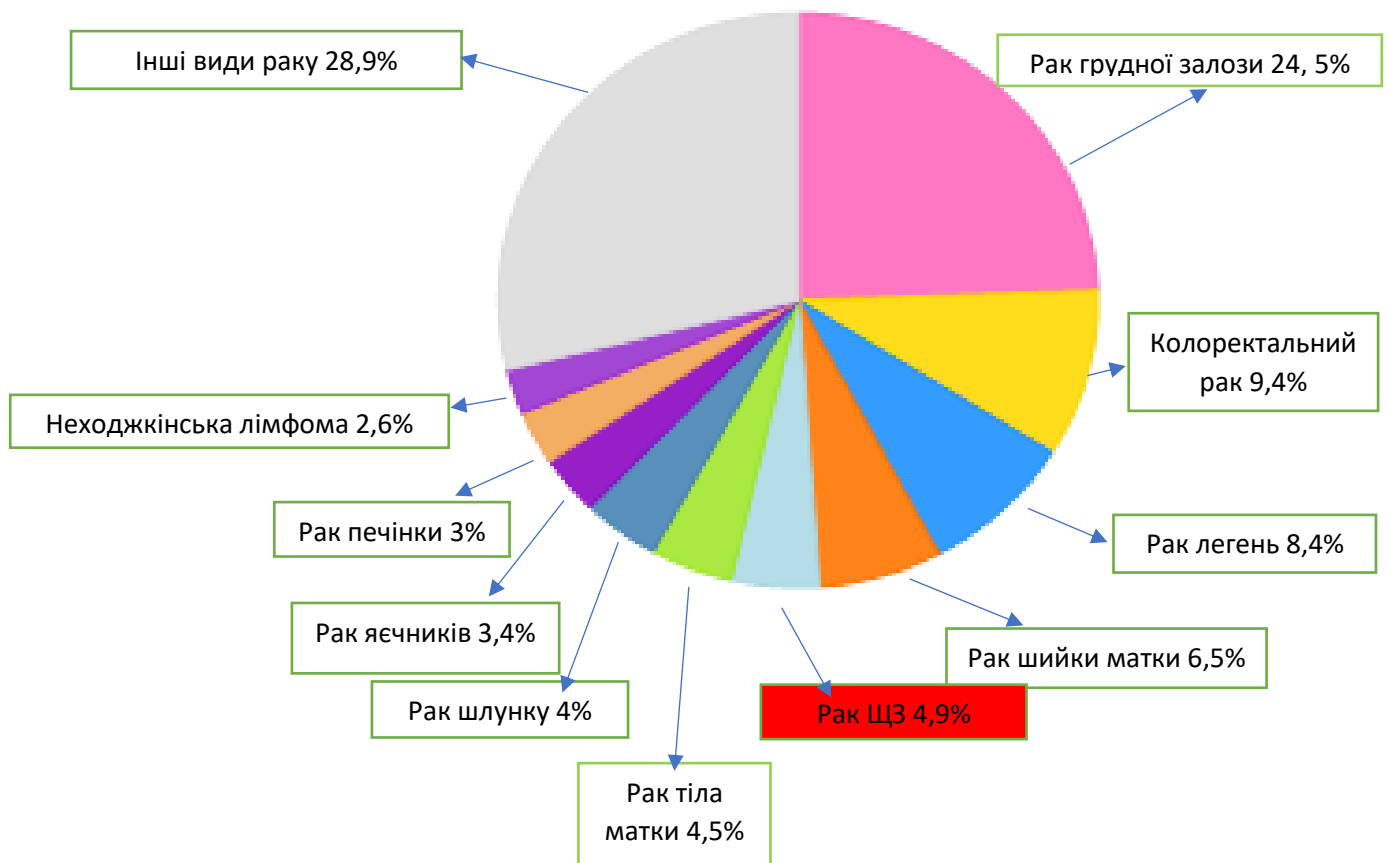


Рисунок 7.2 – Розподіл 10 найбільш поширених онкологічних захворювань у 2020 році серед жінок. Площа кругової діаграми відображає частку загальної кількості випадків; немеланомний рак шкіри включено до категорії «інші види раку» [114]

За даними Національного канцер-реєстру України за 2020 рік питома вага раку щитоподібної залози серед 10 провідних злоякісних новоутворень у жінок складає 3,9%. Усього за цей рік було зареєстровано 2088 випадків раку щитоподібної залози, серед яких 65 – у Сумській області. Загальноукраїнські показники є нижчими у порівнянні зі світовими (3,5% проти 4,9% відповідно) [115].

Показники смертності від раку щитоподібної залози відносно низькі як у жінок, так і у чоловіків (0,5 та 0,3 на 100 тис. населення відповідно). Дана локалізація не входить до складу 10 найбільш поширених причин смерті від злоякісних новоутворень як серед чоловіків, так і серед жінок. Загалом рак щитоподібної залози став причиною 44000 смертей в усьому світі протягом 2020 року [71]. В Україні протягом цього року померло 217 осіб, з них 9 – у Сумській області [115].

Ситуація зі смертністю від раку щитоподібної залози в Україні є дещо іншою. Аналогічно зі світовими показниками смертності для чоловіків, щитоподібна залоза не входить до переліку 10 найпоширеніших причин смерті від злоякісних новоутворень. Проте серед українських жінок рак щитоподібної залози займає дев'яте місце у структурі смертності та складає 3,9% [115].

Цікавим є порівняння показників захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози за 2020 рік, представленою глобальною базою GLOBOCAN та Національним канцер-реєстром України. Захворюваність в Україні за цей рік складала 5,5 на 100 тис. населення. У жінок цей показник був традиційно вищий, ніж у чоловіків (8,6 проти 2,2 на 100 тис. населення відповідно). Показники смертності – 0,3 (у жінок) та 0,3 (у чоловіків) на 100 тис. населення [115]. У порівнянні з більшістю світових регіонів показники в Україні є низькими та поступають лише країнам Південно-Східної та Центральної Азії, а також країнам Північної, Східної, Південної, Середньої та Західної Африки.

Найвищий рівень захворюваності серед представників обох статей спостерігається в Північній Америці, Австралії/Новій Зеландії, Східній Азії,

Південній Європі, Мікронезії/Полінезії. Безперечним лідером по захворюваності серед чоловіків та жінок залишається Кіпр, а серед жінок – Південна Америка та Мікронезія/Полінезія [51]. Дані представлені на рис. 7.3.

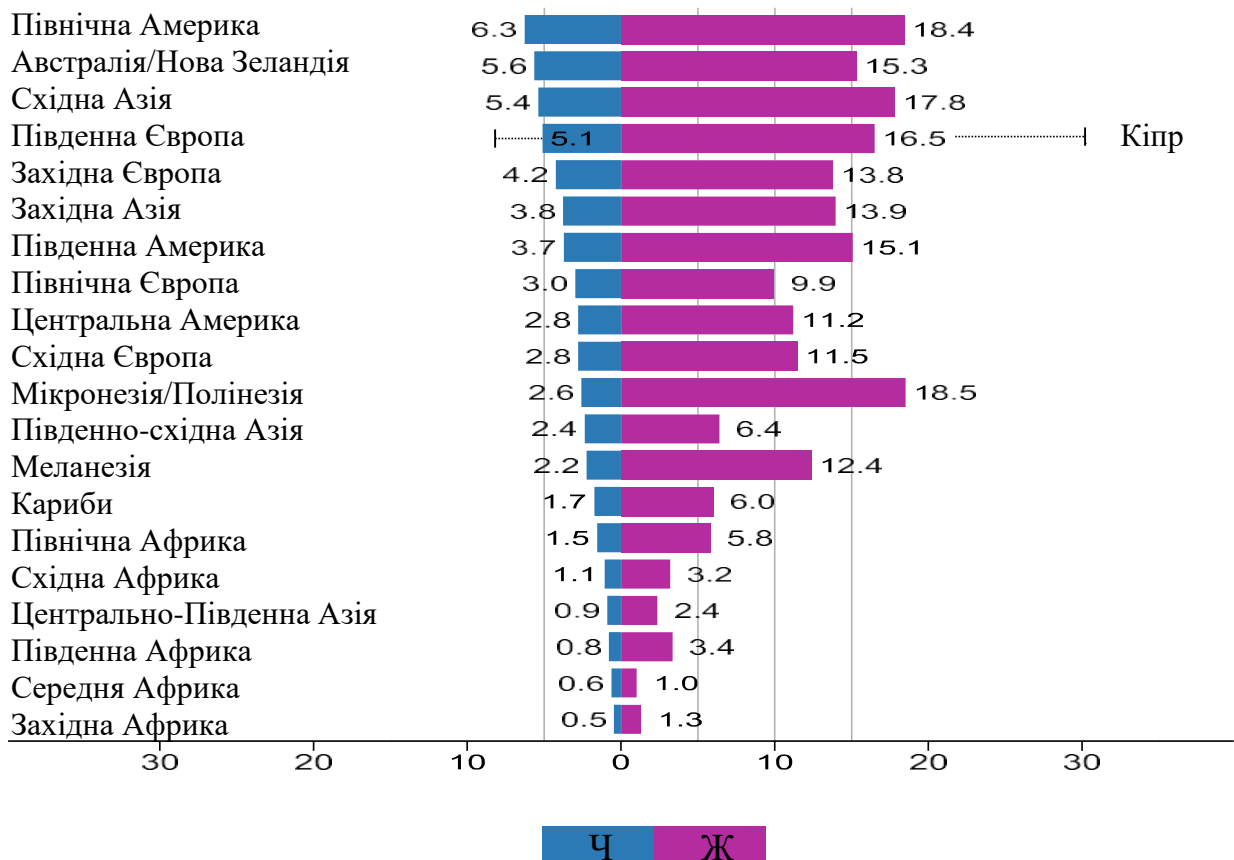


Рисунок 7.3 – Стандартизовані для регіону показники захворюваності на рак щитоподібної залози за статтю у 2020 році. Показники наведено в порядку спадання світового стандартизованого показника серед чоловіків, а найвищі національні показники серед жінок накладаються [114]

У своєму дослідженні ми відслідкували динаміку захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози серед жителів Сумської області за період з 2014 по 2021 роки та порівняли її з загальноукраїнськими показниками за цей же період та із середньосвітовими. Згідно даних, отриманих під час дослідження, середній показник захворюваності жінок в Україні за період з 2014 по 2021 рік складає 6,5 на 100 тис населення, по Сумській області – 8,9 на 100 тис населення [115-121]. Середній світовий показник – 10,1 на 100 тис населення [71].

Показники захворюваності серед чоловіків Сумської області є дещо вищими у порівнянні зі світовими показниками (3,5 проти 3,4 на 100 тис населення), в той час як показники по Україні є значно нижчими (2,6 проти 3,4 на 100 тис населення) [115-121].

Ймовірно, що вищі показники захворюваності серед жителів Сумської області у порівнянні з Україною обумовлені офіційно визнаною належністю її до зони радіоактивного забруднення, що спостерігалось після аварії на Чорнобильській АЕС. У Буринському, Кролевецькому, Велико-Писарівському, Лебединському, Конотопському, Краснопільському, Тростянецькому, Недригайлівському, Сумському, Путивльському районі та місті Суми спостерігається значно вища захворюваність у порівнянні з іншими районами. В першу чергу це може бути обумовлено покращенням діагностичних можливостей центральних районних лікарень, що стало значно помітно після проведення медичної реформи та закупівлі сучасного обладнання. Висока захворюваність у місті Суми безперечно пов'язана з більшою доступністю для населення медичних послуг. У районах з невеликою щільністю населення впливати на статистичні показники можуть навіть декілька додатково діагностованих випадків. У зв'язку з цим складається враження про високий рівень захворюваності на рак щитоподібної залози в певному регіоні.

У 2012 році в GLOBOCAN повідомлялося про 229900 випадків раку щитоподібної залози [122]. У 2020 році ця цифра збільшилася у 2,5 рази до 586000 [71]. Швидкі темпи зростання захворюваності пов'язують в першу чергу із широким застосуванням ультразвукової діагностики та інших методів візуалізації [123]. Наслідком цього процесу стало виявлення значної кількості субклінічних уражень щитоподібної залози, які є дуже поширеними в загальній популяції [124]. Наукові групи, що проводили дослідження в різних країнах світу повідомляли, що у Данії, Ірландії, Норвегії, Японії та Сполученому Королівстві гіпердіагностика мала місце в 50–70% випадків, а у Республіці Корея, Китаї, Білорусі, Італії, Словаччині,

Хорватії та Франції – у 80–95% випадків [125]. Після таких висновків було переглянуто багато міжнародних та національних практичних керівництв та рекомендовано обирати тактику активного спостереження за мікрокарциномами. Вчені визнали, що скринінг на рак щитоподібної залози проводити недоцільно [126].

Schuster-Bruce et al. провели аналіз тенденцій захворюваності та смертності від раку щитоподібної залози в Сполучених Штатах Америки, 15 країнах Європейського союзу, Норвегії, Канаді та Австралії. Наукова група дійшла висновків, що тенденція до зниження захворюваності та смертності намітилася практично в усіх країнах. Виключеннями стали Австралія, Сполучені Штати Америки та Данія [127].

Наше дослідження доводить, що захворюваність на рак щитоподібної залози в Україні також має тенденцію до зниження. Коливання показника у різні роки складає більше 10%. З 2017 року в Сумській області реєструється зниження показника захворюваності, що відповідає тенденціям країн Європи. За 2021 рік показники по Сумській області та Україні є дещо вищими у порівнянні з попередніми роками. Пояснити це можна тим, що у останньому випуску Бюлетня національного канцер-реєстру України [115] наведена лише оперативна інформація за 2021 рік, а показники представлені у вигляді українського стандарту. Для коректного порівняння даних України та інших країн світу в попередні роки нами використовувався світовий стандарт. У випуску бюлетня за 2022 рік міститиметься уточнена інформація за 2021 рік. Після перерахунку показника захворюваності на світовий стандарт цифри будуть значно нижчими, тому не вважаємо дані за 2021 рік такими, що свідчать про підвищення рівня захворюваності.

У порівнянні із загальносвітовими даними середні показники смертності від раку щитоподібної залози серед чоловіків та жінок України є нижчими. Протягом періоду з 2014 до 2021 року вони залишаються стабільними, не спостерігається тенденції до зниження чи підвищення.

Більші показники за 2021 рік пов'язані із використанням українського стандарту, тому не можемо вважати їх інформативними.

Щодо гістологічних варіантів раку щитоподібної залози, то їх поширеність значно відрізняється у різних країнах світу. Наприклад, у Великобританії, Нідерландах та Данії папілярний рак виявляють у близько 70% пацієнтів. У Південній Кореї його частка складає близько 96%. У країнах з високим рівнем доходу (Франції, Італії, Південній Кореї, США та Канаді) папілярний рак є найбільш поширеним варіантом. Деякі країни Латинської Америки (Колумбія) та Азії (Туреччина, Китай) також демонструють таку динаміку [128]. Для Сумської області характерні показники в межах від 70,5% до 81,9%, що є подібним до Європейських тенденцій.

Частка фолікулярного раку значно менша. Його поширеність коливається від 3,3% у Канаді до 18,8% у Данії та 19,6% у Великобританії [128]. Протягом періоду з 2014 до 2021 року в Сумській області показники перебували у межах від 12,8 до 19,2%.

Медулярний рак щитоподібної залози рідкісний. Його діагностують у близько 2% пацієнтів Болгарії та Франції. У Данії цей варіант раку зустрічається вдвічі частіше [128]. В Сумській області в різні роки його частка складала від 1,5 до 4,6%.

Анапластичний або плоскоклітинний рак діагностують вкрай рідко (0,1 до 2,5%), як у Сумській області, так і в інших країнах світу. Дані варіанти раку зустрічаються все рідше навіть у тих країнах, де наразі спостерігається значне зростання загального рівня захворюваності на рак щитоподібної залози та частки його папілярного варіанту.

Глобальні вікові тренди раку щитоподібної залози демонструють: найвища захворюваність спостерігається у віковій групі 50-69 років. Найбільше навантаження припадає на осіб віком 65 років і старше, серед яких показники збільшилися з 8 до 23,4 на 100 тис. населення. За період 1990 - 2017 роки частка осіб від 15 до 49 років зменшилася, тоді як у вікових

групах від 50 до 69 років та старше 70 років зростає [129]. Наше дослідження демонструє, що пік захворюваності серед жінок України припадає на вікові групи 50-54, 55-59 та 60-64 роки, в той час як у чоловіків вікові інтервали є дещо іншими - 55-59, 60-64 та 65-69 років. Загалом ситуація з віковими трендами по Україні є аналогічною з іншими країнами світу.

Таким чином, протягом 2014-2021 років захворюваність та смертність від раку щитоподібної залози серед населення України залишаються на стабільному рівні і нижчі, у порівнянні із загальносвітовими показниками. В Сумській області з 2017 року спостерігається зниження показника захворюваності, що відповідає загальноєвропейським тенденціям.

Значна поширеність раку щитоподібної залози в загальній популяції спонукає лікарів та науковців до пошуку нових діагностичних методик та перегляду підходів до хірургічного лікування. Прикладом цього є застосування техніки біопсії сторожових лімфатичних вузлів для визначення з об'ємом хірургічного втручання, оскільки питання про виконання латеральних шийних дисекцій у пацієнтів з N0 залишається дискусійним.

Найбільш поширеними блакитними барвниками, що використовуються для біопсії сторожових лімфатичних вузлів, є ізосульфановий синій 1%, Patent Blue V 2.5% та метиленовий синій 1%. Дослідницька група Peek et al. дослідили, що середній показник виявлення сторожових лімфатичних вузлів при використанні Patent Blue V становив $83,2 \pm 10,3\%$ (65–96%), ізосульфанового синього – $86,7 \pm 9,3\%$ (73–98%), метиленового синього – $92,7 \pm 8,4\%$ (83–98%). Проте одним з найважливіших свідчень ефективності барвника - його низька частота хибнонегативних результатів. Отже, при використанні Patent Blue V цей показник за даними різних досліджень становить $13,2 \pm 8,4\%$ (4–23%), метиленового синього – $6,4 \pm 8,2\%$ (4–16%), ізосульфанового синього – $13,3 \pm 2,0\%$ (11–15%) [130].

Після проведеного нами дослідження було встановлено, що толуїдиновий синій за ефективністю не поступається іншим блакитним

барвникам. Згідно отриманих даних, чутливість методу склала 89,2%. Частка хибнонегативних результатів при його використанні – 10,8%. У порівнянні з іншими блакитними контрастами [130] толуїдиновий синій поступається лише метиленовому синьому. Ще однією беззаперечною перевагою виявилася гіпоалергенність толуїдинового синього, оскільки протягом усього періоду проведення дослідження у жодного пацієнта не було зафіксовано алергічної реакції. Щодо інших блакитних барвників, то відповідно до бази даних EMBASE та MEDLINE, частота алергічних реакцій у пацієнтів, яким вводили ізосульфановий синій або Patent Blue V, перебуває в межах від 0,07% до 2,7%. Треба відзначити, що в літературі немає повідомлень про випадки алергії після застосування метиленового синього [131].

Не зважаючи на наявність ефективних методик біопсії сторожових лімфатичних вузлів, остаточно ще не вирішено питання про об'єм шийних дисекцій, коли за даними фізикального обстеження та УЗД на доопераційному етапі метастази в регіонарному лімфатичному колекторі не визначаються. Основною причиною неоднозначного ставлення до лімфодисекцій – збільшення об'єму оперативного втручання, що асоціюється з більш високою частотою післяопераційних ускладнень. До того ж доцільність бічної шийної дисекції у пацієнтів з N0 проблематична. Все це спонукало нас до проведення власного дослідження і обґрунтування об'єму лімфодисекції в залежності від результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів та локалізації первинної пухлини.

Дослідження свідчать, що метастази високодиференційованого раку щитоподібної залози зустрічаються у 40-90% хворих [132, 133] та негативно впливають на безрецидивну і загальну виживаність пацієнтів [134]. Доведено, що повторні оперативні втручання з приводу рецидиву захворювання пов'язані із труднощами, зокрема підвищеним ризиком післяопераційних ускладнень. Це неодмінно впливає на якість життя пацієнтів [135, 136]. Отже, вибір правильної тактики лікування та об'єму

лімфатичної дисекції дуже важливий, оскільки впливає на прогноз перебігу захворювання.

Наслідки після шийної дисекції активно вивчалися і продовжують вивчатися [137, 138]. Тиреоїдектомія у поєднанні з центральною шийною лімфатичною дисекцією дає можливість знизити показник регіонарних рецидивів. Загалом 43 профілактичних центральних шийних дисекції попередили рецидив у 1 пацієнта [139]. Противники даного підходу зазначають, що такий об'єм оперативного втручання асоційований з підвищеним ризиком розвитку гіпаратиреозу. У 1 з 9 та у 1 з 50 пацієнтів результатом даного втручання стала відповідно тимчасова та постійна гіпокальцемія [140].

Вплив профілактичної бічної шийної дисекції оцінювався у порівняльних дослідженнях [141, 142]. Криві Каплана–Мейєра показали дуже високі показники без рецидивів. Десятирічна виживаність досягла 97%. Проте, були зареєстровані хілорея (1%) і тимчасовий параліч додаткового або діафрагмального нерва (0,2%) як ускладнення профілактичної бічної шийної дисекції [143].

За даними багатьох досліджень існують певні фактори ризику, що свідчать про високий ризик метастазування в лімфатичні вузли ший та можуть допомогти хірургу зорієнтуватися та виконати хірургічне втручання адекватного об'єму. Ma et al. [143] виконали мета-аналіз кількох досліджень, де пацієнтам виконували профілактичні центральні шийні дисекції та визначали предиктори метастазування в VI та VII рівні лімфатичних вузлів ший. Було встановлено, що наступні клініко-патологічні характеристики пов'язані з метастазами в центральний лімфатичний колектор: вік <45 років, чоловіча стать, розмір пухлини >1 см, мультифокальність пухлини, локалізація пухлини у нижній третині ЩЗ, ангіолімфатична інвазія, екстракапсулярна інвазія, двосторонні пухлини, гістологічні ознаки пухлин високого ризику та мутація BRAFv600E.

Ito et al. [139] визначили, що вік пацієнта старше 55 років, чоловіча стать, значне екстратиреоїдне поширення та розмір пухлини 3 см та більше є прогностичними факторами рецидиву в бічний лімфатичний колектор. Автори рекомендують виконання селективної профілактичної дисекції бічного лімфатичного колектору у випадках наявності двох або більше вище зазначених факторів, оскільки доведено, що 10-річна виживаність без рецидивів становила 88,5% у осіб без факторів ризику та 64,7% у пацієнтів з 2-3 або більше факторами.

Прихильники профілактичних дисекцій зазначають, що при виникненні рецидиву захворювання хірург може стикнутися зі злуковим процесом. Крім того, не зважаючи на низьку частоту рецидивів, у процесі повторного хірургічного втручання можуть виникнути характерні ускладнення, такі як хілорея, параліч додаткового нерву, параліч лицевого нерву та синдром Горнера. Рецидив у регіонарному лімфатичному колекторі не відразу впливає на виживаність, але він значно збільшує психологічне навантаження та погіршує якість життя пацієнтів [144].

Під час проведення власного дослідження ми не виконували регресійний аналіз та не оцінювали вплив різних факторів на ймовірність появи метастазів у центральному та латеральному лімфатичних колекторах. Нашим основним завданням було визначити необхідний об'єм лімфодисекції відповідно даних біопсії СЛВ та локалізації первинної пухлини.

Серед когорти пацієнтів із 123 осіб, у яких на доопераційному етапі за даними фізикального огляду та УЗД не визначалися метастази в лімфатичних вузлах шиї, злоякісний ріст за результатами гістологічного дослідження було виявлено у 37 (30,1%) пацієнтів. Метастази одночасно в центральному та бічному лімфатичних колекторах виявлено у 18 (14,6%) осіб. У 13 (10,6%) пацієнтів ураженим був лише центральний, а у 6 (4,9%) лише бічний лімфатичний колектор. Як бачимо, лімфатичні вузли VI та VII рівнів виявилися ураженими у 31 пацієнта, що складає 83,8% від загальної

кількості виявлених випадків метастазів. «Стрибаючі» метастази було діагностовано лише у 4,9% осіб. Після цього ми вирішили дослідити зв'язок між локалізацією первинної пухлини та особливостями метастазування.

Під час вивчення процесу метастазування в регіонарний лімфатичний колектор шийї більшість дослідників за локалізацією розділяють пухлини щитоподібної залози на 4 групи: верхньої третини, середньої третини, нижньої третини частки та перешийка [145, 146, 147]. У дослідженні, проведеному Zang et al. [145], було продемонстровано, що пухлинам верхньої третини частки залози властивий низький ризик метастазування в центральний, але значно вищий ризик поширення в бічний лімфатичний колектор. Інша група науковців [147] дійшла висновку, що первинні пухлини верхньої третини частки щитоподібної залози схильні до ураження лімфатичних вузлів верхніх рівнів шийї, а пухлини перешийка та нижньої третини частки залози - нижніх. Крім того, «стрибаючі» метастази достовірно частіше зустрічаються при локалізації пухлини у верхній третині частки залози [145, 148]. Подібної думки дотримується група Lei et al. [148], які повідомляли про когорту з 39 пацієнтів, серед яких «стрибаючі» метастази найчастіше виявлялися у II рівні, а у III, IV та V рівнях значно рідше.

У нашому дослідженні за локалізацією в щитоподібній залозі усі пухлини також були розділені на злоякісні новоутворення верхньої третини, середньої третини, нижньої третини та перешийку. Було встановлено, що серед 123 пацієнтів, яким виконувалася латеральна шийна дисекція, метастази в латеральному лімфатичному колекторі найчастіше виявлялися при локалізації первинної пухлини у верхній третині частки залози. Крім того, саме з даною локалізацією первинної пухлини була пов'язана найвища частота «стрибаючих» метастазів. Пояснити таку особливість можна тим, що лімфовідтік від верхньої третини частки щитоподібної залози здійснюється в глибокі латеральні лімфатичні вузли, які знаходяться в ділянці біфуркації загальної сонної артерії вздовж верхньої щитовидної

артерії та вени. У нашому дослідженні ми не виявили закономірності, що розташування пухлини пов'язане з рівнем метастазування у бічні лімфатичні вузли ший та «стрибаючими» метастазами у латеральному відділі. Це може бути пов'язано з невеликою вибіркою пацієнтів з метастазами в бічний лімфатичний колектор. Ймовірно, що розширення вибірки пацієнтів призведе до встановлення чіткої залежності між локалізацією первинної пухлини та рівнями метастазування в бічний лімфатичний колектор, а також особливістю поширення «стрибаючих» метастазів. Згідно даних літератури, частота «стрибаючих» метастазів у пацієнтів з високодиференційованими формами раку щитоподібної залози складає від 4.2% до 19.7% [149, 150]. У проведеному нами дослідженні цей вид метастазів було діагностовано у 4,9% пацієнтів. Взаємозв'язок між летальністю та метастазуванням в регіонарні лімфатичні вузли суперечливий [151, 152], тому виконання бічної лімфатичної дисекції виглядає недоцільним.

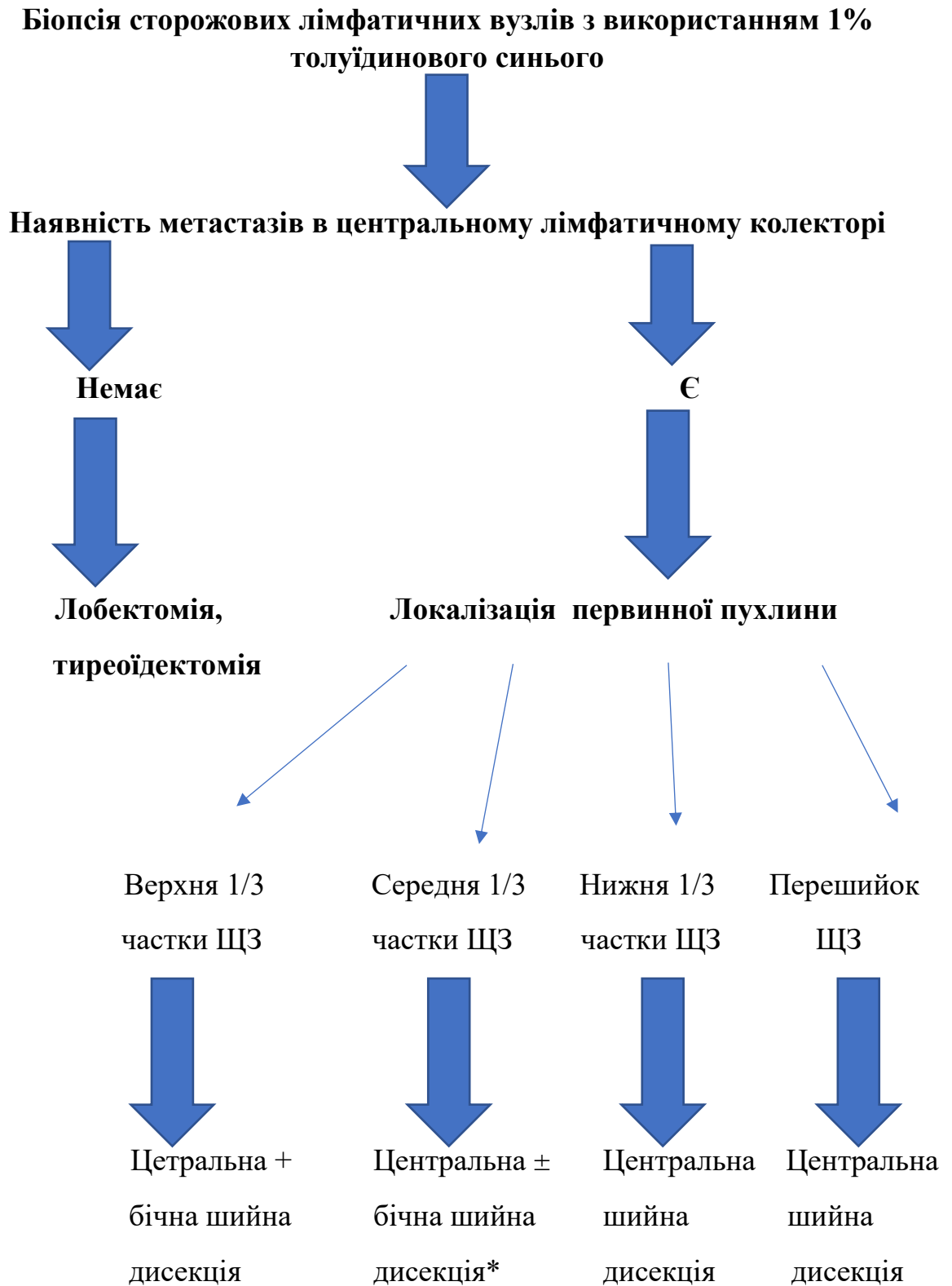
Більшість вчених дотримується думки, що латеральна шийна дисекція збільшує ризик ускладнень. Зокрема, *Rocke et al.* [153] у своєму глобальному дослідженні за участі 55,204 пацієнтів повідомляють, що після односторонньої латеральної резекції транзиторна гіпокальцемія була зареєстрована у 20,3%, а постійна – у 4,7% пацієнтів. У проведеному нами дослідженні показники виявилися значно нижчими (9,7% та 1,6% відповідно), що ми пов'язуємо з використанням високоефективного синього барвника. Інтраопераційне паратуморальне введення толуїдинового синього дозволяє добре візуалізувати регіонарний лімфоколектор та зменшує ймовірність випадкового видалення парашитовидних залоз. Ми вважаємо, що саме з цим пов'язана значно нижча частота розвитку постійного гіпаратиреозу у пацієнтів групи А, ніж у групи В, що приймали участь у нашому дослідженні (1,6% проти 4,7% відповідно).

У дослідженні *Rocke et al.* [153] парез голосових зв'язок був тимчасовим у 3,3% пацієнтів, а постійним – у 0,7%. У нашому дослідженні

частота цього виду ускладнення була співвідносна із даними глобального дослідження (3,2% та 0,8% відповідно). Крім того, серед небажаних явищ у пацієнтів, яким виконувалася латеральна шийна дисекція, зустрічалися лімфорей, запалення та ексудація рани, що збільшувало тривалість госпіталізації та економічні витрати на лікування пацієнта.

Враховуючи вище сказане, можна стверджувати: вже на підставі даних результатів біопсії СЛВ та локалізації первинної пухлини можна і потрібно визначитися з об'ємом лімфодисекції. Наявність метастазів у центральному лімфатичному колекторі та розташування пухлини в ділянці верхньої третини частки залози є фактором ризику ураження бічного лімфатичного колектору, тому таким пацієнтам показане виконання центральної та бічної лімфатичної дисекції. Якщо сторожові лімфатичні вузли центрального лімфатичного колектору виявляються без ознак атипії, але пухлина розташована у верхній третині частки залози, то видаляти вузли бічного лімфоколектору недоцільно у зв'язку з низькою частотою «стрибаючих» метастазів та вищою частотою післяопераційних ускладнень. Пухлини нижньої третини частки щитоподібної залози та перешийку у поєднанні з метастазами в центральний лімфоколектор за результатами біопсії сторожових лімфатичних вузлів є показанням до виконання центральної лімфодисекції. Видаляти бічні лімфатичні вузли у таких хворих недоцільно, оскільки злоякісні новоутворення даної локалізації рідко метастазують у бічні відділи ший. Ще більш прицільно до вибору об'єму лімфодисекції можна підходити, враховуючи фактори ризику метастазування пухлин, такі як вік та стать пацієнта, розміри первинної пухлини, поширення за межі капсули ЩЗ, запропоновані авторами в інших дослідженнях [141, 143].

Грунтуючись на результатах дисертаційного дослідження, ми розробили діагностичний алгоритм, який може допомогти хірургу визначитися з об'ємом лімфатичної дисекції (рис. 7.4).



*- врахування додаткових факторів ризику, таких як вік пацієнта, стать, розмір первинної пухлини, поширення за межі капсули залози, наявність мутацій.

Рисунок 7.4 – Діагностичний алгоритм для визначення об'єму лімфатичної дисекції на підставі результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів та даних про локалізацію первинної пухлини

У проведеному нами дослідженні частота метастазування в регіонарні лімфовузли є доволі низькою. Це пов'язано з тим, що у досліджувану групу ми включили лише тих пацієнтів, у яких на доопераційному етапі метастази в лімфатичних вузлах ший не виявлялися ні фізикальними методами обстеження, ні за допомогою УЗД (N0). Не зважаючи на це, у кожного четвертого пацієнта гістологічним дослідженням були виявлені метастази у центральному лімфатичному колекторі, а у кожного п'ятого – в бічному. Це свідчить про низьку чутливість та специфічність УЗД. Інструментальні методи дослідження мають межу діагностичних можливостей, тому часто дають хибнонегативні результати. Отже, біопсія сторожових лімфатичних вузлів та гістологічне дослідження набувають першочергового значення.

У процесі гістологічного дослідження сторожових та несторожових лімфатичних вузлів ми звернули увагу на біокальцифікацію, що вважається однією з клініко-морфологічних ознак прояву пухлин щитоподібної залози. Цей процес остаточно не вивчений [154], що і спонукало нас провести власне дослідження.

У хворих на злоякісні пухлини щитоподібної залози патологічна біомінералізація починається на самих ранніх стадіях. Ці явища зумовлені частковою загибеллю клітин злоякісної пухлини, детрит яких є основою для побудови мікрокальцинатів [155]. Тому даний феномен можна використовувати для ранньої діагностики деяких злоякісних новоутворень щитоподібної залози. За результатами досліджень Liu C et al. [136] було встановлено, що патологічна кальцифікація в пухлинах щитоподібної залози різко підвищує вірогідність її метастазування у лімфатичні вузли ший.

Патологічну біомінералізацію первинних диференційованих пухлин щитоподібної залози намагаються використати для диференційної діагностики онкопатології органу. Так, у роботі J. Guerlain [156] доведено, що у колоїді щитоподібної залози людини (для тварин це явище не характерне) виявляються кальцифікати, які складаються з оксалату кальцію. Для цих кристалів характерне специфічне свічення (подвійне променезаломлення) у

поляризованому світлі, що пов'язане, як правило з доброякісною і непухлинною патологією щитоподібної залози (хвороба Грейвса, зоб, тиреоїдит). З іншого боку, патологічна біомінералізація у хворих на злоякісні пухлини та тривало існуючі вузлові утворення щитоподібної залози, представлена фосфатами кальцію у вигляді гідроксиапатиту з дрібними домішками інших споріднених фаз (бета-три кальцій фосфат, карбоксиапатити). Можливо, просторова деталізація місця знаходження кальцифікатів і їх зв'язку з патологічним процесом могла б суттєво допомогти у диференційній діагностиці онкопатології щитоподібної залози.

Патологічна біомінералізація лімфатичних вузлів шиї напряду пов'язана з онкологічним процесом. Тим більше, що незлоякісна патологія ЩЗ не може давати метастази, що унеможлиблює виявлення інших, крім гідроксиапатитів, мінеральних фаз у патологічно змінених тканинах. Кальцифікація у шийних лімфатичних вузлах переважно асоційована з папілярним РЩЗ, оскільки основною формою патологічної біомінералізації у лімфатичних вузлах є ПТ. Це стає зрозумілим і логічним з огляду на те, що за основною гіпотезою походження ПТ вони є кальцифікованими метастазами [157]. Незважаючи на доволі поважний вік гіпотези, інших переконливих пояснень розвитку ПТ немає донині. Тим більше, що при гістологічному дослідженні навколо ПТ часто виявляються залишки судин [158].

Завдяки використанню високотехнологічних неінвазивних методів діагностики (УЗД, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (ВСУЗД), оптичної когерентної томографії (ОКТ), позитронно-емісійної томографії (ПЕТ)) вдається візуалізувати дедалі менші об'єкти. Однак перераховані методи діагностики мають різну роздільну здатність. При порівнянні результатів ультразвукового та гістологічного досліджень командою дослідників було встановлено, що кальцинати менше 200 мкм не виявляються ультразвуковими методами [157]. КТ виявляє патологічні відкладення від 1000 мікрон. ВСУЗД дає можливість діагностувати

кальцинати з роздільною здатністю 100-200 мкм. А найбільш високотехнологічним та інформативним методом є ОКТ, роздільна здатність якої становить 10-20 мікрон. Дослідження Shioi та співавторів показало, що деякі кальцифікати можуть бути рентгеннегативними [159]. Це залежить від розміру і складу патологічних біомінералів. Так, біомінеральні утворення менше 15 мкм не можуть бути визначені ніякими інструментальними дослідженнями на сьогоднішній технологічний рівень розвитку. Такі найдрібніші біомінерали можливо дослідити лише у видалених тканинах за допомогою електронної мікроскопії та рентгенівської дифракції золи зразків.

Таким чином, ідея використання патологічної біомінералізації для ранньої та/або диференційної діагностики онкопатології ЩЗ має під собою анатомічне та фізико-хімічне підґрунтя. Особливо привабливою є гіпотетична можливість неінвазивного скринінгу тканини щитоподібної залози та лімфовузлів шиї за допомогою інструментальних методів діагностики.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Moskalenko Y, Kurochkin A, Vynnychenko I, Kravets O, Piddubnyi A, Moskalenko R et al. Toluidine blue for the detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(4):259-267. doi:10.5114/wo.2022.124585. [109].

2. Kurochkin A, Moskalenko R. Diagnostic value of lymph node calcification in thyroid cancer. *Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph* / ed. Anita Jankovska. Riga: Izdevniecība "Baltija Publishing", 2022. P. 194–212. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23> [106].

3. Kurochkin A, Moskalenko Yu. Analysis of thyroid cancer incidence and mortality trends among the residents of the Sumy region. *EUMJ*. 2022;10(4):322-332 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):322-332](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):322-332) [107].

4. Курочкін А.В., Москаленко Ю.В. Бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак

щитоподібної залози. Буковинський медичний вісник. 2022;26(3):84–90 doi: 10.24061/2413–0737.XXVI.3.103.2022.14 [105].

5. Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. EUMJ.2021;9(4):401-409. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409) [110].

6. Kurochkin A. V. Morbidity and mortality of thyroid cancer in Sumy region (Ukraine). Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 25th International Scientific and Practical Conference; October 7, 2022; Riga (Latvia) remotely; 2022. p. 102–105 [108].

7. Kurochkin A. V., Moskalenko Y. V., Moskalenko R. A. Pathological calcification in the lymph nodes of patients with thyroid cancer. Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 29th International Scientific and Practical Conference; February 7, 2023; Teplice (Czech Republic), remotely; 2023. p. 436–440 [113].

8. Kurochkin A.V., Vynnychenko I.O. Lymph nodes dissection in patients with highly differentiated thyroid cancer. Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Lviv, Ukraine. 2023. Pp. 110-114. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv> [112].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішується актуальне питання обґрунтування об'єму лімфатичної дисекції та встановлення значення процесів біомінералізації в лімфатичних вузлах ший.

1. Протягом 2014–2021 років захворюваність та смертність серед населення України залишаються на стабільному рівні та є нижчими, у порівнянні із загальносвітовими показниками. В Сумській області з 2017 року спостерігається зниження показника захворюваності, що відповідає загальноєвропейським тенденціям.

Найпоширенішим гістологічним варіантом залишається папілярний рак щитоподібної залози (від 70,5 до 81,9%). Частота папілярного, фолікулярного, медулярного та анапластичного варіантів пухлин є аналогічною країнам Європи. В Україні частіше хворіють жінки віком 50–64 роки та чоловіки віком 55–69 років. Найвища смертність у 70–84 роки серед представників обох статей. Ситуація з віковими трендами по Україні та інших країнах світу є аналогічною.

2. Запропонований метод біопсії сторожових лімфатичних вузлів з використанням барвника 1% толуїдинового синього є високоефективним. Показник виявлення, чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення та негативне прогностичне значення склали 97,6; 89,2; 94,6; 88,03; 95,16; частота хибно негативних та хибно позитивних результатів – 10,8; 5,4% відповідно. Не було помічено жодного випадку алергічної реакції.

3. Серед 123 пацієнтів групи А без клінічних ознак метастазування, яким виконувалася центральна та бічна шийні дисекції, метастази в центральному лімфатичному колекторі виявлено у 31 (25,2%) із них. У 35,5% осіб метастази поширювалися на VI, а у 6,5% – на VII рівень лімфатичних вузлів ший. Метастази в бічному лімфатичному колекторі були виявлені у 24 (19,5%) осіб. Серед них метастази в III рівень шийних лімфатичних вузлів підтверджені у 24 пацієнтів (100%) та IV рівень у 8 пацієнтів (33,3%), що

значно вище у порівнянні з V рівнем (4,2%) ($P < 0.05$). Отже, метастази в бічному лімфатичному колекторі зустрічаються переважно на III та IV рівнях. Множинне ураження лімфатичних вузлів шийи виявлено у 8 (33,3%) пацієнтів, серед яких рівні III та IV – у 7, а IV та V рівні – у 1 хворого. Метастазування лише в III рівень діагностовано у 2 пацієнтів (5,4%). «Стрибаючі» метастази виявлено у 6 (4,9%) пацієнтів.

4. Метастази в центральному лімфатичному колекторі найбільш часто виявляються при розташуванні пухлини у нижній третині частки щитоподібної залози (48,4%) та перешийку (60,0%) ($P < 0,05$), а у бічному лімфатичному колекторі – при локалізації новоутворення у верхній третині частки щитоподібної залози (24,5%) ($P < 0,05$). Злоякісний процес поширюється переважно на III та IV рівні лімфатичних вузлів шийи. У більшості випадків первинні пухлини, що локалізувалися у верхній третині частки залози мали більшу частоту «стрибаючих» метастазів у порівнянні з пухлинами інших локалізацій ($P < 0.05$). «Стрибаючі» метастази розташовуються переважно у III та IV рівнях лімфатичних вузлів шийи.

5. Частота розвитку ускладнень у пацієнтів після тотальної тиреоїдектомії з центральною та бічною шийною дисекцією була вище у порівнянні з тотальною тиреоїдектомією та центральною шийною дисекцією. Виконання бічної шийної дисекції пов'язане із збільшенням ризику ексудації рани (сероми), появи лімфореї та запалення. Післяопераційні парези голосових зв'язок зустрічалися з однаковою частотою у пацієнтів обох груп, проте у 0,8% осіб після бічної шийної дисекції рухливість голосової складки не відновилася. Ускладнення у вигляді транзиторного та постійного гіпопаратиреозу виникали рідше серед пацієнтів, яким виконували тотальну тиреоїдектомію з центральною та бічною шийною дисекцією. Толуїдиновий синій дозволяє добре візуалізувати регіонарний лімфоколектор та зменшує ймовірність випадкового видалення паращитовидних залоз.

6. Виявлення патологічної біомінералізації у вигляді псамомних тілець під час проведення гістологічного дослідження сторожових

лімфатичних вузлів потрібно трактувати як метастатичне ураження. Основним компонентом патологічних біомінеральних відкладень є сполуки фосфату кальцію. Співвідношення Са / Р відповідає характерним ознакам гідроксиapatиту. У деяких випадках також було виявлено значну частку β-трикальцій магнію фосфату.

7. Об'єм лімфатичної дисекції визначають на підставі результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів та даних про локалізацію первинної пухлини:

а) центральний лімфатичний колектор не уражений метастатичним процесом – показана лобектомія або тотальна тиреоїдектомія;

б) виявлені метастази в центральному лімфатичному колекторі, первинна пухлина локалізована в ділянці верхньої третини частки залози – рекомендована центральна та бічна шийна дисекції;

в) виявлені метастази в центральному лімфатичному колекторі, первинна пухлина локалізована в ділянці середньої третини частки залози – рекомендована центральна шийна дисекція. Бічна шийна дисекція показана хворим з додатковими факторами ризику;

г) виявлені метастази в центральному лімфатичному колекторі, первинна пухлина локалізована в ділянці нижньої третини частки залози або перешийку – рекомендована центральна шийна дисекція.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для біопсії сторожових лімфатичних вузлів запропоновано застосовувати ефективний барвник 1% розчин толуїдинового синього у кількості 1 мл.

2. На підставі отриманих у дослідженні даних було запропоновано визначати об'єм лімфатичної дисекції на підставі результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів та локалізації первинної пухлини:

а) центральний лімфатичний колектор не уражений метастатичним процесом – показана лобектомія або тотальна тиреоїдектомія;

б) виявлені метастази в центральному лімфатичному колекторі, первинна пухлина локалізована в ділянці верхньої третини частки залози – рекомендована центральна та бічна шийна дисекції;

в) виявлені метастази в центральному лімфатичному колекторі, первинна пухлина локалізована в ділянці середньої третини частки залози – рекомендована центральна шийна дисекція. Бічна шийна дисекція показана хворим з додатковими факторами ризику;

г) виявлені метастази в центральному лімфатичному колекторі, первинна пухлина локалізована в ділянці нижньої третини частки залози або перешийку – рекомендована центральна шийна дисекція.

3. Виявлення патологічної біомінералізації у вигляді псамомних тілець під час проведення гістологічного дослідження сторожових лімфатичних вузлів рекомендуємо трактувати як метастатичне ураження.

4. Для досягнення високої чутливості та специфічності в оцінці метастазів у шийні лімфатичні вузли доцільно впровадити в діагностичний процес: а) високоефективні візуалізаційні методики; б) біопсію сторожових лімфатичних вузлів з використанням блакитного барвника під час оперативного втручання. Не рекомендуємо зважувати лише на дані УЗД при оцінюванні статусу лімфатичного колектору.

ПРИМІТКИ

Більшість результатів дисертаційної роботи опубліковані у співавторстві з Винниченком І.О, Москаленком Р.А. та Москаленко Ю.В. Винниченко І.О. запропонував пов'язати тематику дисертаційної роботи з біопсією сторожових лімфатичних вузлів та застосуванням толуїдинового синього з метою дослідження його ефективності. Науковим керівником було сформульовано основні задачі дослідження та запропоновані методи їх реалізації. Винниченко І.О. особисто брав участь у виконанні хірургічних втручань, надавав рекомендації при підготовці наукових статей. Москаленко Р.А. – надавав змістовні і корисні консультації під час вирішення проблемних питань за темою дисертації, керував процесом під час морфологічних досліджень, приймав участь у обговоренні результатів та підготовці до друку монографії, присвяченій процесам біомінералізації. Москаленко Р.А. та Данильченко С.М. усіляко сприяли та консультували під час спільних фізико-хімічних досліджень та підготовки статей. Москаленко Ю.В. надавала консультаційну допомогу під час пошуку та аналізу даних Національного канцер-реєстру України та глобальної мережі статистики раку. Висловлюю щиро подяку своєму науковому керівнику к.мед.н, доценту Винниченко Ігорю Олександровичу за вибір теми дослідження, мотивацію та постійну підтримку під час проведення дисертаційного дослідження. Велика подяка завідувачу відділу радіаційної біофізики Інституту прикладної фізики Національної академії наук України, к. ф-м. н, ст.н с. Данильченку С.М. за допомогу та можливість проведення фізико-хімічного та фазового аналізу біомінеральних включень в лімфатичних вузлах пацієнтів, хворих на рак щитоподібної залози. Щиро вдячний колективу кафедри онкології та радіології СумДУ за сприяння під час роботи над дисертацією та активне обговорення результатів під час проведення наукових семінарів.

СПИСОК ВИКОРИСТА НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 13; 11:102. doi: 10.3389/fendo.2020.00102. PMID: 32231639; PMCID: PMC7082927.
3. Lee CW, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):117-24. doi: 10.1245/s10434-014-3900-6. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25034816.
4. Patron V, Bedfert C, Le Clech G, Aubry K, Jegoux F. Pattern of lateral neck metastases in N0 papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer*. 2011 Jan 11; 11:8. doi: 10.1186/1471-2407-11-8. PMID: 21223538; PMCID: PMC3023783.
5. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA; Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 May;134(5):536-8. doi: 10.1001/archotol.134.5.536. PMID: 18490577.
6. Wu MH, Shen WT, Gosnell J, Duh QY. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2015 Sep;37(9):1336-43. doi: 10.1002/hed.23747. Epub 2014 Oct 29. PMID: 24821456.
7. Ducoudray R, Trésallet C, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, Menegaux F. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? *World J Surg*. 2013 Jul;37(7):1584-91. doi: 10.1007/s00268-013-2020-y. PMID: 23564213.

8. Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2013;60(1):113-7. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0311. Epub 2012 Oct 9. PMID: 22972223.

9. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, Dickson P, Duh QY, Ehya H, Goldner W, Haymart M, Hoh C, Hunt JP, Iagaru A, Kandeel F, Kopp P, Lamonica DM, McIver B, Raeburn CD, Ridge JA, Ringel MD, Scheri RP, Shah JP, Sippel R, Smallridge RC, Sturgeon C, Wang TN, Wirth LJ, Wong RJ, Johnson-Chilla A, Hoffmann KG, Gurski LA. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Dec;16(12):1429–1440. doi: 10.6004/jnccn.2018.0089. PMID: 30545990.

10. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.

11. The JAES/JSTS Task Force on the Guidelines for Thyroid Tumors. Clinical Practice Guidelines on the Management of Thyroid Tumors 2018. *J JAES JSTS (Nihon Naibunpitu Kojosen Geka Gakkai Zasshi)*. 2018;35 (Suppl 3): 1– 87 (In Japanese).

12. Dobrinja C, Troian M, Cipolat Mis T, Rebez G, Bernardi S, Fabris B, Piscopello L, Makovac P, Di Gregorio F, de Manzini N. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? A decade experience in a single center. *Int J Surg*. 2017 May;41 Suppl 1: S40-S47. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.113. PMID: 28506412.

13. Bhangu JS, Bichler C, Altmeier J, Hargitai L, Selberherr A, Mazal P, Brugger J, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Papillary thyroid cancer: the value of bilateral diagnostic lymphadenectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2022

Aug;407(5):2059-2066. doi: 10.1007/s00423-022-02493-w. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35301585; PMCID: PMC9399002.

14. Roh JL, Park JY, Park CI (2007) Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 245:604–610

15. Zhao H, Huang T, Li H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2019 Jul;166(1):55-60. doi: 10.1016/j.surg.2019.01.025. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30876667.

16. Lee JH, Chun YS, Chung YS. Extent of lateral neck dissection for papillary thyroid microcarcinomas. *Head Neck*. 2019 May;41(5):1367-1371. doi: 10.1002/hed.25570. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30536753.

17. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003 Jul 1;98(1):31-40. doi: 10.1002/cncr.11442. PMID: 12833452. ??? замінити

18. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, Reading CC, Charboneau JW. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2006 May;141(5):489-94; discussion 494-6. doi: 10.1001/archsurg.141.5.489. PMID: 16702521. замінити

19. Al-Hilli Z, Strajina V, McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Richards ML. The role of lateral neck ultrasound in detecting single or multiple lymph nodes in papillary thyroid cancer. *Am J Surg*. 2016 Dec;212(6):1147-1153. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.014. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27771031.

20. Steck JH, Stabenow E, Bettoni GB, Steck S, Cernea CR. Accuracy of sentinel lymph node mapping in detecting occult neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Endocrinol Metab*. 2018 Jun;62(3):296-302. doi: 10.20945/2359-3997000000038. Epub 2018 May 17. PMID: 29791655.

21. Markovic I, Goran M, Buta M, Stojiljkovic D, Zegarac M, Milovanovic Z, Dzodic R. Sentinel lymph node biopsy in clinically node negative patients with papillary thyroid carcinoma. *J BUON*. 2020 Jan-Feb;25(1):376-382. PMID: 32277657.

22. Liu FT, Shang W, Li W, Wan SB, Cui J. [Experimental study of toluidine blue-dextran-40 as lymphatic tracer in head and neck region]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2019 Jul 9;54(7):481-486. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.07.009. PMID: 31288329.

23. Li F, Pan D, He Y, Wu Y, Peng J, Li J, Wang Y, Yang H, Chen J. Using ultrasound features and radiomics analysis to predict lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *BMC Surg*. 2020 Dec 4;20(1):315. doi: 10.1186/s12893-020-00974-7. PMID: 33276765; PMCID: PMC7716434.

24. Vidal BC, Mello MLS. Toluidine blue staining for cell and tissue biology applications. *Acta Histochem*. 2019 Feb;121(2):101-112. doi: 10.1016/j.acthis.2018.11.005. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30463688.

25. Czaja, A.T. Untersuchungen über metachromatische Färbungen von Pflanzengeweben. 1. Substantive Farbstoffe. *Planta* 1930; 11:582–626

26. Fernandes, J.C., Goulao, L.F. & Amâncio, S. Immunolocalization of cell wall polymers in grapevine (*Vitis vinifera*) internodes under nitrogen, phosphorus or sulfur deficiency. *J Plant Res*. 2016; 129:1151–1163. <https://doi.org/10.1007/s10265-016-0851-y>

27. De Miranda, R.M., Dias, D.C.F.D., Picoli, E.A.D., da Silva, P.P., Nascimento, W.M. Physiological quality, anatomy and histochemistry during the development of carrot seeds (*Daucus carota* L.). *Ciênc. Agrotecn*. 2017; 41:169–180

28. Li, X.M., Zhao, W.C., Zhou, X.X., Feng, J.P., Gao, Y.J., Yao, X.H., Liu, Y., Liu, J., Yang, R., Zhao, F.K., Wang, S.H. The use of toluidine blue staining combined with paraffin sectioning and the optimization of freeze-thaw counting methods for analyzing root-knot nematodes in tomato. *Horticult. Environ. Biotechnol*. 2017; 58:620–626.

29. Coulson-Thomas YM, Coulson-Thomas VJ, Norton AL, Gesteira TF, Cavalheiro RP, Meneghetti MC, Martins JR, Dixon RA, Nader HB. The identification of proteoglycans and glycosaminoglycans in archaeological human bones and teeth. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6): e0131105. doi: 10.1371/journal.pone.0131105. PMID: 26107959; PMCID: PMC4481269.

30. Moreira DR, Sinópolis Gigliolli AA, Falco JRP, Julio AHF, Volnistem EA, Chagas FD, Toledo VAA, Ruvolo-Takasusuki MCC. Toxicity and effects of the neonicotinoid thiamethoxam on *Scaptotrigona bipunctata* lepeletier, 1836 (Hymenoptera: Apidae). *Environ Toxicol*. 2018 Apr;33(4):463-475. doi: 10.1002/tox.22533. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29377569.

31. Moslemi N, Rouzmeh N, Shakerinia F, Bahador A, Soleimanzadeh Azar P, Kharazifard MJ, Paknejad M, Fekrazad R. Photodynamic Inactivation of *Porphyromonas gingivalis* utilizing Radachlorin and Toluidine Blue O as Photosensitizers: An In Vitro Study. *J Lasers Med Sci*. 2018 Spring;9(2):107-112. doi: 10.15171/jlms.2018.21. Epub 2018 Mar 20. PMID: 30026895; PMCID: PMC6046392.

32. McCauley J, Gorman RL, Guzinski G. Toluidine blue in the detection of perineal lacerations in pediatric and adolescent sexual abuse victims. *Pediatrics*. 1986 Dec;78(6):1039-43. PMID: 3786029.

33. Lauber AA, Souma ML. Use of toluidine blue for documentation of traumatic intercourse. *Obstet Gynecol*. 1982 Nov;60(5):644-8. PMID: 7145256.

34. Berlit C, Sütterlin M, Yen K, Weiß C, Heinze S, Tuschy B, Berlit S. Female genital injury-which findings have to be considered physiological using colposcopy with and without toluidine blue dye? *Forensic Sci Med Pathol*. 2021 Dec;17(4):634-642. doi: 10.1007/s12024-021-00417-6. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34613594; PMCID: PMC8629788.

35. Keten A, Okdemir E. Toluidine blue. *Am J Emerg Med*. 2020 Oct;38(10):2239–2240. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.047. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32466874.

36. Silverman S Jr, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984 Apr;57(4):379-82. doi: 10.1016/0030-4220(84)90154-3. PMID: 6200814.

37. Kølsten-Petersen D, Simonsen B, Skau H, Stanunsbaek P, Terkelsen G, Fisker AV, Philipsen HP. Toluidinblåfarvning som diagnostikum ved praemaligne og maligne slimhindeforandringer i cavum oris [Toluidine blue staining in the diagnosis of precancerous and malignant changes in the mucous membranes of the oral cavity]. *Tandlaegebladet.* 1981 Jun;85(11):341-7. Danish. PMID: 6947474.

38. Mills S. How effective is toluidine blue for screening and diagnosis of oral cancer and premalignant lesions? *Evid Based Dent.* 2022 Mar;23(1):34-35. doi: 10.1038/s41432-022-0239-x. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35338328.

39. Ozturk M, Ercan CM, Dede M, Yenen MC, Demiriz M, Baser I. Toluidine blue staining in the diagnosis of endometrial pathologies: a preliminary study before chromohysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Feb;160(2):191-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.10.013. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22104478.

40. Dubey T, Gorantla NV, Chandrashekara KT, Chinnathambi S. Photoexcited Toluidine Blue Inhibits Tau Aggregation in Alzheimer's Disease. *ACS Omega.* 2019 Oct 29;4(20):18793-18802. doi: 10.1021/acsomega.9b02792. PMID: 31737841; PMCID: PMC6854831.

41. Najm M, Pourhajibagher M, Badirzadeh A, Razmjou E, Alipour M, Khoshmirisafa M, Bahador A, Hadighi R. Photodynamic Therapy Using Toluidine Blue O (TBO) Dye as a Photosensitizer against *Leishmania major*. *Iran J Public Health.* 2021 Oct;50(10):2111-2120. doi: 10.18502/ijph.v50i10.7514. PMID: 35223579; PMCID: PMC8819215.

42. Awale R, Maji R, Patil P, Lingiah R, Mukhopadhyay AK, Sharma S. Toluidine blue: rapid and simple malaria parasite screening and species identification. *Pan Afr Med J.* 2017 Sep 13; 28:27. doi: 10.11604/pamj.2017.28.27.12488. PMID: 29138663; PMCID: PMC5681009.

43. Daunderer M. Antidot-Therapie: Toluidinblau bei Methämoglobinämie [Antidote therapy: toluidine blue in methemoglobinemia]. *Fortschr Med.* 1980 Apr 3;98(13):462-4. German. PMID: 7372241.
44. Wollina U, Koch A, Heinig B. Acute edema induced by toluidine blue extravasation-first report. *Wien Med Wochenschr.* 2019 Feb;169(1–2):41-43. English. doi: 10.1007/s10354-018-0666-7. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30349973.
45. Vidal BC, Mello MLS. Toluidine blue staining for cell and tissue biology applications. *Acta Histochem.* 2019 Feb;121(2):101-112. doi: 10.1016/j.acthis.2018.11.005. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30463688.
46. Liu FT, Shang W, Li W, Wan SB, Cui J. [Experimental study of toluidine blue-dextran-40 as lymphatic tracer in head and neck region]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019 Jul 9;54(7):481-486. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.07.009. PMID: 31288329.
47. Biberoglu K, Yuksel M, Onder S, Tacal O. Effects of toluidine blue O and methylene blue on growth and viability of pancreatic cancer cells. *Drug Dev Res.* 2022 Jun;83(4):900-909. doi: 10.1002/ddr.21915. Epub 2022 Jan 29.
48. Topaloglu N, Bakay E, Yünlü M, Onak G. Induced photo-cytotoxicity on prostate cancer cells with the photodynamic action of toluidine Blue ortho. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Jun; 34:102306. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102306. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33901692.
49. Piñerúa-Gonsálvez JF, Zambrano-Infantino RDC, Benítez S. Chromoendoscopy using Toluidine blue plus Lugol`s solution for early diagnosis of esophageal premalignant lesions and superficial neoplasms in high-risk patients. *Arq Gastroenterol.* 2019 Jan-Mar;56(1):41-44. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000–01. Epub 2019 Mar 18. PMID: 31141072.
50. Zheng Y, Yu E, Weng Q, Zhou L, Li Q. Optimization of hydrogel containing toluidine blue O for photodynamic therapy in treating acne. *Lasers Med Sci.* 2019 Oct;34(8):1535–1545. doi: 10.1007/s10103-019-02727-2. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30825010.

51. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71,209–249. doi: 10.3322/caac.21660.

52. Sharma C. An analysis of trends of incidence and cytohistological correlation of papillary carcinoma of the thyroid gland with evaluation of discordant cases. *J Cytol.* 2016 Oct-Dec;33(4):192-198. doi: 10.4103/0970-9371.190455. PMID: 28028333; PMCID: PMC5156981.

53. Kulbakin D, Chekalkin T, Muhamedov M, Choynzonov E, Kang JH, Kang SB, Gunther V. Sparing Surgery for the Successful Treatment of Thyroid Papillary Carcinoma Invading the Trachea: A Case Report. *Case Rep Oncol.* 2016 Nov 18;9(3):772-780. doi: 10.1159/000452790. PMID: 27990114; PMCID: PMC5156893.

54. Sydorenko O.M., Sydorenko M.O., Tymoshev M.P. The epidemiology of thyroid cancer in the twentieth and early twenty-first century in Ukraine and Zaporizhzhia region. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* 2018;11(3):322–325. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.144485> (in Ukrainian)

55. Fedorenko Z.P., Mykhailovych Yu.Y., Hulak L.O., Horoch E.L., Ryzhov Ayu, Sumkina O.V. et al. Cancer in Ukraine, 2019–2020. *Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 2021;22:64–65. Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/BULL_22.pdf

56. Shirley LA, Jones NB, Phay JE. The Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer. *Front Oncol.* 2017 Jun 19; 7:122. doi: 10.3389/fonc.2017.00122. PMID: 28674675; PMCID: PMC5474838.

57. Kravets O.V., Kurochkin A.V., Moskalenko Yu.V., Moskalenko R.A. & Kuzmenko V.V. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. *Eastern Ukrainian Medical Journal* 2021; 9(4):401–409. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409)

58. Guerlain J, Perie S, Lefevre M, Perez J, Vandermeersch S, Jouanneau C, Huguet L, Frochot V, Letavernier E, Weil R, Rouziere S, Bazin D, Daudon M, Haymann JP. Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study. *PLoS One*. 2019 Oct 24;14(10):e0224138. doi: 10.1371/journal.pone.0224138. PMID: 31648281; PMCID: PMC6812851.

59. Das DK. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagn Cytopathol*. 2009 Jul;37(7):534-41. doi: 10.1002/dc.21081. PMID: 19373908.

60. Chyzhma R., Piddubnyi A., Stepanenko A., Danilchenko S. & Moskalenko R. Morphology of Nanocrystalline Calcifications of Ovarian Tumors. *IEEE 11th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP) 2021*;1–4. DOI: <https://doi.org/10.1109/NAP51885.2021.9568609>

61. Seiberling KA, Dutra JC, Grant T, Bajramovic S. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy. *Laryngoscope*. 2004 Oct;114(10):1753–7. doi: 10.1097/00005537-200410000-00014. PMID: 15454766.

62. Bai Y, Zhou G, Nakamura M, Ozaki T, Mori I, Taniguchi E, Miyauchi A, Ito Y, Kakudo K. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Jul;22(7):887-94. doi: 10.1038/modpathol.2009.38. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19305382.

63. Moskalenko R., Romaniuk A., Rieznik A. & Kurochkin A. Papillary thyroid cancer with biomineralization: clinical and morphological features. *Pathologia* 2016;1(36):29–36. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.71182>

64. Ferreira LB, Gimba E, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. Molecular Aspects of Thyroid Calcification. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 19;21(20):7718. doi: 10.3390/ijms21207718. PMID: 33086487; PMCID: PMC7589718.

65. Yin L, Zhang W, Bai W, He W. Relationship Between Morphologic Characteristics of Ultrasonic Calcification in Thyroid Nodules and Thyroid Carcinoma. *Ultrasound Med Biol.* 2020 Jan;46(1):20-25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.005. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31582180.

66. Johannessen JV, Sobrinho-Simões M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest.* 1980 Sep;43(3):287-96. PMID: 7401638.

67. Giachelli CM. Ectopic calcification: gathering hard facts about soft tissue mineralization. *Am J Pathol.* 1999 Mar;154(3):671-5. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65313-8. PMID: 10079244; PMCID: PMC1866412.

68. Pacifici M. Acquired and congenital forms of heterotopic ossification: new pathogenic insights and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol.* 2018 Jun; 40:51-58. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.007. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29614433; PMCID: PMC6015534.

69. Tunio GM, Hirota S, Nomura S, Kitamura Y. Possible relation of osteopontin to development of psammoma bodies in human papillary thyroid cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Dec;122(12):1087-90. PMID: 9870857.

70. Chiew KS, Cheng YF. The silver lining: pleural calcification in an end-stage renal disease patient with tertiary hyperparathyroidism. *J R Coll Physicians Edinb.* 2020 Jun;50(2):164-165. doi: 10.4997/JRCPE.2020.219. PMID: 32568291.

71. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.

72. Ge G, Greenspan DS. BMP1 controls TGFbeta1 activation via cleavage of latent TGFbeta-binding protein. *J Cell Biol.* 2006 Oct 9;175(1):111-20. doi: 10.1083/jcb.200606058. Epub 2006 Oct 2. PMID: 17015622; PMCID: PMC2064503

73. Hatakeyama S, Gao YH, Ohara-Nemoto Y, Kataoka H, Satoh M. Expression of bone morphogenetic proteins of human neoplastic epithelial cells. *Biochem Mol Biol Int.* 1997 Jul;42(3):497-505. doi: 10.1080/15216549700202901. PMID: 9247707.

74. Hopkins DR, Keles S, Greenspan DS. The bone morphogenetic protein 1/Tolloid-like metalloproteinases. *Matrix Biol.* 2007 Sep;26(7):508-23. doi: 10.1016/j.matbio.2007.05.004. Epub 2007 May 18. PMID: 17560775; PMCID: PMC2722432.

75. Denhardt DT, Giachelli CM, Rittling SR. Role of osteopontin in cellular signaling and toxicant injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41:723-49. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.723. PMID: 11264474.

76. Herring G.M. The organic matrix of bone. *The Biochemistry and Physiology of bone.* Academic Press, New York 1999;1:127–189.

77. Kitahara CM, Schneider AB, Brenner AV. Thyroid cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention.* 4th ed. Oxford University Press; 2018:839-860.

78. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, Vaccarella S. Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer.* 2019 May 1;144(9):2082-2087. doi: 10.1002/ijc.31884. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30242835; PMCID: PMC6587710.

79. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid.* 2014 Mar;24(3):472-9. doi: 10.1089/thy.2013.0257. Epub 2013 Oct 29. PMID: 23937391; PMCID: PMC3949447.

80. Poller DN, Glaysher S. Molecular pathology and thyroid FNA. *Cytopathology.* 2017 Dec;28(6):475-481. doi: 10.1111/cyt.12492. PMID: 29165888.

81. Alibakhshi A, Farzanehfar S, Zarei M, Eftekhari M, Motiee M, Naseri M, Abbasi M. Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: the effect of dose, tracer and application of massage. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2021 Winter;9(1):9-14. doi: 10.22038/AOJNMB.2020.50491.1345. PMID: 33392344; PMCID: PMC7701222.

82. Cirocchi R, Metaj G, Cicoletti M, Arcangeli F, De Sol A, Poli G, Bruzzone P, Gioia S, Anagnostou C, Loreti F, Francesconi S, Ricci L, Laurenti ME, Capotorti

A, Artico M, D'Andrea V, Henry BM, Fedeli P, Carlini L. Analysis of the Different Lymphatic Drainage Patterns during Sentinel Lymph Node Biopsy for Skin Melanoma. *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5544. doi: 10.3390/jcm10235544. PMID: 34884243; PMCID: PMC8658642.

83. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, Bal C, Oyen WJG, Rubello D, Schwarz T, Tartaglione G, Miller RN, Paez D, van Leeuwen FWB, Valdés Olmos RA, McGurk M, Delgado Bolton RC. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar;46(3):623-637. doi: 10.1007/s00259-018-4235-5. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30564849; PMCID: PMC6351508.

84. Lyu W, Guo Y, Peng H, Xie N, Gao H. Analysis of the Influencing Factors of Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Aug 9;2022:5775971. doi: 10.1155/2022/5775971. PMID: 35983000; PMCID: PMC9381180.

85. Orta N, Sampol C, Reyes A, Martín A, Torrent A, Amengual J, Rioja J, Repetto A, Luna B, Peña C. Sentinel lymph node biopsy procedure in squamous vulvar cancer. 10 years follow-up analysis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2020 Nov-Dec;39(6):360-366. English, Spanish. doi: 10.1016/j.remnm.2020.04.006. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32563714.

86. Wei J, Bu Z. Sentinel lymph node detection for gastric cancer: Promise or pitfall? *Surg Oncol*. 2020 Jun;33:1-6. doi: 10.1016/j.suronc.2019.12.005. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31885358.

87. Di Bernardino S, Capolupo GT, Caricato C, Caricato M. Sentinel lymph node mapping procedure in T1 colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28):e16310. doi: 10.1097/MD.00000000000016310. PMID: 31305416; PMCID: PMC6641854.

88. Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW, Tam KW. Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis.

World J Surg. 2018 Sep;42(9):2846-2857. doi: 10.1007/s00268-018-4547-4. PMID: 29488066.

89. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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*. 2016; 26(1):1-133.

90. Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, Ogilvie JB, Terris DJ, Netterville J, Wong RJ, Randolph G; AACE Endocrine Surgery Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2015 Jun;21(6):686-96. doi: 10.4158/EP14466.DSCR. PMID: 26135963; PMCID: PMC4923940.

91. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA; Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 May;134(5):536-8. doi: 10.1001/archotol.134.5.536. PMID: 18490577.

92. Spriano G, Ruscito P, Pellini R, Appetecchia M, Roselli R. Pattern of regional metastases and prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009 Dec;29(6):312-6. PMID: 20463835; PMCID: PMC2868202.

93. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol*. 2010 Jun;19(2):e57-70. doi: 10.1016/j.suronc.2009.04.002. Epub 2009 May 17. PMID: 19447608.

94. Brito JP, Hay ID. Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):199-213. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.006. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30717902.

95. Ryu YJ, Kwon SY, Lim SY, Na YM, Park MH. Predictive Factors for Skip Lymph Node Metastasis and Their Implication on Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma. *Biomedicines*. 2022 Jan 16;10(1):179. doi: 10.3390/biomedicines10010179. PMID: 35052858; PMCID: PMC8773669.

96. Garau LM, Rubello D, Muccioli S, Boni G, Volterrani D, Manca G. The sentinel lymph node biopsy technique in papillary thyroid carcinoma: The issue of false-negative findings. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jun;46(6):967-975. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.007. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32098735.

97. Chebib E, Eymerit C, Chabbert-Buffet N, Angelard B, Lacau St Guily J, Périé S. High rate of IIA/IIB neck groups involvement supports complete lateral neck dissection in thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2020 Dec;9(6):1973-1981. doi: 10.21037/gs-20-443. PMID: 33447547; PMCID: PMC7804560.

98. Wang Y, Guan Q, Xiang J. Nomogram for predicting level V lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma with clinically lateral lymph node metastases: A large retrospective cohort study of 1037 patients from FDUSCC. *J Cancer*. 2019 Jan 1;10(3):772-778. doi: 10.7150/jca.28527. PMID: 30719177; PMCID: PMC6360426.

99. Özden S, Çomçalı B, Ataş H, Er S, Tez M, Saylam B. A Diagnostic Dilemma: Skip Metastasis in Papillary Thyroid Cancer. *Am Surg*. 2020 Mar 1;86(3):245-249. PMID: 32223805.

100. Mijovic T, Richardson K, Payne RJ, How J. Sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer, in: Fahey T, editor. *Updates in the understanding and management of thyroid cancer*. Rijeka: InTech; 2012: 217–234. <https://doi.org/10.5772/28640>

101. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Hyslop T, Roman SA, Sosa JA. Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 20;33(21):2370-5. doi: 10.1200/JCO.2014.59.8391. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26077238.

102. Parvathareddy SK, Siraj AK, Annaiyappanaidu P, Siraj N, Al-Sobhi SS, Al-Dayel F, Al-Kuraya KS. Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis in Middle Eastern Papillary Thyroid Microcarcinoma. *J Clin Med.* 2022 Aug 8;11(15):4613. doi: 10.3390/jcm11154613. PMID: 35956227; PMCID: PMC9369489.

103. Raijmakers PG, Paul MA, Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg.* 2008 Sep;32(9):1961-7. doi: 10.1007/s00268-008-9657-y. PMID: 18594904; PMCID: PMC2517092.

104. Garau LM, Rubello D, Morganti R, Boni G, Volterrani D, Colletti PM, Manca G. Sentinel Lymph Node Biopsy in Small Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2019 Feb;44(2):107-118. doi: 10.1097/RLU.0000000000002378. PMID: 30418209.

105. Курочкін А.В., Москаленко Ю.В. Бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози. *Буковинський медичний вісник.* 2022;26(3):84–90 DOI: 10.24061/2413–0737.XXVI.3.103.2022.14

106. Kurochkin A, Moskalenko R. Diagnostic value of lymph node calcification in thyroid cancer. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph / ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. P. 194–212. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23>

107. Kurochkin A, Moskalenko Yu., Kmyta O. Analysis of thyroid cancer incidence and mortality trends among the residents of the Sumy region. *EUMJ.* 2022;10(4):322-332 DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):322-332](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):322-332).

108. Kurochkin A. V. Morbidity and mortality of thyroid cancer in Sumy region (Ukraine). Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 25th International Scientific and Practical Conference; October 7, 2022; Riga (Latvia) remotely; 2022. p. 102–105.

109. Moskalenko Y, Kurochkin A, Vynnychenko I, Kravets O, Piddubnyi A, Moskalenko R et al. Toluidine blue for the detection of sentinel lymph nodes in

patients with thyroid cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(4):259-267. doi:10.5114/wo.2022.124585.

110. Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. *EUMJ*.2021;9(4):401-409. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).

111. Курочкін А. В., Винниченко І.О., Винниченко О.І. Інтраопераційне контрастування регіонарного лімфоколектора у пацієнтів з диференційованим раком щитовидної залози (сT1-4 N0 M0). У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 57–58.

112. Kurochkin A.V., Vynnychenko I.O. Lymph nodes dissection in patients with highly differentiated thyroid cancer // *Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua"*. Lviv, Ukraine. 29-31 January 2023. Pp. 110-114. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv>

113. Kurochkin A. V., Moskalenko Y. V., Moskalenko R. A. Pathological calcification in the lymph nodes of patients with thyroid cancer. *Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 29th International Scientific and Practical Conference; February 7, 2023; Teplice (Czech Republic), remotely; 2023. p. 436–440.*

114. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al, eds. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer; 2020. Accessed November 25, 2020. gco.iarc.fr/today

115. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. *Cancer in Ukraine, 2020-2021. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 23* Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm

116. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. *Cancer in Ukraine, 2019-2020. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin*

of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 22 Available at:
http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm

117. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2018-2019. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 21 Available at:
http://ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm

118. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2017-2018. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 20 Available at:
http://ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm

119. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2016-2017. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 19 Available at:
http://ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm

120. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2015-2016. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 18 Available at:
http://ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm

122. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2014-2015. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 17 Available at:
http://ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm

122. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25651787.

123. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid.* 2014 Mar;24(3):472-9. doi: 10.1089/thy.2013.0257. Epub 2013 Oct 29. PMID: 23937391; PMCID: PMC3949447.

124. Arroyo N, Bell KJL, Hsiao V, Fernandes-Taylor S, Alagoz O, Zhang Y, Davies L, Francis DO. Prevalence of Subclinical Papillary Thyroid Cancer by Age: Meta-analysis of Autopsy Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 10: dgac468. doi: 10.1210/clinem/dgac468. Epub ahead of print. PMID: 35947867.

125. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):468-470. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30115-7. PMID: 32445733.

126. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017 May 9;317(18):1882–1887. doi: 10.1001/jama.2017.4011. PMID: 28492905.

127. Schuster-Bruce J, Jani C, Goodall R, Kim D, Hughes W, Saliccioli JD, Marshall D, Shalhoub J. A Comparison of the Burden of Thyroid Cancer Among the European Union 15+ Countries, 1990–2019: Estimates From the Global Burden of Disease Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Apr 1;148(4):350-359. doi: 10.1001/jamaoto.2021.4549. PMID: 35266977; PMCID: PMC8914910.

128. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, Dal Maso L. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Apr;9(4):225-234. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33662333.

129. Deng Y, Li H, Wang M, Li N, Tian T, Wu Y, Xu P, Yang S, Zhai Z, Zhou L, Hao Q, Song D, Jin T, Lyu J, Dai Z. Global Burden of Thyroid Cancer From 1990 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6): e208759. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8759. PMID: 32589231; PMCID: PMC7320301.

130. Peek MC, Charalampoudis P, Anninga B, Baker R, Douek M. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a

systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2017 Feb;13(5):455-467. doi: 10.2217/fon-2016-0255. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27578614.

131. Bézu C, Coutant C, Salengro A, Daraï E, Rouzier R, Uzan S. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol.* 2011 Mar;20(1): e55-9. doi: 10.1016/j.suronc.2010.10.002. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21074413.

132. Malterling RR, Andersson RE, Falkmer S, Falkmer U, Niléhn E, Järhult J. Differentiated thyroid cancer in a Swedish country--long-term results and quality of life. *Acta Oncol.* 2010;49(4):454-9

133. Lee YM, Sung TY, Kim WB, Chung KW, Yoon JH, Hong SJ. Risk factors for recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma undergoing modified radical neck dissection. *Br J Surg.* 2016;103(8):1020-5.

134. Qiao N, Bai X, Wang G, Sun B, Wu L. Controversy and progress on prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid carcinoma in Chinese. *Chinese Journal of General Surgery.* 2016;25(5):729-34

135. Nixion IJ, Wang LY, Ganly I, Patel SG, Morris LG, Migliacci JC, Tuttle RM, Shah JP, Shaha AR. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection. *Br J Surg.* 2016;103(3): 218-25

136. Liu C, Xiao C, Chen J, Li X, Feng Z, Gao Q, Liu Z. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. *BMC Cancer.* 2019 Jun 25;19(1):622. doi: 10.1186/s12885-019-5835-6. PMID: 31238891; PMCID: PMC6593593.

137. Bhangu JS, Bichler C, Altmeier J, Hargitai L, Selberherr A, Mazal P, Brugger J, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Papillary thyroid cancer: the value of bilateral diagnostic lymphadenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 Aug;407(5):2059-2066. doi: 10.1007/s00423-022-02493-w. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35301585; PMCID: PMC9399002.

138. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary

thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg.* 2007 Nov;31(11):2085-91. doi: 10.1007/s00268-007-9224-y. PMID: 17885787.

139. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J.* 2020 Jul 28;67(7):669-717. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0025. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32269182.

140. Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren X, Chen G, Zhao Y. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection on Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis : pCND for the Locoregional Recurrence of Papillary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017 Aug;24(8):2189-2198. doi: 10.1245/s10434-016-5691-4. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27913945.

141. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy. *World J Surg.* 2010 Jun;34(6):1285-90. doi: 10.1007/s00268-009-0356-0. PMID: 20041244.

142. Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy. *World J Surg.* 2010 Jun;34(6):1285-90. doi: 10.1007/s00268-009-0356-0. PMID: 20041244.

143. Ma B, Wang Y, Yang S, Ji Q. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016 Apr;28:153-61. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.02.093. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26944586.

144. Misra S, Meiyappan S, Heus L, Freeman J, Rotstein L, Brierley JD, Tsang RW, Rodin G, Ezzat S, Goldstein DP, Sawka AM. Patients' experiences

following local-regional recurrence of thyroid cancer: a qualitative study. *J Surg Oncol*. 2013 Jul;108(1):47-51. doi: 10.1002/jso.23345. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23625380.

145. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, Huang CP, Shen Q, Li DS, Wu Y. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1250-7. doi: 10.1210/jc.2011-1546. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22319042

146. Lee YS, Shin SC, Lim YS, Lee JC, Wang SG, Son SM, Kim IJ, Lee BJ. Tumor location-dependent skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2014 Jun;36(6):887-91. doi: 10.1002/hed.23391. Epub 2014 Jan 13. PMID: 23733708.

147. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002 Mar;131(3):249-56. doi: 10.1067/msy.2002.120657. PMID: 11894028.

148. Lei J, Zhong J, Jiang K, Li Z, Gong R, Zhu J. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Apr 18;8(16):27022-27033. doi: 10.18632/oncotarget.15388. PMID: 28223546; PMCID: PMC5432315.

149. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y 2003 Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. *Ann Surg* 237:399–407.

150. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg*. 2004 Jan;139(1):43-5. doi: 10.1001/archsurg.139.1.43. PMID: 14718274.

151. Chung YS, Kim JY, Bae JS, Song BJ, Kim JS, Jeon HM, Jeong SS, Kim EK, Park WC. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid*. 2009 Mar;19(3):241-6. doi: 10.1089/thy.2008.0244. PMID: 19265495.

152. Nie X, Tan Z, Ge M. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice. *BMC Cancer*. 2017 Oct 25;17(1):702. doi: 10.1186/s12885-017-3698-2. PMID: 29070029; PMCID: PMC5657116.

153. Rocke DJ, Mulder H, Cyr D, Kahmke R, Lee WT, Puscas L, Schulz K, Witsell DL. The effect of lateral neck dissection on complication rate for total thyroidectomy. *Am J Otolaryngol*. 2020 May-Jun;41(3):102421. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102421. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32089352.

154. Bai Y, Zhou G, Nakamura M, Ozaki T, Mori I, Taniguchi E, Miyauchi A, Ito Y, Kakudo K. Survival impact of psammoma body, stromal calcification, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Jul;22(7):887-94. doi: 10.1038/modpathol.2009.38. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19305382.

155. Moskalenko R., Romaniuk A., Kurochkin A. Papillary thyroid cancer with biomineralization: clinical and morphological features. *Pathologia*, 2016;1(36):29–36. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.71182>

156. Guerlain J, Perie S, Lefevre M, Perez J, Vandermeersch S, Jouanneau C, Huguet L, Frochot V, Letavernier E, Weil R, Rouziere S, Bazin D, Daudon M, Haymann JP. Localization and characterization of thyroid microcalcifications: A histopathological study. *PLoS One*. 2019 Oct 24;14(10):e0224138. doi: 10.1371/journal.pone.0224138. PMID: 31648281; PMCID: PMC6812851.

157. Johannessen JV, Sobrinho-Simões M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest*. 1980 Sep;43(3):287-96. PMID: 7401638.

158. Rieznik A.V., Hapchenko A.V., Hapchenko V.V., Starkiv M.P. & Moskalenko R.A. Ultrazvukove ekho biomineralizatsii shchytovidnoi zalyozy. *J. Clin. Exp. Med. Res.*2015;3(2):188–98. (in Ukrainian)

159. Shioi A, Ikari Y. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Apr 1;25(4):294-303. doi: 10.5551/jat.RV17020. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29238011; PMCID: PMC5906181.

ДОДАТКИ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
та лікувальної роботиТернопільського національного
медичного університету імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України,
проф. Запорожан С. Й.

2023р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування, пропозиція (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): “Використання толуїдинового синього для діагностики сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози”.

2. Ким і коли запропонований: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Винниченко І.О., асп. Курочкін А.В., (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31); вересень 2022 року.

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. EUMJ.2021;9(4): 401-409. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).

4. Де і коли впроваджено: кафедра онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету.

5. Результати застосування методу за період з вересня 2022 року по січень 2023 року: Впровадження у діагностично-лікувальний і навчальний процес на кафедрі онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів та визначення об'єму лімфатичної дисекції у хворих з субклінічними метастазами раку щитоподібної залози.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичній нараді кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 2 від «10» 02. 2023 року).

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

І. Галайчук д.мед.н, проф. Галайчук І.Й.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної
роботи Буковинського
державного медичного
університету

Геруш І.В.

«10» 10 2023р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиція** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): толуїдиновий синій в якості блакитного барвника для проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів та обґрунтування об'єму лімфатичної дисекції у хворих на високодиференційовані форми раку щитоподібної залози.
 2. **Ким і коли запропонований**: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Винниченко І.О., асп. Курочкін А.В., (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31), протягом вересня 2022-січня 2023 року 3.
 - Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.):** Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. EUMJ.2021;9(4):401-409. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).
 4. **Де і коли введено**: кафедра онкології та радіології Буковинського державного медичного університету.
 5. **Результати застосування методу за період з вересня 2022 року по січень 2023 року**: Впровадження у навчальний процес на кафедрі онкології та радіології Буковинського державного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
 6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)**: Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів та визначення об'єму лімфатичної дисекції у хворих з субклінічними метастазами раку щитоподібної залози.
 7. **Зауваження, пропозиції**: не має.
- Пропозиція обговорена і затверджена на методичному семінарі кафедри онкології та радіології Буковинського державного медичного університету (протокол №15 від «01» 10 2023 року).

Відповідальний(і) за впровадження
завідувач кафедри онкології та
радіології Буковинського
державного медичного університету

 д.мед.н, доц. В.Ю. Бодяка

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП СОР «Сумський
обласний клінічний онкологічний
центр» КОД
Певченко В.В.

«16» травня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): толуїдиновий синій в якості блакитного барвника для проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів та обґрунтування об'єму лімфатичної дисекції у хворих на високодиференційовані форми раку щитоподібної залози.
 2. **Ким запропонований**: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Винниченко І.О., асп. Курочкін А.В., (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31).
 3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. EUMJ.2021;9(4):401-409. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).
 4. **Впроваджено**: у діагностичну та клінічну роботу СОКОЦ.
 5. **Включено**: у практичну роботу торакального відділення СОКОЦ.
 6. **Результати впровадження**: введено у роботу торакального відділення СОКОЦ.
 7. **Термін впровадження**: січень-березень 2023 року.
 8. **Базова установа, яка проводить впровадження**: КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр».
 9. **Зауваження, пропозиції**: не має.
- Пропозиція обговорена і затверджена на нараді лікарів КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр» (протокол № 7 від «14» 02 2023 року).

Відповідальний(і) за впровадження
завідувач торакального відділення
КНП СОР СОКОЦ

М.М. Кадурін

Шаблон за версією 02
Затверджено наказом ректора СумДУ
№ 0817-1 від 05.12.2022 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ



Перший проректор

Сергій ЛІСОНОВ

2023 р.

**впровадження (використання) результатів
дисертаційної роботи у навчальний процес**

Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози

(номер держреєстрації НДР, назва теми, етапу; назва теми дисертації)

яка виконана в період з 01 жовтня 2016 р. по 18 січня 2023 р.

У ході виконання дисертаційної роботи було оцінено ефективність використання 1% розчину толуїдинового синього в якості контрасту для проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів. Основним результатом роботи стало визначення об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози.

Здобувач наукового ступеня (доктора філософії)

Курочкін А.В.

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії:

- гарант освітньої програми ОНП 222. Медицина (магістр)
- начальник ЦККНО «Біомедичний дослідницький центр»
- завідувач кафедри онкології та радіології СумДУ

Людмила ПРИСТУПА
Максим ПОГОРСЛОВ
Ігор ВИННИЧЕНКО

Встановила, що результати дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі за освітньою програмою 222 «Медицина» освітнього ступеня магістр спеціальності онкологія шляхом реалізації наступного: оновлення змісту дисципліни онкологія за темою «Рак щитоподібної залози», вивчення вдосконаленої методики біопсії сторожових лімфатичних вузлів за допомогою контрасту 1% розчину толуїдинового синього.

“18” січня 2023 р.

Голова комісії:

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії:

Людмила ПРИСТУПА

Анатолій РОМАНЮК

Максим ПОГОРСЛОВ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету

проф. Мияєслов В.В.

МІДІЦИНСЬКИЙ

УНІВЕРСИТЕТ

ХАРКІВ

02 2023р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиція** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): толуїдиновий синій в якості блакитного барвника для проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів та обґрунтування об'єму лімфатичної дисекції у хворих на високодиференційовані форми раку щитоподібної залози.
 2. **Ким і коли запропонований:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Винниченко І.О., асп. Курочкін А.В., (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31), протягом вересня 2022-січня 2023 року
 3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. EUMJ.2021;9(4):401-409. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).
 4. **Де і коли введено:** кафедра онкології Харківського національного медичного університету.
 5. **Результати застосування методу за період з вересня 2022 року по січень 2023 року:** Впровадження у навчальний процес на кафедрі онкології Харківського національного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
 6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів та визначення об'єму лімфатичної дисекції у хворих з субклінічними метастазами раку щитоподібної залози.
 7. **Зауваження, пропозиції:** не має.
- Пропозиція обговорена і затверджена на методичному семінарі кафедри онкології Харківського національного медичного університету (протокол № 17 від « 14 » 02 2023 року).

Відповідальний(і) за впровадження
завідувач кафедри онкології
Харківського національного
медичного університету



д.мед.н, проф. В.І. Старіков

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор багатопрофільного
лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ»
Суми Д.О.

02 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): толуїдиновий синій в якості блакитного барвника для проведення біопсії сторожових лімфатичних вузлів та обґрунтування об'єму лімфатичної дисекції у хворих на високодиференційовані форми раку щитоподібної залози.
2. **Ким запропонований**: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Винниченко І.О., асп. Курочкін А.В., (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31).
3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. EUMJ.2021;9(4):401-409. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).
4. **Впроваджено**: у діагностичну та клінічну роботу відділення хірургії багатопрофільного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
5. **Включено**: у практичну роботу відділення хірургії багатопрофільного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
6. **Результати впровадження**: введено у роботу відділення хірургії багатопрофільного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
7. **Термін впровадження**: січень-березень 2023 року.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження**: відділення хірургії багатопрофільного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
9. **Зауваження, пропозиції**: не має.

Відповідальний(і) за впровадження:

завідувач відділення хірургії
багатопрофільного лікувально-діагностичного центру
«МЕДЕЯ»

В.А. Бабіч

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Moskalenko Y, Kurochkin A, Vynnychenko I, Kravets O, Piddubnyi A, Moskalenko R et al. Toluidine blue for the detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia* (Scopus). 2022;26(4):259-267. doi:10.5114/wo.2022.124585.

2. Kurochkin A, Moskalenko R. Diagnostic value of lymph node calcification in thyroid cancer. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph / ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. P. 194–212. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23>

3. Kurochkin A, Moskalenko Yu., Kmyta O. Analysis of thyroid cancer incidence and mortality trends among the residents of the Sumy region. *EUMJ*. 2022;10(4):322-332 DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):322-332](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):322-332)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Курочкін А.В., Москаленко Ю.В. Бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози. *Буковинський медичний вісник*. 2022;26(3):84–90 DOI: 10.24061/2413–0737.XXVI.3.103.2022.14

5. Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. *EUMJ*.2021;9(4):401-409. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Курочкін А. В., Винниченко І.О., Винниченко О.І. Інтраопераційне контрастування регіонарного лімфоколектора у пацієнтів з диференційованим раком щитовидної залози (сT1-4 N0 M0). У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 57–58.

7. Kurochkin A. V. Morbidity and mortality of thyroid cancer in Sumy region (Ukraine). *Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 25th International Scientific and Practical Conference; October 7, 2022; Riga (Latvia) remotely; 2022. p. 102–105.*

8. Kurochkin A. V., Moskalenko Y. V., Moskalenko R. A. Pathological calcification in the lymph nodes of patients with thyroid cancer. *Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 29th International Scientific and Practical Conference; February 7, 2023; Teplice (Czech Republic), remotely; 2023. p. 436–440.*

9. Kurochkin A.V., Vynnychenko I.O. Lymph nodes dissection in patients with highly differentiated thyroid cancer. *Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Lviv, Ukraine. 29-31 January 2023. Pp. 110-114. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv>*