

DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.183

Злоякісні пухлини щитоподібної залози різного рівня диференціювання: ризик смерті, летальність і прогноз

Б.Б. Гуда,
А.В. Тимків

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України

Резюме. Серед злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) папілярна карцинома (ПК) має відносно сприятливий прогноз, тоді як низькодиференційована карцинома (НДК) та анапластична карцинома (АК) через свою високу агресивність та стрімке прогресування відповідальні за основну кількість смертей серед хворих із тиреоїдними злоякісними пухлинами. Дослідження цих карцином як єдиного біологічного континууму диференціювання дозволяє краще зрозуміти еволюцію пухлинного процесу та покращити стратифікацію ризиків. **Метою роботи** є порівняння частоти та значення клінічних характеристик, які можуть слугувати потенційними прогностичними факторами, а також оцінка ризику смерті, рівня летальності та виживаності у хворих із ПК, НДК та АК ЩЗ з урахуванням ступеня диференціювання цих пухлин. **Матеріал і методи.** Ретроспективно дослідили вплив статі, розміру пухлини, обсягу її метастазування та інвазії на рівень летальності, ризик смерті та кумулятивну виживаність пацієнтів із ПК, НДК та АК ЩЗ. Статистична обробка включала метод Каплана-Мейєра, Log-rank тест, t-тест Стьюдента та однофакторний регресійний аналіз. **Результати.** Встановлено чіткий градієнт агресивності тиреоїдних карцином, які відрізняються за ступенем диференціювання. За його зниження суттєво збільшується середній розмір пухлин, частота їх метастазування в латеральні лімфовузли шиї та віддалено, широта інвазії (у капсулу пухлини, тканину залози, у структури та тканини поза неї) та рівень летальності пацієнтів одночасно зі зменшенням рівня їх виживаності. Для ПК ризик смерті корелює з багатьма клінічними факторами, проте при НК та АК частина з них втрачає незалежну прогностичну цінність. Найгіршу однорічну виживаність встановлено для хворих із ПК розміром, що перевищує 8 см, та хворих, які мають віддалені метастази. Однорічна виживаність хворих когорти з НДК становить 76,8%, а доведеними факторами, що впливають на неї, є великий розмір пухлини та екстра-тиреоїдна інвазія. Виживаність хворих когорти з АК нижча за таку хворих із ПК у 13 разів: до року мають шанси дожити лише поодинокі пацієнти. Інвазія в навколишні структури виявилася найбільш потужним предиктором смерті для АК, перевершуючи за впливом наявність віддалених метастазів. **Висновки.** Прогресування процесів дедиференціювання тиреоїдних карцином від ПК до АК, що супроводжується накопиченням генетичних змін та втратою гормональної та імунної залежності пухлин, нівелює вплив статі та знижує значення частини традиційних для диференційованих тиреоїдних карцином прогностичних факторів. Визначено їх ієрархію: розмір пухлини є маркером проліферації, латеральне метастазування – маркером дисемінації, а інвазійність – показником максимального злоякісного потенціалу, який стає критичним на пізніх етапах пухлинної еволюції. **Ключові слова:** карциноми щитоподібної залози (папілярна, низькодиференційована, анапластична), ризик смерті, виживаність, летальність, прогностичні фактори.

© Б.Б. Гуда, А.В. Тимків

Оригінальні дослідження

Для раку ЩЗ притаманна значна клінічна та біологічна гетерогенність, що значною мірою визначається ступенем диференціювання пухлини. Найбільш поширеною формою злоякісних пухлин ЩЗ є ПК; назагал прогноз її відносно сприятливий із високим рівнем довготривалої виживаності хворих [1]. Навпаки, АК є однією з найбільш агресивних солідних пухлин людини, для якої характерні стрімке прогресування, рання інвазія та вкрай висока летальність [2, 3]. Проміжне положення між ними як за морфологічними, так і за клінічними характеристиками займає НДК, що поєднує залежно від стадії захворювання та наявності метастазів риси агресивного перебігу з варіабельністю клінічних проявів [4, 5]. Попри те, що НДК та АК становлять серед злоякісних пухлин ЩЗ лише невелику частку, саме вони визначають основну смертність від раку ЩЗ [1, 6].

У сучасній онкології ступінь диференціювання розглядають не лише як морфологічну характеристику, але і як інтегральний показник біології пухлини, що відображає накопичення генетичних та епігенетичних змін, активацію сигнальних шляхів проліферації та інвазії, а також втрату клітинної спеціалізації та контрольованого росту [7, 8]. Попри значну кількість сучасних досліджень, більшість із них присвячені аналізу окремих гістологічних типів раку ЩЗ ізольовано, що обмежує можливість цілісного розуміння еволюції пухлинного процесу як єдиного біологічного континууму прогресії від добре диференційованих до недиференційованих форм. Водночас порівняльний аналіз ПК, НДК та АК дозволяє розглядати ці пухлини як послідовні етапи пухлинної еволюції, що супроводжуються поступовим зростанням агресивності та погіршенням показників виживаності [1, 9].

Інтерес становить також оцінка частоти прогностичних факторів, а також їх зв'язок із рівнем летальності, ризиком смерті та показниками виживаності [5, 6]. Аналіз цих параметрів у контексті ступеня диференціювання може не лише визначити стратифікацію ризику, але й дозволити виявити ключові драйвери біологічних механізмів агресивного перебігу захворювання.

Метою дослідження є порівняння частоти та значення клінічних характеристик, які можуть слугувати потенційними прогностичними факторами, а також оцінка ризику смерті, рівня ле-

тальності та виживаності у хворих із ПК, НДК та АК ЩЗ з урахуванням ступеня диференціювання цих пухлин.

Матеріал і методи

Для проведення досліджень було сформовано три когорти хворих із ПК, НДК та АК ЩЗ. Пацієнти були обстежені та прооперовані у хірургічному відділі Інституту у 1989-2024 роки і дані про їх клінічні характеристики містяться в клінічному реєстрі хворих. Критеріями відбору пацієнтів для включення в когорти були: 1) діагноз тиреоїдної карциноми, підтверджений результатами патогістологічних експертиз; 2) повний доступний обсяг клінічних даних, який необхідний для статистичної обробки; 3) інформація щодо поопераційного статусу пацієнтів. Критерії виключення: 1) обстеження пацієнта чи проведення операції на ЩЗ в іншій клініці; 2) неповний обсяг клінічних даних; 3) відсутність інформації про стан хворих після операції.

У когорту хворих із НДК ЩЗ увійшли 23 хворих; на момент операції середній вік пацієнтів: $59,71 \pm 3,04$ року. Двадцять сім хворих становили групу пацієнтів з АК ЩЗ; середній вік пацієнтів – $60,80 \pm 2,47$ року. Зважаючи, що хворі з НДК і АК переважно були у віці, що перевищував 50 років, когорту пацієнтів із ПК формували за цим же принципом: середній вік хворих із ПК (1048 осіб) становив $61,00 \pm 0,01$ року.

Ретроспективно дані про пацієнтів були отримані з клінічного реєстру хворих та включали: стать хворих, розмір пухлин, класифікацію метастазів за системою TNM (8 редакція), наявність інвазії карцином (у капсулу пухлини, інтра- чи екстратиреоїдну), а також дату смерті чи дату останнього обстеження хворого. Розраховували частоту наявності певного фактора (характеристики), рівень летальності хворих, ризик настання смерті, який може бути пов'язаний зі значенням певного фактора, а також рівень виживаності хворих. Порівняння значення клінічних факторів для виживаності хворих із ПК, НДК і АК проводили лише для однорічного періоду: таке обмеження в аналізі обумовлено тим, що тривалість життя пацієнтів з АК не перевищує цей термін.

Статистичну обробку даних для категоріальних змінних виконували за використання кри-

терію узгодженості розподілів χ^2 (P_χ) і представили як кількість випадків (хворих) та їх відсоток (до загальної кількості хворих у відповідній групі (n (%))). Для безперервних змінних ($M \pm m$) застосовували незалежний t-тест Стюдента. Побудову кривих кумулятивної виживаності хворих проводили за методом Каплана-Мейєра, а для порівняння показників виживаності в групах застосовували непараметричний Log-rank тест. Для оцінки факторів, асоційованих із летальними наслідками, застосовували регресійний аналіз. У даному дослідженні модель застосовували для оцінки відносного ризику смерті (hazard of death), що відображає не ймовірність виживаності, а інтенсивність ризику смерті. Подією вважали смерть, цензурування здійснювали на момент останнього контакту з пацієнтом. Результати представлені у вигляді коефіцієнта ризику (hazard ratio, HR) з 95% довірчими інтервалами (confidence interval, CI). Критичний рівень статистичної значущості приймали за 0,05.

Ретроспективний характер дослідження не потребував узгодження з Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати

Кількісне співвідношення в когортах пацієнтів різної статі з карциномами ЩЗ становить: для ПК – 4,76:1 (866 і 182), для НДК – 0,92:1 (11 і 12), для АК – 2,86:1 (20 і 7, відповідно жінки та чоловіки).

У хворих із ПК ЩЗ найчастіше спостерігали пухлини розміром до 4-х см, натомість дуже великі карциноми (понад 8 см) зустрічалися вкрай рідко (табл. 1). Навпаки, серед НДК і АК найчастіше реєстрували пухлини розміром від 4-х до 8 см, а відсоток дуже великих пухлин перевищував такий серед ПК у 20,5-29,0 разів. Середній розмір карцином становив $15,1 \pm 0,6$ мм для ПК, $57,0 \pm 4,6$ мм для НДК і $60,3 \pm 3,7$ мм для АК.

Порівняно з хворими з ПК частота метастазування за НДК і АК була суттєво вищою (див. табл. 1). Звертає увагу, що така особливість стосувалась переважно щодо метастазування НДК і АК у латеральні лімфовузли шиї. У 15,8-26,9 раза частіше у хворих із НДК і АК реєстрували також наявність віддалених метастазів.

Інтрагиреоїдну інвазію АК зазначено більш ніж у двох третин хворих когорти, частота її сут-

Таблиця 1. Характеристика хворих із карциномами ЩЗ, n (%)

Table 1. Characteristics of patients with thyroid carcinomas, n (%)

Показники Indicators	ПК PTC n=1048	НДК PDTC n=23	АК ATC n=27
Стать Gender			
Жіноча female	866 (82,6)	11 (47,8) *	20 (74,1)
Чоловіча male	182 (17,4)	12 (52,2) *	7 (25,9)
Розмір пухлини Tumor size			
≤4,0 см	953 (90,9)	5 (21,7) *	6 (22,2) *
4,1-8,0 см	86 (8,2)	12 (52,2) *	9 (59,3) *
>8,0 см	9 (0,9)	6 (26,1) *	5 (18,5) *
Категорія Category			
N1a	89 (8,5)	3 (13,0)	3 (11,1)
N1b	73 (7,0)	7 (30,4) *	15 (55,6) **
N1ab	88 (8,4)	2 (8,8)	3 (11,1)
M1	12 (1,1)	4 (17,4) *	8 (29,6) *
Інвазія Invasion			
у капсулу пухлини into the tumor capsule	893 (85,2)	15 (65,2) *	24 (88,9) #
інтрагиреоїдна intrathyroid	496 (47,3)	12 (52,2)	24 (88,9) **
екстратиреоїдна extrathyroidal	255 (24,3)	12 (52,2) *	23 (85,2) **
Летальність Lethality	43 (4,1)	14 (60,9) *	26 (96,3) **

Примітка. * – різниця з ПК вірогідна ($p < 0,05$); # – різниця з НДК вірогідна ($p < 0,05$).

Notes. In all tables: PTC – papillary thyroid carcinoma, PDTC – poorly differentiated thyroid carcinoma, ATC – anaplastic thyroid carcinoma. * – difference with PTC is significant ($p < 0.05$); # – difference with PDTC is significant ($p < 0.05$).

тево вища такої за ПК і НДК, для яких вона не відрізнялася. Водночас частота екстратиреоїдної інвазії прогресивно збільшена в низці ПК, НДК і АК. Слід також зазначити, що інвазія НДК у власну капсулу найнижча серед карцином, що досліджені. Летальність серед хворих із НДК перевищує таку серед пацієнтів із ПК у 14,9 раза, а серед хворих з АК вона є майже стовідсотковою (див. табл. 1).

Аналіз рівня летальності хворих із тиреоїдними карциномами з різним рівнем диференціювання пухлинних клітин залежно від характерис-

Оригінальні дослідження

тик пухлин показав, що за ПК летальність серед хворих у віці 60+ залежить від цілої низки факторів: розміру пухлини, характеру її метастазування в лімфовузли шиї, наявності віддалених метастазів, ступеня інвазійності карциноми (табл. 2). При цьому з погіршенням ситуації (вищий розмір пухлини, ширше метастазування – N1a, N1b, N1ab, M1 чи вищий обсяг інвазії – у капсулу, у тканину залози, поза неї) рівень ле-

тальності збільшується. Крім того, летальність хворих чоловічої статі з ПК ЩЗ вища, ніж серед жінок. Для хворих із НДК залежність рівня летальності від характеристик пухлин менша. Вона вірогідно підтверджена лише для значення розміру пухлини та наявності екстратиреоїдної інвазії карциноми, а чітка роль вивчених характеристик у летальності хворих з АК ЩЗ відсутня.

Таблиця 2. Рівень летальності хворих із карциномами ЩЗ, n (%)

Table 2. Mortality rate of patients with thyroid carcinomas, n (%)

Показники Indicators	ПК PTC		НДК PDTC		АК ATC	
	n	померли died	n	померли died	n	померли died
Стать Gender						
жіноча female	866	28 (3,2)	11	7 (63,6)	20	19 (95,0)
чоловіча male	182	15 (8,2) *	12	7 (58,3)	7	7 (100,0)
Розмір пухлини Tumor size						
≤4,0 см	953	17 (1,8)	5	1 (20,0)	6	5 (83,3)
4,1-8,0 см	86	22 (25,6) *	12	8 (66,7)	16	16 (100,0)
>8,0 см	9	4 (44,4) *	6	5 (83,3) *	5	5 (100,0)
Категорія Category						
N0	798	9 (1,1)	11	5 (45,5)	6	5 (83,3)
N1a	9	3 (3,4)	3	2 (66,7)	3	3 (100,0)
N1b	73	10 (13,7) *	7	6 (85,7)	15	15 (100,0)
N1ab	88	21 (23,9) *	2	1 (50,0)	3	3 (100,0)
M0	1036	37 (3,6)	19	11 (57,9)	19	18 (94,7)
M1	12	6 (50,0) *	4	3 (75,0)	8	8 (100,0)
Інвазія в капсулу пухлини Invasion into the tumor capsule						
відсутня absent	155	(0,6)	8	4 (50,0)	3	2 (66,7)
наявна present	893	42 (4,7) *	15	10 (66,7)	24	24 (100,0)
Інтраїтиреїдна інвазія Intrathyroid invasion						
відсутня absent	552	3 (0,5)	11	5 (45,5)	3	2 (66,7)
наявна present	496	40 (8,1) *	12	9 (75,0)	24	24 (100,0)
Екстратиреоїдна інвазія Extrathyroidal invasion						
відсутня absent	823	6 (0,7)	11	4 (36,4)	4	3 (75,0)
наявна present	255	37 (14,5) *	12	10 (83,3) *	23	23 (100,0)

Примітка. * – різниця з даними групи порівняння (жіноча стать, розмір пухлини ≤4 см, категорія N0, відсутня інвазія) вірогідна ($p < 0,05$).

Note. * – the difference with the data of the comparison group (female gender, tumor size ≤4 cm, category N0, invasion absent) is significant ($p < 0,05$).

Результати однофакторного регресійного аналізу повністю підтвердили висновок про суттєве значення характеристик пухлин як факторів, що впливають на ризик смерті хворих із ПК ЩЗ віком 60+: величина HR вища за наявності дуже великих пухлин (понад 8 см), при широкому їх метастазуванні в лімфовузли ший чи віддалено, за збільшення обсягу інвазії карциноми (табл. 3). Значення цих характеристик для ризику смерті суттєво нівелюється в разі НДК ЩЗ: як вірогідні фактори, що впливають на нього за цих карцином, залишилися лише наявність пухлин розміром понад 8 см і екстратиреоїдна інвазія. Результати ранжування прогностичних факторів за величиною HR показало, що найбільш потужною детермінантою летальності при АК ЩЗ є інвазійність карцином, значення якої перевищує таку як для ПК, так і для НДК.

Значний вплив також мали наявність метастазів у латеральні регіонарні лімфовузли та розмір пухлини. Стать пацієнтів продемонструвала дуже слабку асоціацію з ризиком смертності від ПК, НДК і АК.

Аналіз кривих виживаності хворих із карциномами, що відрізняються ступенем диференціювання, свідчить про виражену часову гетерогенність настання смерті (рисунок).

Порівняльний аналіз однорічної виживаності хворих із різними карциномами ЩЗ показав, що для пацієнтів із ПК вона є дуже високою (99,3%); до певної міри вона залежить від факторів, які проаналізовані в роботі (табл. 4).

Найгіршу однорічну виживаність встановлено для хворих із ПК розміром, що перевищує 8 см, та хворих, які мають віддалені метастази

Таблиця 3. Ризик настання смерті у хворих із карциномами ЩЗ, HR (95% CI)

Table 3. Risk of death in patients with thyroid carcinomas, HR (95% CI)

Показники Indicators	ПК PTC	НДК PDTc	АК ATC
Чоловіки/жінки Men/women	1,42 (0,70-2,90)	0,73 (0,18-2,94)	1,15 (0,30-4,35)
Розмір пухлини Tumor size			
4,1-8,0 см/≤4,0 см	9,81 (5,1-18,7) *	0,88 (0,21-3,51)	6,27 (1,48-26,6) *
>8,0 см/≤4,0 см	24,6 (8,3-72,9) *	5,95 (1,32-26,8) *	4,64 (1,02-21,1) *
Метастази в лімфовузли Metastases to the lymph nodes			
N1a/N0	1,86 (0,6-5,2)	0,46 (0,05-4,07)	1,61 (0,42-8,64)
N1b/N0	4,35 (1,8-10,4) *	2,01 (0,49-8,26)	8,45 (1,89-37,8) *
N1ab/N0	6,11 (2,8-13,2) *	2,20 (0,42-11,4)	1,91 (0,42-8,64)
Віддалені метастази Distant metastases			
M1/M0	22,4 (9,1-55,0) *	1,45 (0,31-6,69)	3,42 (0,90-12,9)
Інвазія в капсулу пухлини Invasion into the tumor capsule			
наявна/відсутня present/absent	1,64 (0,8-3,4)	1,44 (0,39-5,33)	25,0 (4,0-200) *
Інтраїреїдна інвазія Intrathyroid invasion			
наявна/відсутня present/absent	5,33 (1,8-15,2) *	2,25 (0,60-8,39)	31,0 (5,0-250) *
Екстратиреоїдна інвазія Extrathyroidal invasion			
наявна/відсутня present/absent	4,27 (1,9-9,3) *	3,45 (1,02-12,9) *	38,0 (6,0-300) *

Примітка. * – $p < 0,05$.

Note. * – $p < 0.05$.

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Однорічна кумулятивна виживаність хворих віком 60+ із різними карциномами ЩЗ залежно від статі хворих та характеристик пухлин, %

Table 4. One-year cumulative survival of patients aged 60+ with various thyroid carcinomas depending on the sex of the patients and tumor characteristics, %

Показники Indicators	ПК PTC	НДК PDTC	АК ATC
Стать Gender			
жіноча female	99,3	80,0	10,0
чоловіча male	98,8 *	83,4	0,0
Розмір пухлини Tumor size			
≤4,0 см	99,6	100,0	0,0
4,1-8,0 см	95,2 *	90,9	6,2
>8,0 см	77,8 *	50,0 *	0,0
Метастази в лімфовузлах ший Metastases to the cervical lymph nodes			
N0	99,7	90,9	0,0
N1	96,8 *	75,0	4,7
Віддалені метастази Distant metastases			
M0	99,4	82,9	10,5
M1	66,7 **	75,0	0,0 **
Інвазія в капсулу пухлини Invasion into the tumor capsule			
відсутня absent	99,7	100,0	33,4
наявна present	99,5	72,2	0,0 *
Інтраїтиреїдна інвазія Intrathyroid invasion			
відсутня absent	99,8	90,0	33,4
наявна present	98,6 *	75,0	0,0 *
Екстратиреоїдна інвазія Extrathyroidal invasion			
відсутня absent	99,6	100,0	50,0
наявна present	97,9 *	66,7 *	0,0 *

Примітка. * – різниця з даними групи порівняння (жіноча стать, розмір карциноми ≤4 см, фактор відсутній) вірогідна ($p < 0,05$); ** – різниця з даними групи порівняння (жіноча стать, розмір пухлини ≤4 см, метастази N0 і M0, відсутня інвазія) вірогідна ($p < 0,05$).

Note. * – the difference between comparing group data (female gender, carcinoma size ≤4 cm, factor absent) is significant ($p < 0,05$); ** – the difference between comparing group data (female gender, tumor size ≤4 cm, metastases N0 and M0, invasion absent) is significant ($p < 0,05$).

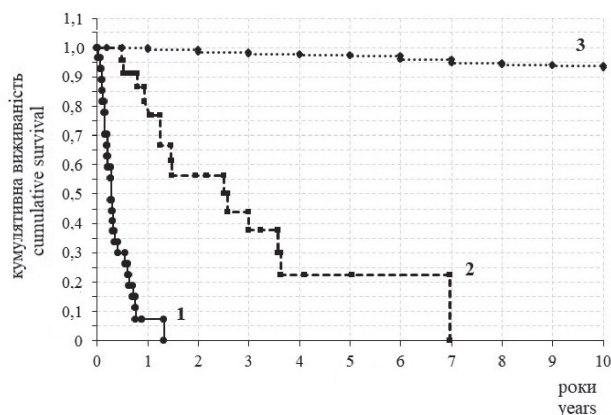


Рисунок. Криві виживаності хворих з АК (1), НДК (2) і ПК (3).

Figure. Survival curves of patients with ATC (1), PDTC (2), and PTC (3).

(див. табл. 4). Для НДК однорічна виживаність становить 76,8%, а доведеними факторами, що впливають на неї є розмір пухлини, а також екстратиреоїдна інвазія. Виживаність хворих когорти з АК нижча за таку хворих із ПК у 13 разів: до року дожили лише 7,4% пацієнтів; віддалене метастазування та наявність широкої інвазії пухлини є основними прогностичними факторами. Зазначимо, що деякі інші фактори також ймовірно можуть впливати на виживаність пацієнтів із НДК і АК, проте невелика кількість хворих у когортах не дозволила підтвердити це статистично.

Обговорення

Відомо, що ПК, НДК та АК ЩЗ мають спільне походження (із фолікулярних епітеліальних клітин залози) і належать до єдиного біологічного континууму пухлинної прогресії – від добре диференційованих до повністю недиференційованих форм [1]. Вони демонструють послідовну еволюцію тиреоїдної пухлини через процес дедиференціювання, який зумовлений накопиченням генетичних порушень (зокрема мутацій у генах *BRAF*, *RAS*, промотеру *TERT*, *TP53*), активацією ключових сигнальних шляхів (MAPK, PI3K/АКТ/mTOR) та послідовною втратою специфічних функцій тиреоцитів, зокрема накопичення йоду [7, 10]. Ці пухлини мають спільні механізми інвазії та метастазування, включаючи епітеліально-мезенхімальний перехід, ремоделювання мікрооточення пухлини та імунну втечу [11].

Обсяг клінічних характеристик, які обумовлюють градієнт агресивності цих карцином, різний і також залежить від ступеня диференціювання пухлинних клітин і відносно сприятливий перебіг високодиференційованої ПК через НДК (яка займає проміжне положення) змінюється на драматичний за недиференційованої АК. Дійсно, як свідчать результати проведеного аналізу клінічних характеристик цих трьох типів карцином ШЗ у хворих віком 60+, зі зменшенням ступеня диференціації пухлинних клітин зростає розмір карцином, частота та характер їх метастазування, а також обсяг інвазії (див. табл. 1).

Так, розмір карциноми за НДК вищий за такий ПК у 4 рази, але за подальшої втрати диференціації пухлинних клітин при формуванні недиференційованої АК він вже не збільшується, як і характер частоти розподілу пухлин різного розміру між НДК і АК. Водночас розмір пухлини в разі ПК і НДК чітко пов'язаний із ризиком смерті, рівнем летальності серед хворих та їх виживаністю упродовж першого року після оперативного лікування. Водночас усі ці показники не залежать від розміру пухлини за АК; щобільше, ризик смерті у хворих з АК дуже великого розміру навіть нижчий, ніж такий у хворих із ПК і не відрізняється від ризику за НДК. При цьому летальність серед хворих з АК розміром понад 8 см стовідсоткова, а виживаність упродовж року дорівнює нулю.

Отже, отримані дані свідчать, що розмір диференційованої карциноми є проксі-показником еволюції пухлини в часі (розмір – функція часу та проліферації) і пов'язаною з цим біологічною активністю (агресивністю) [12]. Це характеристика частково збережена також і для НДК, яка в структурі пухлини має локуси диференційованих, низько- і недиференційованих клітин у різному співвідношенні. Водночас геометричний об'єм АК не визначає ризик смерті, рівень летальності та виживаності пацієнтів, що ймовірно пов'язано з ефектом «survivor bias» («упередження вижилих»), коли найагресивніші пухлини призводять до швидкого летального результату навіть тоді, коли не встигають досягти великих розмірів. У вибірці довгоживучих пацієнтів (за ПК) залишається невелика кількість хворих із дуже великими пухлинами, але які мають менш агресивну біологію, повільніше прогресують і краще відповідають на лікування. Тоді як для АК виникає ілюзія, що великі пухли-

ни є «менш небезпечними» (ризик смерті менший), ніж вони є насправді [13].

Зростання розміру диференційованої карциноми підвищує можливість розвитку лімфатичної інвазії та віддалених метастазів, зокрема, це встановлено також нами раніше [14, 15]. При цьому анатомічний характер регіонарного метастазування ПК відповідає біологічній особливості диференційованих пухлин – каскадній моделі лімфогенного поширення (спочатку в центральний, потім у латеральні компартменти лімфовідтоку шиї). За ПК спостерігається чітка градація ризику смерті та летальності залежно від поширення метастазів у лімфовузлах: чим ширша зона метастазування, тим гірший прогноз (див. табл. 2 і 3). Слід зазначити, що метастазування диференційованих карцином у латеральні лімфатичні вузли розглядають як маркер більш інвазивного фенотипу пухлини, оскільки вони відображають здатність неопластичних клітин до подолання локальних анатомічних бар'єрів, активної міграції та формування віддалених регіонарних колонізацій. Такий характер метастазування асоціюється з агресивнішим клінічним перебігом, частішими рецидивами та гіршою виживаністю порівняно з пухлинами категорії N0/N1a [16, 17].

У разі НДК і АК на фоні вищого розміру карцином і загальної інтенсивності лімфогенного метастазування змінюється його характер, а саме, значно зростає (порівняно з ПК) частота метастазів у латеральних лімфовузлах без суттєвих відмінностей і відносно низької частоти метастазування в центральні чи одночасно в центральні та латеральні (див. табл. 1). Летальність серед хворих із НДК найвища саме при метастазуванні в латеральні лімфовузли шиї, ризик смерті також більший, коли пухлина метастазує в латеральні чи одночасно в центральні та латеральні лімфовузли порівняно з такою лише в центральні (див. табл. 2 і 3). За АК латеральна локалізація метастазів визначає підвищений ризик смерті, але не впливає на рівень летальності, бо вона є 100-відсотковою незалежно від характеру метастазування карциноми.

Таким чином, топографія регіонарного метастазування НДК і АК може свідчити, що підвищений ризик смерті та/чи збільшення летальності в разі ураження латеральних лімфатичних вузлів (що за ПК є маркерами більш інвазивного фенотипу) пов'язаний з існуванням у НДК

Оригінальні дослідження

і АК екстремально агресивніших (порівняно з ПК) клонів пухлинних клітин, які активують механізм «skip-metastases». Наявність таких клонів асоціюється з більшою ймовірністю посилення системної дисемінації, що відображає агресивнішу молекулярну програму онкогенезу при цих пухлинах, а саме: активацію епітеліально-мезенхімального переходу, ремоделювання позаклітинного матриксу, втрату клітинної адгезії, підвищення міграційного потенціалу пухлини та інвазію її в позакапсулярні структури. На молекулярному рівні це супроводжується гіперактивацією сигнальних шляхів MAPK та PI3K/AKT/mTOR, які одночасно стимулюють проліферацію, виживаність та метастатичний потенціал пухлинних клітин [8]. Отже, у клінічному контексті метастазування НДК і АК у латеральні лімфовузла ший можна розглядати як поєднання анатомічних та біологічних аспектів прогресії та має бути враховано при стратифікації ризику та виборі лікувальної тактики.

Водночас наявність більшої кількості метастазів у латеральних лімфовузлах за НДК/АК може бути наслідком анапластичної трансформації попередньо вже наявних метастазів ПК, яка тривалий час передувала формуванню дедиференційованої форми тиреоїдного раку. У літературі описані випадки вторинної анапластичної трансформації наявних метастазів ПК (найчастіше II та III рівня) [18, 19]. Автори підкреслюють, що виявлення анапластичних клітин у латеральних вузлах (за негативної центральної зони) свідчить про вкрай несприятливий прогноз, аналогічний системному прогресуванню АК ЩЗ, що збігається з результатами нашого дослідження. Визначення природи латерального метастазування НДК та АК потребує подальших досліджень, оскільки ці пухлини є рідкісними, а дані про існування їх метастазування до латеральних лімфовузлів ший ще рідкісніші.

Щодо безпосередньо інвазійних властивостей карцином ЩЗ, то аналіз отриманих даних свідчить про суттєве зростання інвазійного потенціалу тиреоїдних карцином на шляху їх дедиференціювання, що супроводжується різким погіршенням прогнозу для хворих із НДК і, особливо, з АК порівняно з прогнозом для пацієнтів із високодиференційованою ПК (див. табл. 1-4, рисунок). Разючими є дані щодо ризику смерті, рівня летальності та виживаності хворих з інвазійними АК, де наявність інвазії має

надзвичайно високий вплив на ризик летальних наслідків. Важливим спостереженням є той факт, що за наявності віддалених метастазів АК ризик смерті хворих менший, ніж за інвазійних характеристик. Це узгоджується з клінічними спостереженнями, що причина смерті в значній частині пацієнтів з АК зумовлена саме локальною інвазією пухлини в трахею, стравохід, магістральні судини та м'які тканини ший, що призводить до розвитку дихальної недостатності, дисфагії та судинних ускладнень, а не наявністю віддалених метастазів [3, 20]. Останнє поряд із розміром карцином є одним з основних прогностичних факторів щодо ризику смерті при диференційованих карциномах ЩЗ.

Відмітимо, що для АК характерний різкий пік летальності саме на ранніх етапах спостереження; натомість НДК демонструє патерн із більш рівномірним розподілом подій у часі (див. рисунок), а для ПК типовим є стабільні в часі показники виживаності упродовж багатьох років. Така різниця в часових профілях летальності, ймовірно, відображає біологічну гетерогенність пухлин і узгоджується з концепцією прогресивного формування різного агресивного фенотипу на шляху дедиференціювання.

Слід зазначити також, що, попри різницю в захворюваності на рак ЩЗ серед жінок і чоловіків, стать має несуттєвий вплив на ризик смерті, летальність та виживаність хворих із НДК чи АК. Певна гендерна різниця відмічена лише для хворих із ПК ЩЗ; це відповідає усталеному висновку, що стать через відмінності в гормональній модуляції пухлинного росту, особливостях імунної відповіді та різницю в молекулярному профілі пухлин у жінок і чоловіків суттєво корелює із клінічними результатами [21-23]. Водночас у хворих обох статей із НДК чи АК є вкрай агресивний перебіг хвороби зі схожими рівнем летальності та прогнозом, що пов'язано з фундаментальною трансформацією основних клітинних процесів під час дедиференціювання, зниженням чи повною відсутністю експресії гормональних рецепторів у тканині карцином та поступальним зменшенням впливу з боку імунної системи [24]. Пухлина поступово стає біологічно автономною, гормонально незалежною та імунологічно невідконтрольною, що нівелює вплив біологічних чинників-модифікаторів, включно зі статтю [25, 26]. За таких умов потенційні гормональні чи імунологічні переваги, які

існують у жінок при диференційованих формах раку ЩЗ, за НДК і АК ймовірно відсутні [27, 28].

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про існування біологічної ієрархії процесів прогресування карцином від високодиференційованих до недиференційованих, що безпосередньо відбивається на рівні летальності та виживаності хворих. Прогресія раку ЩЗ є не просто накопиченням факторів ризику, а критичним переходом між різними біологічними станами пухлин. Якщо для диференційованих карцином прогноз визначається розміром і обсягом метастазування, зокрема віддаленого, то для АК ключовим стає найвищий рівень агресивності пухлини – інвазійний фенотип, який майже повністю визначає летальний перебіг захворювання.

Висновки

1. Чіткий градієнт агресивності тиреоїдних карцином (від папілярної до низькодиференційованої і далі до анапластичної карциноми) відповідає ступеню їх дедиференціювання і супроводжується різким зростанням летальності та зниженням виживаності хворих.

2. Дедиференціювання карцином щитоподібної залози асоціюється з прогресивним погіршенням клініко-онкологічних характеристик пухлин, що проявляється збільшенням їх розміру, зростанням частоти регіонарного та віддаленого метастазування, різким збільшенням інвазійного потенціалу.

3. Прогностична роль більшості клінічних факторів зменшується при зростанні агресивності пухлини: порівняно з папілярною карциномою, для якої її розмір, обсяг метастазування та широта поширення пухлинних клітин є прогностичними, для низькодиференційованої карциноми значущими залишаються лише великий розмір пухлини (понад 8 см) та екстратиреоїдна інвазія, тоді як при анапластичній карциноми більшість характеристик втрачають незалежну прогностичну цінність (за виключенням інвазійності) через загальну біологічну агресію навіть невеликих пухлин (ефект «survivor bias»).

4. Інвазія є ключовим і найбільш потужним предиктором смерті для пацієнтів з анапластичною карциномою: саме локальна інвазія в структури, що оточують щитоподібну залозу (трахею, стравохід, судини ший), є головною причиною

смерті, маючи навіть більший вплив на прогноз, ніж наявність віддалених метастазів.

5. Вплив статі на прогноз має значення лише при папілярній карциномі, де чоловіча стать асоціюється з вищою летальністю; у разі низькодиференційованої та анапластичної карцином цей ефект зникає, оскільки пухлина стає біологічно автономною, гормонально незалежною та імунологічно невідконтрольною.

6. Результати дослідження свідчать про існування ієрархії прогностичних факторів, яка відповідає етапам пухлинної прогресії: розмір пухлини – маркер проліферації, регіонарне латеральне метастазування – маркер дисемінації, інвазійність – маркер максимального злоякісного потенціалу.

Список використаної літератури

1. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review. *JAMA*. 2024 Feb 6;331(5):425-35. doi: 10.1001/jama.2023.26348.
2. Lawless AK, Kumar S, Bindra J, Sywak M, Chou A, Turchini J, et al. Anaplastic thyroid cancer: A review of recent evidence and summary of an Australian institutional protocol. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2024 Dec;20(6):681-9. doi: 10.1111/ajco.14106.
3. Zhang K, Wang X, Wei T, Li Z, Zhu J, Chen YW. Comparative study between poorly differentiated thyroid cancer and anaplastic thyroid cancer: real-world pathological distribution, death attribution, and prognostic factor estimation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 13;15:1347362. doi: 10.3389/fendo.2024.1347362.
4. Chatterjee S, Mair M, Saha AR, Paleri V, Sawhney S, Mishra A, et al. Current evidences in poorly differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and subsection meta-analysis for clinical decision making. *Endocrine*. 2024 Aug;85(2):509-19. doi: 10.1007/s12020-024-03771-x.
5. Kim JY, Myung JK, Kim S, Tae K, Choi YY, Lee SJ. Prognosis of poorly differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024 Aug;39(4):590-602. doi: 10.3803/EnM.2024.1927.
6. Schipor S, Publik MA, Manda D, Ceausu M. Aggressive thyroid carcinomas clinical and molecular features: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 10;26(12):5535. doi: 10.3390/ijms26125535.
7. Landa I, Ibrahimspasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1052-66. doi: 10.1172/JCI85271.
8. Fagin JA, Krishnamoorthy GP, Landa I. Pathogenesis of cancers derived from thyroid follicular cells. *Nat Rev Cancer*. 2023 Sep;23(9):631-50. doi: 10.1038/s41568-023-00598-y.
9. Tunio MA, Hinder D, Emery B, Riaz MH, Ibraheem YA, Nayak KK, et al. Modern therapeutic approaches in anaplastic thyroid cancer: a meta-analytic review of randomised and single arm studies on efficacy and survival. *Cancers (Basel)*. 2025 Feb 24;17(5):777. doi: 10.3390/cancers17050777.
10. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: what do pathologists need to know? *Endocr Pathol*. 2021 Mar;32(1):63-76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2.
11. Singh A, Ham J, Po JW, Niles N, Roberts T, Lee CS. The genomic landscape of thyroid cancer tumorigenesis and implications for immunotherapy. *Cells*. 2021 May 1;10(5):1082. doi: 10.3390/cells10051082.
12. Park J, An S, Bae JS, Kim K, Kim JS. Impact of tumor size on prognosis in differentiated thyroid cancer with gross extrathyroidal extension to strap muscles: redefining T3b. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 18;16(14):2577. doi: 10.3390/cancers16142577.

Оригінальні дослідження

13. Xu B, Fagin JA. Evolution of thyroid cancer biology and implications for therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(6):323-38. doi:10.1038/s41574-022-00635-9.
14. Guda BB, Kovalenko AE, Bolgov MY, Taraschenko YM, Mykhailenko NI. Main prognostic factors for well differentiated thyroid cancer: analysis of combined patients treatment results during 20 years after surgery. *Thyroid Disorders Ther.* 2018;7(1). doi: 10.4172/2167-7948.1000228.
15. Guda BB. Associations between prognostic factors determining the survival of thyroid papillary carcinoma patients. *Inter J Med Sci Clin Invent.* 2019 Aug 05; 6(8):4539-43. doi:10.18535/ijmsci/v6i8.02.
16. Jian J, Wei M, Li X, Xiong Q, Xiang J, Zhao S, et al. Impact of positive lymph nodes and RAI therapy on survival in N1b papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 May 22;16:1551075. doi: 10.3389/fendo.2025.1551075.
17. Kang IK, Kim K, Park J, Bae JS, Kim JS. Central lymph node ratio predicts recurrence in patients with n1b papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 28;14(15):3677. doi: 10.3390/cancers14153677.
18. Gunnarsdóttir AB, Briem BA, Jónasson L, Tryggvason G. Anaplastic thyroid carcinoma transformation in a lateral neck node metastasis – a case report and a review of the literature. *Acta Oto-Laryngologica Case Reports.* 2018;3(1):43-6. doi: 10.1080/23772484.2018.1506256.
19. Al Ghamdi D, Tallab R. Anaplastic thyroid carcinoma in metastatic lateral cervical neck lymph node. Case report and review of literatures. *Global J Pathol and Lab Med.* 2021 May 17;1(2):1-7. doi: 10.52402/Pathology0201.
20. Liu J, Chu J. Comprehensive treatment of anaplastic thyroid cancer: a case report. *Oncotargets Ther.* 2025 Mar 10;18:325-33. doi: 10.2147/OTT.S504279.
21. Wang L, Liao L, Huang J, Zhang Q, Xiong Y, Tian F, et al. Global, regional, and national epidemiology of thyroid cancer in middle-aged and elderly adults from 1990 to 2021. *Front Med (Lausanne).* 2025 Nov 14;12:1735517. doi: 10.3389/fmed.2025.1735517.
22. Sturniolo G, Zafon C, Moleti M, Castellví J, Vermiglio F, Mesa J. Immunohistochemical expression of estrogen receptor- α and progesterone receptor in patients with papillary thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2016 Dec;5(4):224-30. doi: 10.1159/000452488.
23. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016 Oct;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90.
24. Landa I, Cabanillas ME. Genomic alterations in thyroid cancer: biological and clinical insights. *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Feb;20(2):93-110. doi: 10.1038/s41574-023-00920-6.
25. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021 Mar;31(3):337-86. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid.* 2021 Oct;31(10):1606-7. doi: 10.1089/thy.2020.0944.correx.
26. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol.* 2020 Sep 1;6(9):1397-404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.
27. Yin H, Tang Y, Guo Y, Wen S. Immune microenvironment of thyroid cancer. *J Cancer.* 2020 Jun 8;11(16):4884-96. doi: 10.7150/jca.44506.
28. Wu S, Liu Y, Zeng Y, Ruan X, Tao M, Lin W, et al. Prognostic value of EMT-related genes and immune cell infiltration in thyroid carcinoma. *Front Immunol.* 2024 Nov 4;15:1463258. doi: 10.3389/fimmu.2024.1463258.

Список скорочень

- АК** – анапластична карцинома
НДК – низькодиференційована карцинома
ПК – папілярна карцинома
ЩЗ – щитоподібна залоза
АТС – anaplastic thyroid carcinoma

- PTC** – papillary thyroid carcinoma
PDTC – poorly differentiated thyroid carcinoma

MALIGNANT THYROID TUMORS OF VARIOUS LEVELS OF DIFFERENTIATION: RISK OF DEATH, MORTALITY AND PROGNOSIS

B.B. Guda, A.V. Tymkiv

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Among malignant thyroid tumors, papillary carcinoma (PTC) has a relatively favorable prognosis, whereas poorly differentiated (PDTC) and anaplastic carcinoma (ATC) due to their high aggressiveness and rapid progression are responsible for the majority of deaths among patients with thyroid malignancies. Studying these carcinomas as a single biological continuum of differentiation allows for a better understanding of the evolution of the tumor process and improved risk stratification. **The aim** of this study is a comparison of the frequency and significance of clinical characteristics that can serve as potential prognostic factors, as well as an assessment of death risk, mortality rate and survival in patients with PTC, PDTC and ATC of the thyroid gland, taking into account the degree of differentiation of these tumors. **Material and methods.** We retrospectively investigated the influence of gender, tumor size, extent of its metastasis, and invasion on the mortality rate, risk of death, and cumulative survival of patients with PTC, PDTC, and ATC of the thyroid. Statistical analysis included the Kaplan-Meier method, Log-rank test, Student's t-test, and univariate regression analysis. **Results.** A clear gradient in the aggressiveness of thyroid carcinomas, varying in their degree of differentiation, has been established. As this gradient decreases, the average tumor size, the rate of their metastasis to lateral cervical lymph nodes and distant sites, the breadth of invasion (into the tumor capsule, thyroid tissue, and extra-thyroidal structures and tissues) and the patient mortality rate increase significantly, while survival rates decrease. For PTC, the risk of death correlates with many clinical factors, but in PDTC and ATC, some of them lose their independent prognostic value. The worst one-year survival was found for patients with PTCs larger than 8 cm and patients with distant metastases. The one-year survival rate of patients in the PDTC cohort is 76.8%, and proven factors influencing it are large tumor size and extrathyroidal invasion. The survival rate of patients in the cohort with ATC is 13 times lower than that of patients with PTC: only a few patients have a chance of surviving for a year. Invasion into surrounding structures was found to be the most significant predictor of mortality for ATC, exceeding the influence of the presence of distant metastases. **Conclusions.** The progression of thyroid carcinoma dedifferentiation processes from PTC to ATC, accompanied by the accumulation of genetic alterations and the loss of tumor hormonal and immune dependence, eliminates (neutralizes) the influence of gender and reduces the significance of some of the traditional prognostic fac-

tors for differentiated thyroid carcinomas. Their hierarchy has been determined: tumor size is a marker of proliferation, lateral metastasis is a marker of dissemination, and invasiveness is an indicator of maximum malignant potential, which becomes critical in the later stages of tumor evolution.

Keywords: thyroid carcinomas (papillary, poorly differentiated, anaplastic), risk of death, survival, mortality, prognostic factors.

Для цитування: Гуда ББ, Тимків АВ. Злоякісні пухлини щитоподібної залози різного рівня диференціювання: ризик смерті, летальність і прогноз. *Ендокринологія*. 2026;31(2):183-193. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.183.

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Тимків Андрій Васильович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0001-9209-6596.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури, написання статті; Тимків А.В. – збір та аналіз клінічних даних хворих, підготовка й оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «Низькодиференційований та анапластичний рак щитоподібної залози: молекулярно-генетичні та клініко-онкологічні аспекти, оптимізація хірургічного лікування та післяопераційного ведення пацієнтів» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0126U000831).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 20.04.2026 р.; перероблена 08.06.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

For citation: Guda BB, Tymkiv AV. Malignant thyroid tumors of various levels of differentiation: risk of death, mortality and prognosis. *Endokrynologia*. 2026;31(2):183-193. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.183.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovych, bguda@ukr.net; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Guda Bogdan Bogdanovych, Dr Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Tymkiv Andriy Vasylovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-9209-6596.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis, article writing; Tymkiv A.V. – collection and analysis of clinical data of patients, preparation and design of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work «Low-grade and anaplastic thyroid cancer: molecular genetic and clinical-oncological aspects, optimization of surgical treatment and postoperative management of patients» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0126U000831).

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received April 20, 2026; revised June 08, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.