

Вплив похилого віку як чинника ризику на ефективність лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози



І. В. Дейнеко¹, О. А. Товкай², Т. Ю. Юзвенко²

¹ КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» ДОР», Дніпро

² ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України», Київ

Злоякісні пухлини щитоподібної залози (ЗПЩЗ) — поширене захворювання, на яке припадає близько 3 % від усіх онкологічних захворювань людини [1, 2]. Прогноз при ЗПЩЗ та чинники, що впливають на ефективність лікування, із визначенням стратифікаційних систем для пацієнтів вивчають ще з 1960-х. Виявлено основні чинники, які погіршують прогноз лікування [3]. Одним із важливих чинників ризику є похилий вік пацієнтів [4]. Оpubліковано понад 30 прогностичних систем стратифікації ЗПЩЗ [5, 6]. У більшості цих систем увага приділена чиннику похилого віку, що погіршує прогноз щодо результатів лікування раку щитоподібної залози. Частіше відзначали чинники екстратиреоїдної поширеності пухлини та наявності віддалених метастазів [7].

У всіх стратифікаційних системах похилий вік розглядають із певного терміну або виділено градації за віком [8, 9]. У 1993 р. опублікована прогностична система MACIS Score, в якій поріг віку становив 40 років [10], тоді як у класифікаторах NTCTCS (1998) та MSKCC GAMES (1994) — 45 років із поправкою, що для деяких морфологічних типів раків він може становити 50 і 55 років [11, 12]. У сучасніших стратифікаційних системах поріг віку поступово зростає: у системі UAB&MDA [13] та японському класифікаторі CИH — 50 років [14]. Фінські автори з Університетської лікарні Оулу в 2004 р. пропонували всього дві групи

(низького та високого ризику), які містять лише два фактори, один з яких вік із порогом значущості 50 [15].

За офіційною класифікацією TNM AJCC 8-ї редакції (2017) поріг віку збільшено з 45 до 55 років. Однак навіть провідний класифікатор TNM прив'язаний до віку хворого, тобто пацієнти з однаковими чинниками, пухлинами високої диференціації T_{4b} та різницею в один рік, а саме 54 та 55 років, матимуть I та IVA стадію захворювання [16]. На нашу думку, різниця в один рік не може так суттєво впливати на стадію захворювання, особливо якщо рак онкоцитарний або низькодиференційований. Ці процеси розглядаються в стадіюванні TNM як високодиференційовані та при первинній пухлині T_{4b} матимуть дуже поганий прогноз, але аж ніяк не I стадію [17].

У січні 2024 р. в електронному вигляді анонсована дев'ята редакція класифікації TNM AJCC. Однак доступ до неї досі відсутній, оскільки її доопрацьовують. Тому міжнародні комітети з раку рекомендують використовувати 8-му редакцію. У 2021 р. автори із Шанхайського університету запропонували складну прогностичну модель стратифікації папілярного раку щитоподібної залози, яка містить 8 факторів з аналізом порогу віку 45 і 55 років. Установлено, що вік є суттєвим чинником прогнозу як з пороговим значенням 45 років, так і 55 років, але між цими пороговими значеннями не виявлено статистично значущої різниці [18].

Дейнеко Ілля В'ячеславович, к. мед. н., зав. центру ендокринної хірургії. E-mail: ilyadey@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3120-0983>; Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор ДНП «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; Юзвенко Тетяна Юрївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

У сучаснішій публікації китайських авторів [7] доведено, що саме молодий, а не похилий вік пацієнтів, погіршував ефективність лікування через збільшення рецидивів захворювання. Автори вважають, що певний поріг віку не може враховуватися як статистично значущий при побудові багатофакторної прогностичної моделі.

Отже, спостерігаються значні розбіжності в провідних світових класифікаторах та прогностичних системах щодо порогу похилого віку (від 40 до 55 років). На нашу думку, використовувати певний поріг віку в математичних прогностичних моделях не коректно, оскільки різниця в один або кілька років у пацієнтів, порівнянних за іншими чинниками ризику, не може суттєво вплинути на погіршення прогнозу лікування хворих.

Тому в проведеному нами дослідженні проаналізовано вік хворих за десятиріччями, а в прогностичній багатофакторній математичній моделі використано вік пацієнта, тобто фактор похилого віку є максимально варіативним та об'єктивним. Наші дослідження можуть відрізнятися від світових класифікаторів з огляду на соціальний стан та радіаційне опромінювання населення внаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС.

Мета роботи — вивчити вплив похилого віку як чинника, що погіршує прогноз лікування хворих зі злякисними пухлинами щитоподібної залози, та його значущість серед інших досліджених чинників ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Із 2004 до 2023 р. у центрі ендокринної хірургії Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова проліковано 2300 хворих на ЗПЩЗ, яких розподілили на групи за ступенем поширення первинної пухлини згідно з TNM класифікацією 8-ї редакції: 1959 пацієнтів із інтратиреоїдними первинними пухлинами (група T1—3a), 171 хворий із мінімальним екстратиреоїдним поширенням пухлини в капсулу залози та претиреоїдні м'язи (mETE) (група T_{3b}), 132 пацієнти з поширеними пухлинами та інвазією в органи та структури шиї (ETE) (група T_{4a}), 38 пацієнтів із занедбанними поширеними пухлинами в передхребтову фасцію, сонну артерію та середостіння (advanced, aETE) (група T_{4b}).

У всіх хворих застосовували стандартні методи дослідження та лікування за рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (ATA), Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES), а також Національної комплексної онкологічної мережі

(NCCN Guidelines). Проводили ультразвукове дослідження щитоподібної залози та органів і лімфатичних вузлів шиї за системою EU-THIRADS, пальпацію шиї, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) пухлин залози й лімфатичних вузлів шиї за системою BETHESDA, гормональні дослідження, визначення рівня йонізованого кальцію для заперечення карциноми при щитоподібних залоз, а також загальні та біохімічні аналізи крові, електрокардіограму, рентгенологічні дослідження органів грудної порожнини. Оцінювали загальний стан хворих, анамнез, хронічні захворювання з дообстеженням за потреби.

У випадках екстратиреоїдного поширення пухлини проводили спіральну комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію шиї та органів грудної порожнини, доплерографію, ангіографію магістральних судин шиї, середостіння, ендоскопічні дослідження дихальних шляхів і стравоходу. Останніми роками за потреби виконували молекулярно-генетичні дослідження цитологічного матеріалу з визначенням мутацій (BRAF, NRAS, KRAS, HRAS, 2RET/PTC, PAX8/PPARG).

Під час операції обов'язково проводили експресгістологічне дослідження видаленого матеріалу, після операції гістологічне дослідження, за потреби — імуногістохімічне дослідження з визначенням наявності пухлини в краях резекції та метастазів у лімфатичних вузлах. Особливу увагу приділяли визначенню гістологами наявності інвазії пухлини в капсулу залози та метастазів у лімфатичних вузлах видаленої клітковини при профілактичній дисекції шиї. Підтвердження наявності цих чинників під час операції розширювало тиреоїдектомію до видалення претиреоїдних м'язів і дисекції шиї до латеральної селективної або модифікованої.

Усі пацієнти були поділені на 3 підгрупи за ступенем морфологічної диференціації пухлин: підгрупа високої диференціації (папілярна (PTC) і фолікулярна (FTC) карцинома), середньої диференціації (медулярна (MTC), онкоцитарна (OCA) та плоскоклітинна (SCTC) карцинома) і низької диференціації (диференційована карцинома високого ступеня злякисності (DHGTC), низькодиференційована тиреоїдна карцинома (PDTC), анапластичний рак (ACA) та поодинокі випадки рідкісних агресивних пухлин низької диференціації).

Упродовж двох десятиліть дослідження ми отримали від гістологів різні морфологічні форми пухлин, які зіставили з останньою класифікацією тиреоїдних неоплазій BOO3 2022 р. [19, 20]. Ураховували агресивний перебіг і властивості низькодиференційованої

пухлини (DHGTC) та PDTC, які віднесені до низькодиференційованого раку.

Звертали увагу на папілярний і фолікулярний рак високої диференціації, низькодиференційований та анапластичний рак низької диференціації, медулярний, онкоцитарний і плоскоклітинний рак, диференційовані з певних клітин. З огляду на агресивний перебіг цих морфологічних типів захворювань, який на порядок вище, ніж у високодиференційованих карцином, їх віднесено до підгрупи пухлин середньої диференціації. Отже, формально це розподіл певних морфологічних форм ЗПЩЗ на неагресивні пухлини (PTC, FTC), пухлини середньої (MTC, OCA, SCTC) і високої (DHGTC, PDTC, ACA та рідкісні агресивні форми) агресивності відповідно до морфології та властивостей клініко-біологічної поведінки пухлин.

Таким чином, усім хворим проведена належна діагностика й комплексне лікування з радикальною хірургічною операцією, радіоїодотерапією та супресивним лікуванням при раках високої диференціації, ад'ювантними методами променевого або хіміопроменевого лікування пацієнтів з іншими морфологічними типами пухлин. Усім хворим здійснювали тривалий скринінг із фіксацією та лікуванням рецидивів при їхній появі й реєстрацію летальних наслідків. Найбільший період спостереження за пацієнтами становив 22 роки. Для статистичної вірогідності враховували перших 5 років від початку лікування, тобто показники 5-річної виживаності. Відповідно до онкологічних принципів цей період можна вважати достатнім.

Опрацювання даних і статистичний аналіз проведено з використанням пакетів програм LibreOffice та R v.4.2.1 [21, 22]. Кількісні показники представлені у вигляді медіани та 25-го і 75-го перцентилів (Me [25%; 75%]) або середнього арифметичного зі стандартним відхиленням. Порівняння кількісних показників між групами проводили за допомогою критерію Краскела — Волеса. Якісні дані представлені у вигляді абсолютної та відносної кількості. Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію χ Пірсона без поправки Йетса на безперервність.

У представленому дослідженні не було пропущених даних. Проводили аналіз виживаності для дослідження часу до настання події — смерті з побудовою кривих Каплана — Мейєра. Пацієнти, які вибули зі спостереження впродовж п'яти років з причин, не зв'язаних із захворюванням, на графіках Каплана — Мейєра були позначені знаком «+» і становили не більше ніж 7% у дослідженнях, що не впливало на медіану та середній час настання події.

В аналізі показників враховували фактичні події, тобто факт смерті від захворювання, без обліку вибулих пацієнтів. Порівняння кривих Каплана — Мейєра проводили за допомогою лог-ранк тесту. За умови настання події в понад 50% пацієнтів обчислювали медіану часу до настання події з 95% довірчим інтервалом (ДІ), в інших випадках — середньостатистичний час настання події.

Обчислювали 1-річну та 5-річну виживаність пацієнтів із 95% ДІ. Критичний рівень «р» при перевірці статистичних гіпотез 0,05 [22]. Окрім чинника похилого віку «A (Age)», аналізували фактор екстратиреоїдної поширеності первинної пухлини «T» із розділенням на ступені (T_{3b} , T_{4a} і T_{4b}) порівняно з інтратиреоїдними пухлинами T_{1-3a} , фактор морфологічної диференціації «D» із розділенням на середній і низький ступені порівняно з високим, фактор регіонарного метастазування «N» із розділенням на ступені N_{1a} і N_{1b} , та однофакторні предиктори, віддалене метастазування «M₁», появу рецидиву захворювання «R» та фактор чоловічої статі «S».

Для кожного предиктора визначали коефіцієнт регресії, відношення шансів (ВШ), 95% ДІ і рівень статистичної значущості (р). Для оцінки дискримінаційної здатності моделей проводили ROC (Receiver operating characteristics) аналіз з обчисленням площі під ROC-кривою (Area Under the Curve (AUC)) та 95% ДІ. Якщо площа під кривою становила 0,9—1,0, то якість моделі вважали відмінною, якщо 0,8—0,9, то дуже доброю, якщо 0,7—0,8, то доброю, якщо 0,6—0,7, то середньою, якщо 0,5—0,6, то незадовільною.

Усі потенційні фактори, для яких логістична регресійна модель була статистично значущою, були залучені в множинну логістичну регресійну модель разом з усіма предикторами. Для кожного предиктора в множинній регресійній моделі розраховували ВШ (95% ДІ). Також для множинної логістичної регресійної моделі розраховували AUC (95% ДІ) та порівнювали її з AUC для моделей з поодинокими предикторами методом DeLong [23—25].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Загалом проаналізовано 7 основних чинників ризику та, враховуючи багатофакторність деяких чинників, 11 предикторів із порівнянням клініко-морфологічних характеристик 2300 хворих [26—28], зокрема фактор похилого віку «A». Пацієнти були розділені на основні групи за ступенем поширеності первинної пухлини «T» (табл. 1).

Таблиця 1

Клініко-морфологічні характеристики та показники лікування хворих на злоякісні пухлини щитоподібної залози залежно від ступеня поширеності первинної пухлини

Параметр	Група T _{1-3a} (n = 1959)	Група T _{3b} (n = 171)	Група T _{4a} (n = 132)	Група T _{4b} (n = 38)	p
Вік, роки (Me [25%; 75%], M ± m)	48,4 [39,1; 55,0] 45,7 ± 11,4	58,0 [46,0; 66,5] 55,1 ± 14,9	56,5 [47,8; 65,0] 55,7 ± 12,7	64,0 [58,0; 66,0] 60,9 ± 9,7	< 0,05
Чоловіки	321 (16,4%)	43 (25,1%)	42 (31,8%)	17 (44,7%)	< 0,01
Жінки	1638 (83,6%)	128 (74,9%)	90 (68,2%)	21 (55,3%)	
Чоловіки : жінки	1 : 5,1	1 : 3	1 : 2,1	1 : 1,2	–
Диференціація					
Висока	1657 (84,6%)	123 (71,9%)	77 (58,3%)	14 (36,8%)	< 0,01
Середня	92 (4,7%)	18 (10,5%)	23 (17,4%)	4 (10,5%)	> 0,05
Низька	210 (10,7%)	30 (17,5%)	32 (24,2%)	20 (52,6%)	< 0,01
N ₀	1185 (60,5%)	49 (28,7%)	31 (23,5%)	2 (5,3%)	< 0,01
N _{1a}	598 (30,5%)	59 (34,5%)	40 (30,3%)	7 (18,4%)	> 0,05
N _{1b}	176 (9,0%)	63 (36,8%)	61 (46,2%)	29 (76,3%)	< 0,01
N _{1a-b}	774 (39,5%)	122 (71,3%)	101 (76,5%)	36 (94,7%)	< 0,01
M ₀	1932 (98,6%)	167 (97,7%)	125 (94,7%)	24 (63,2%)	< 0,01
M ₁	27 (1,4%)	4 (2,3%)	7 (5,3%)	14 (36,8%)	
Рецидив					
Ні	1794 (91,6%)	123 (71,9%)	81 (61,4%)	10 (26,3%)	< 0,01
Так	165 (8,4%)	48 (28,1%)	51 (38,6%)	28 (73,7%)	
Смерть					
Ні	1867 (95,3%)	140 (81,9%)	94 (71,2%)	11 (28,9%)	< 0,01
Так	92 (4,7%)	31 (18,1%)	38 (28,8%)	27 (71,1%)	
1-річна виживаність, % (95% ДІ)	98 (97—100)	93 (89—97)	90 (85—95)	45 (31—64)	–
5-річна виживаність, % (95% ДІ)	95 (93—97)	82 (76—88)	71 (63—79)	29 (18—48)	–

При аналізі показників виявлено, що зі збільшенням ступені поширеності первинної пухлини вірогідно збільшувався середній вік хворих. Пацієнти з екстратиреоїдною поширеністю пухлини mETE T_{3b} та ETE T_{4a} порівняно з інтратиреоїдними пухлинами T_{1-3a} характеризувалися статистично значуще старшим віком (p = 0,04), але між групами T_{3b} і T_{4a} різниці за віком не було. В осіб групи з найтяжчим перебігом T_{4b} середній вік був ще більшим. Також серед учасників дослідження зі збільшенням ступеня поширеності пухлини вірогідно збільшувалася частка чоловіків, знижувалася морфологічна диференціація пухлин, збільшувалася частота виявлення регіонарних метастазів за рахунок латеральних N_{1b} та віддалених метастазів, збільшувався відсоток випадків рецидивів і смертей.

Для визначення значущості фактора «А» (похилий вік пацієнта) хворих розділили на вікові підгрупи

по 10 років та проаналізували показники 5-річної виживаності (табл. 2). В основній математичній моделі враховували конкретний вік пацієнта, що зроблено нами вперше.

З огляду на велику кількість хворих у групі T_{1-3a} (1959), зробили рандомізовану вибірку по 10 хворих за рік з 2004 до 2023 р. Таким чином, для аналізу віку в групі T_{1-3a} випадково було відібрано 200 пацієнтів. Час настання смерті не вивчали, але фіксували факт смерті впродовж п'яти років. Тому в цій групі враховували лише показник 5-річної виживаності, що достатньо для аналізу вікового фактора та порівняння з іншими групами T.

Пік захворюваності для групи інтратиреоїдних пухлин T_{1-3a} припадав на 50—59 років (54 хворих), для групи пухлин mETE T_{3b} він був вищим — 60—69 років (у цьому діапазоні було 50 хворих). У групі поширених пухлин ETE T_{4a} більша кількість

Таблиця 2

Показники 5-річної виживаності у вікових підгрупах залежно від ступеня поширеності первинної пухлини T

Вік, роки	T _{1-3a} (n = 200)	T _{3b} (n = 171)	T _{4a} (n = 132)	T _{4b} (n = 38)
18—29	100,0 (98,2—100,0)	81,8 (61,9—100,0)	–	–
30—39	100,0 (97,3—100,0)	88,2 (74,2—100,0)	81,0 (65,8—99,6)	100,0 (100,0—100,0)
40—49	98,0 (93,3—100,0)	90,0 (83,8—100,0)	52,9 (33,8—82,9)	75,0 (42,6—100,0)
50—59	94,4 (84,2—100,0)	73,5 (59,5—89,8)	77,5 (64,3—91,3)	27,3 (10,4—71,6)
60—69	91,7 (80,5—100,0)	84,0 (76,7—96,1)	67,6 (54,0—84,5)	23,5 (9,9—55,4)
≥ 70	87,5 (75,5—99,8)	69,0 (54,0—88,0)	64,7 (50,6—95,9)	0,0 (0,0—0,0)

Примітка. Дані наведено як частка пацієнтів та 95 % ДІ.

хворих була в діапазоні 50—69 років (40 хворих у підгрупі 50—59 років та 37 у підгрупі 60—69 років). У групі занедбаних пухлин aETE T_{4b} пік захворюваності припадав на діапазон 60—69 років (17 із 38 пацієнтів). Цікаво, що в групах поширених пухлин T_{4a} та T_{4b} не було пацієнтів віком до 29 років (рис. 1). Наймолодший вік пацієнта в групі T_{4a} — 30 років, у групі T_{4b} — 34 роки (один пацієнт). Найбільша частка пацієнтів віком до 29 років зареєстрована в групі інтратиреоїдних пухлин T_{1-3a} (21 пацієнт, 10,5 %).

Таким чином, зі збільшенням поширеності первинної пухлини T збільшувався середній вік хворих.

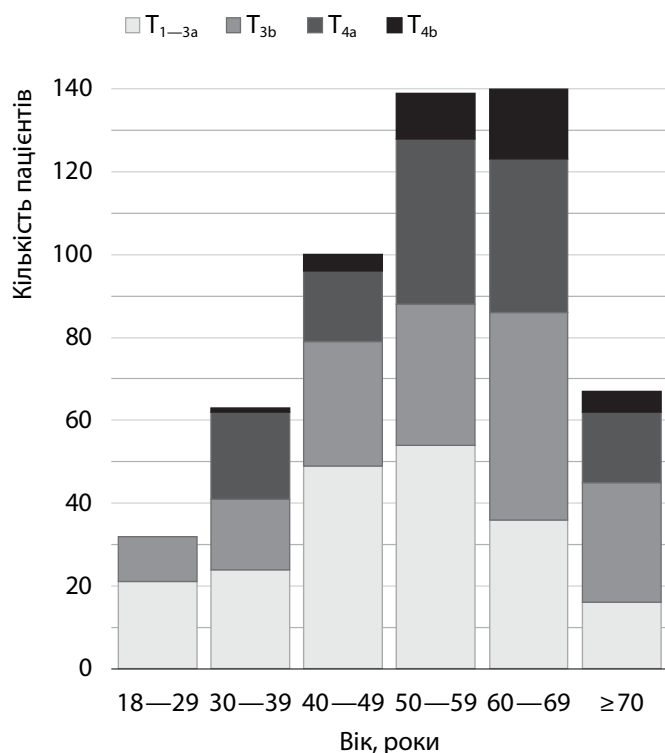


Рис. 1. Розподіл хворих за віковими підгрупами в групах T

Нами проаналізовано показники виживаності у вікових підгрупах за ступенем поширеності первинної пухлини T.

У групі T_{1-3a} з інтратиреоїдними первинними пухлинами без поширення за межі щитоподібної залози, враховуючи велику кількість хворих і відсутність даних про час настання смерті, графік Каплана—Мейєра не будували, вивчали лише 5-річну виживаність. Цього було достатньо для статистичного аналізу виживаності хворих залежно від віку. Зі збільшенням віку пацієнтів поступово погіршувалися показники виживаності (p = 0,23). До 39 років не було випадків летальності, у віковій підгрупі 40—49 один пацієнт (2,0 %) помер із пухлиною низької диференціації, у підгрупах 50—59 та 60—69 років — по 3 пацієнти (відповідно 5,6 та 8,3 %). У групі осіб віком ≥ 70 років — 2 (12,5 %).

Також проаналізували випадки летальності у вікових підгрупах за ступенем диференціації пухлин. У групі T_{1-3a} із середніми та низькими диференціаціями пухлин померла незначна кількість хворих (по 8), загалом 16 хворих із 200 (табл. 3).

Із 184 пацієнтів із пухлинами високої диференціації померло 3 (1,6 %) віком 57, 66 та 69 років, різниця за віковими підгрупами статистично не значуща (p = 0,18). Із 8 хворих із пухлинами середньої диференціації померло 2 (25,0 %) віком 55 та 73 років. Вірогідність різниці не обчислювали через незначну кількість хворих. Із 8 хворих із пухлинами низької диференціації померло 4 (50 %) у 4 вікових підгрупах з 40 до ≥ 70 років (p = 0,99). Суттєвої залежності від ступеня морфологічної диференціації в усіх вікових підгрупах не виявлено.

Таким чином, у групі інтратиреоїдних пухлин T_{1-3a} статистично значущої різниці за 5-річною виживаністю залежно від віку хворих не виявлено, але

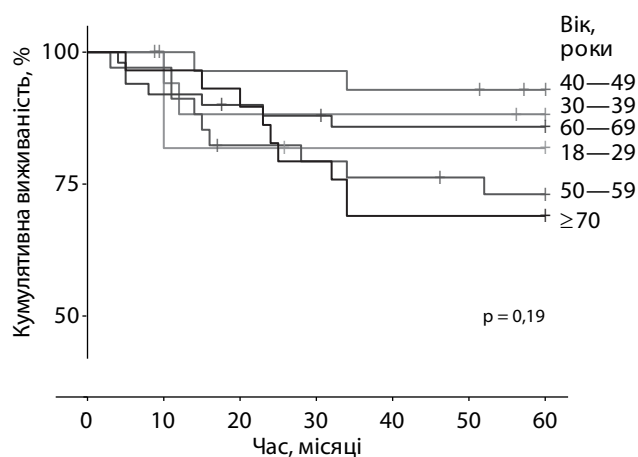
відзначили чітку тенденцію до погіршення виживаності зі збільшенням віку хворих (від 100 % у підгрупах до 40 років до 87,5 % у підгрупі хворих ≥ 70 років).

У групі більш поширених пухлин із проростанням у претиреоїдні м'язи mETE T_{3b} (171 хворий) показники виживаності були приблизно однакові — від 80 до 90 % у всіх вікових підгрупах, окрім підгрупи 50—59 років (73,5 %) та підгрупи ≥ 70 років, в якій показник був найгіршим (69,0 %).

Найкращий показник виживаності (90,0 %) зареєстрували в підгрупі 40—49 років, тоді як у підгрупі 18—29 років цей показник становив 81,8 %, а в підгрупі 30—39 років — 88,2 %. У хворих вікової підгрупи 60—69 років виживаність переважала показник пацієнтів підгрупи 50—59 років (84,0 і 73,5 %). Таким чином, прямої кореляції погіршення виживаності зі збільшенням віку хворих у групі T_{3b} не виявлено. Вірогідної різниці за показниками виживаності між віковими підгрупами не встановлено ($p = 0,19$). У всіх вікових підгрупах понад 50 % пацієнтів прожили довше 60 міс, тому медіану не обчислювали (рис. 2). Не виявлено статистично значущих відмінностей між кривими виживаності Каплана—Мейєра залежно від віку, але гіршою виживаність була в підгрупі 50—59 років та ≥ 70 років.

Проаналізували випадки летальності в групі T_{3b} за віковими підгрупами та ступенем диференціації пухлин (високий, середній і низький). У цій групі кількість хворих із середніми та низькими диференціаціями пухлин була більшою, а саме 18 хворих зі 171 із середньою диференціацією та 30 із низькою (табл. 4).

Зі 123 пацієнтів із пухлинами високої диференціації померло 11 (8,9%), наймолодшому хворому було 47 років, 6 — ≥ 70 років. У цій віковій підгрупі



Вік, роки	Кількість пацієнтів у дослідженні						
	0	10	20	30	40	50	60
18—29	11	11	9	8	8	8	8
30—39	17	17	15	15	15	15	14
40—49	30	28	27	27	26	26	24
50—59	34	33	27	26	25	24	23
60—69	50	46	44	43	41	41	41
≥ 70	29	28	27	23	20	20	20
	0	10	20	30	40	50	60

Рис. 2. Криві Каплана—Мейєра виживаності пацієнтів групи T_{3b} залежно від віку

показник летальності становив 26,1 %, тому різниця з усіма молодшими підгрупами, навіть з підгрупою 60—69 років, була статистично значущою ($p = 0,05$). Показники летальності мало відрізнялись в усіх інших вікових підгрупах. Із 18 хворих із пухлинами середньої диференціації померло 6 (33,3%), розподіл по вікових підгрупах був нерівномірним без

Таблиця 3

Показники летальності в групі T_{1-3a} залежно від віку та ступеня морфологічної диференціації пухлини протягом 5 років спостереження

Вік, роки	Ступінь диференціації пухлини		
	Високий	Середній	Низький
18—29	0	0	–
30—39	0	0	–
40—49	0	0	1 (50,0 %)
50—59	1 (2,0 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)
60—69	2 (6,1 %)	0	1 (50,0 %)
≥ 70	0	1 (100,0 %)	1 (50,0 %)
p	0,18	–	0,99

Таблиця 4

Показники летальності в групі T_{3b} залежно від віку та ступеня морфологічної диференціації пухлини протягом 5 років спостереження

Вік, роки	Ступінь диференціації пухлини			p
	Високий	Середній	Низький	
18—29	0	1 (25,0 %)	1 (100,0 %)	0,05
30—39	0	0	2 (50,0 %)	0,03
40—49	2 (7,4 %)	–	0	0,63
50—59	1 (4,2 %)	3 (75,0 %)	5 (83,3 %)	< 0,01
60—69	2 (6,2 %)	1 (20,0 %)	4 (30,8 %)	0,09
≥ 70	6 (26,1 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0,36
p	0,05	0,33	0,12	

прямої кореляції зі збільшенням віку, пік летальності припадав на підгрупу 50—59 років, але різниця статистично не значуща ($p = 0,33$).

Аналогічна ситуація спостерігалася в 30 хворих із пухлинами низької диференціації. Померло 14 (46,7 %) пацієнтів. Закономірності в розподілу хворих по вікових підгрупах не виявлено. Пік летальності припадав на підгрупу 50—59 років, різниця статистично не значуща ($p = 0,12$). Виявлено, що зі зниженням ступеня морфологічної диференціації в усіх вікових підгрупах погіршувалися показники летальності, окрім підгрупи ≥ 70 років, де виживаність була низькою, і у хворих із пухлинами високої диференціації ($p = 0,36$).

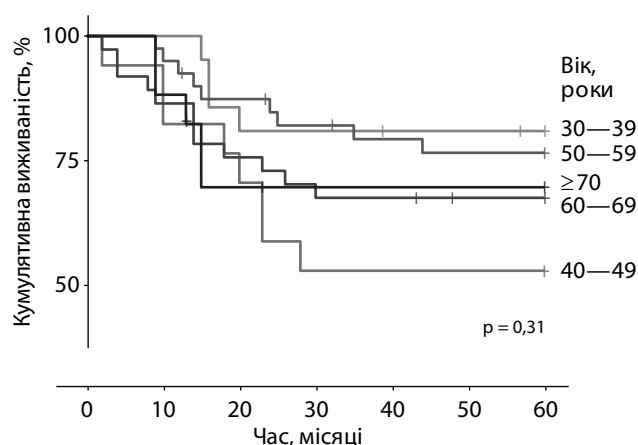
Таким чином, у групі T_{3b} виявлена суттєва значуща різниця за 5-річною виживаністю залежно від віку лише у хворих із пухлинами високої диференціації з порогом віку ≥ 70 років. Саме в цих хворих такий фактор, як вік, слід вважати таким, що вірогідно впливає на погіршення прогнозу лікування. У пацієнтів із пухлинами середньої та низької диференціації похилий вік суттєво не впливав на прогноз лікування, а пік летальності припадав на діапазон 50—59 років.

У групі поширених пухлин з інвазією в органи та структури шії ЕТЕ T_{4a} (132 хворих) показники виживаності були приблизно однакові (від 65 до 81 %) у всіх вікових підгрупах, окрім підгрупи 40—49 років, де виживаність була гіршою (52,9%). Цікаво, що наймолодшому пацієнту було 30 років, тобто осіб у підгрупі 18—29 років не було. Вірогідної різниці за показниками виживаності між віковими підгрупами не виявлено ($p = 0,31$). У всіх підгрупах понад 50 % пацієнтів пережили 60 міс спостереження (рис. 3).

Не виявлено статистично значущих відмінностей між кривими виживаності Каплана—Мейєра залежності від віку, але гіршою виживаність була у вікових підгрупах 60—69, ≥ 70 та особливо 40—49 років, що свідчить про відсутність впливу похилого віку на прогноз захворювання в групі поширених пухлин T_{4a} . Виживаність була найкращою в наймолодшій підгрупі (30—39 років), враховуючи, що молодше 30 років пацієнтів у групі T_{4a} не було.

Проаналізували також випадки летальності в групі T_{4a} по вікових підгрупах та за ступенем диференціації пухлин (табл. 5). Кількість хворих із середніми та низькими диференціаціями пухлин була більшою, ніж у попередній групі, — 23 хворих зі 132 пацієнтів із середньою та 32 із низькою диференціацією.

Серед 77 пацієнтів із пухлинами високої диференціації померло 7 (9,1 %), наймолодшому хворому



Вік, роки	Кількість пацієнтів у дослідженні						
	0	10	20	30	40	50	60
30—39	21	21	18	17	16	16	15
40—49	17	16	13	9	9	9	9
50—59	40	39	34	31	29	28	28
60—69	37	32	28	26	25	23	23
≥ 70	17	15	11	10	10	10	10
	0	10	20	30	40	50	60

Час, місяці

Рис. 3. Криві Каплана—Мейєра виживаності пацієнтів групи T_{4a} залежно від віку

було 42 роки, вік решти померлих — 50—65 років, різниця між підгрупами статистично не значуща ($p = 0,21$). Із 23 хворих із пухлинами середньої диференціації померло 12 (52,2 %), розподіл по вікових підгрупах був рівномірним, але пік летальності припав на підгрупи 30—39 та 40—49 років за рахунок медулярних форм раку, захворюваність на який була більшою у хворих середнього віку, статистична

Таблиця 5
Показники летальності в групі T_{4a} залежно від віку та ступеня морфологічної диференціації пухлини протягом 5 років спостереження

Вік, роки	Ступінь диференціації пухлини			p
	Високий	Середній	Низький	
18—29	—	—	—	—
30—39	0	3 (75,0 %)	1 (33,3 %)	< 0,01
40—49	1 (12,5 %)	4 (80,0 %)	3 (75,0 %)	0,03
50—59	2 (7,4 %)	2 (40,0 %)	5 (62,5 %)	< 0,01
60—69	4 (21,1 %)	1 (16,7 %)	7 (58,3 %)	0,06
≥ 70	0	2 (66,7 %)	3 (60,0 %)	0,02
p	0,21	0,20	0,86	

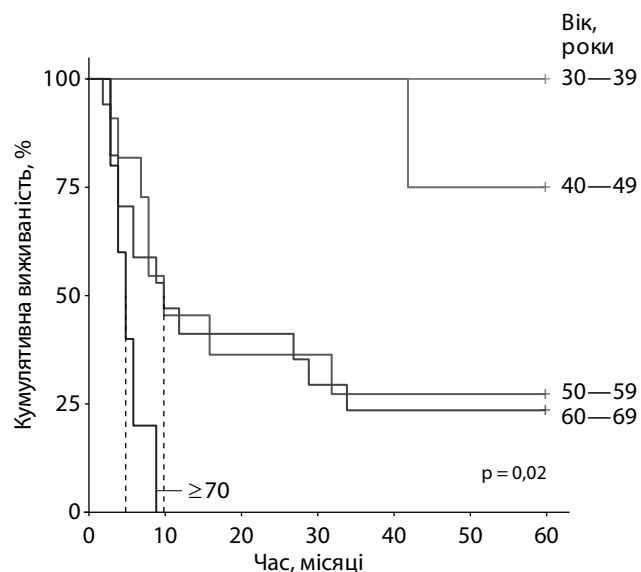
різниця статистично не значуща ($p = 0,20$). Із 32 хворих із пухлинами низької диференціації померло 19 (59,4%). Закономірності в розподілі хворих по вікових підгрупах не виявлено, пік летальності припав на підгрупу 40—49, різниця статистично не значуща ($p = 0,86$).

Виявлено, що розподіл при усіх ступенях диференціацій по вікових підгрупах був нерівномірним без прямої кореляції зі збільшенням віку. Зі зниженням ступеня морфологічної диференціації в усіх вікових підгрупах погіршувалися показники летальності, окрім підгрупи 60—69, де виживаність була поганою, і хворих із пухлинами високої диференціації ($p = 0,06$).

Таким чином, у групі T_{4a} значущої різниці за 5-річною виживаністю залежно від віку у хворих із пухлинами всіх диференціацій не виявлено. Саме у хворих цієї групи такий фактор, як похилий вік, не можна вважати таким, що вірогідно впливає на погіршення прогнозу лікування.

У групі занедбаних пухлин із масивними комбінованими інвазіями в органи та структури шиї та середостіння аЕТЕ T_{4b} (38 хворих) показники виживаності різко відрізнялися й поступово погіршувались від 100 до 0% із молодшої до вікової підгрупи ≥ 70 років. Наймолодшому пацієнту було 34 роки, а пацієнтів у підгрупі 18—29 років не було. Виявлено пряму кореляцію погіршення виживаності зі збільшенням віку пацієнтів та статистично значущу різницю за виживаністю між віковими підгрупами ($p = 0,02$). Виживаність різко погіршувалась у хворих віком ≥ 50 років. У підгрупах 30—39 та 40—49 років понад 50% пацієнтів пережили 60 міс спостереження, показники виживаності становили 100,0 та 75,0% відповідно. В інших підгрупах летальність перевищувала 50%, а медіани виживаності становили для пацієнтів віком 50—59 і 60—69 років 10 міс. Загалом виживаність різко погіршилась у хворих віком понад 50 років та була майже однаковою в підгрупах 50—59 та 60—69 років (відповідно 27,3 і 23,5%). Для пацієнтів віком ≥ 70 років медіана виживаності становила < 5 міс (рис. 4).

Виявлено статистично значущі відмінності між кривими виживаності Каплана—Мейєра залежно від віку. Для пацієнтів старшого віку була характерна більша крутизна кривих Каплана—Мейєра, що свідчить про наявність впливу такого фактора, як похилий вік, із порогом значущості 50 років на прогноз захворювання в групі поширених пухлин T_{4b} . Виживаність була найкращою в наймолодшій підгрупі (30—39) — 100%, вона різко погіршувалась з 50 років, а усі хворі



Вік, роки	Кількість пацієнтів у дослідженні						
	0	10	20	30	40	50	60
30—39	1	1	1	1	1	1	1
40—49	4	4	4	4	4	3	3
50—59	11	6	4	4	3	3	3
60—69	17	9	7	5	4	4	4
≥ 70	5	0	0	0	0	0	0

Рис. 4. Криві Каплана—Мейєра для виживаності пацієнтів групи T_{4b} залежно від віку

віком ≥ 70 років померли впродовж 10 міс, тому показник виживаності становив 0%.

Проаналізовано випадки летальності в групі із занедбаними пухлинами аЕТЕ T_{4b} по вікових підгрупах та за ступенем диференціації пухлин (табл. 6). У цій групі

Таблиця 6
Показники летальності в групі T_{4b} залежно від віку та ступеня морфологічної диференціації пухлини протягом 5 років спостереження

Вік, роки	Ступінь диференціації пухлини			p
	Високий	Середній	Низький	
18—29	–	–	–	–
30—39	0	–	–	–
40—49	1 (33,3%)	–	0	0,50
50—59	3 (60,0%)	3 (100,0%)	2 (66,7%)	0,45
60—69	3 (60,0%)	0	10 (90,9%)	0,07
≥ 70	–	–	5 (100,0%)	–
p	0,05	0,05	0,05	

кількість хворих із середньою диференціацією пухлин становила 4, із низькою диференціацією — 38.

Серед 14 пацієнтів з пухлинами високої диференціації померло 7 (50,0%), наймолодшому хворому було 51 рік, а решті померлих — 58—64 роки, різниця за виживаністю між підгрупами ≥ 50 років (60,0%) та 30—39 років (0%) була статистично значущою ($p=0,05$). У підгрупі 40—49 років показник виживаності був кращим, ніж у хворих віком ≥ 50 років (33,3%). На нашу думку, за наявності більшого числа спостережень можлива вірогідна різниця між цими віковими підгрупами.

Із 4 хворих із пухлинами середньої диференціації померло 3 (75,0%). Усі хворі належали до підгрупи 50—59 років, тому через відсутність молодих пацієнтів статистична різниця була значущою ($p=0,05$). Із 20 хворих із пухлинами низької диференціації вижило 3 (15,0%). Виявлена пряма кореляція: зі збільшенням віку хворих погіршувалися показники летальності: у підгрупі 40—49 років — 0%, у підгрупі 50—59 років — 66,7%. Наймолодшому пацієнту, який помер, було 54 роки. Пік летальності припадав на підгрупи 60—69 років (90,9%) та ≥ 70 років (100,0%). Значущий поріг віку становив 50 років, різниця була статистично значущою ($p=0,05$).

У групі T_{4b} виявлена статистично вірогідна різниця за 5-річною виживаністю залежно від віку у хворих із пухлинами всіх диференціацій. Саме у хворих цієї групи незалежно від диференціації пухлини такий фактор, як похилий вік з порогом значущості 50 років, слід вважати таким, що вірогідно впливає на погіршення прогнозу лікування. Це пов'язано

з великими травматичними операціями, які проводили при занедбаних пухлинах у хворих похилого віку із великою кількістю супутніх хронічних захворювань. Для кращої наочності побудовано графіки 5-річної виживаності по групах T і вікових підгрупах, де чітко видно погіршення показників виживаності з кожною наступною віковою підгрупою, тобто велику потужність фактора похилого віку для пацієнтів із поширеними пухлинами T_{4b} (рис. 5).

Також визначали значущість основних семи факторів, а враховуючи багатоступеневість деяких факторів, 11 предикторів, для порівняння з дослідженим фактором похилого віку. З використанням універсальної логістичної регресійної моделі встановлена висока статистична значущість здатності прогнозувати виживаність пацієнтів упродовж 5 років спостереження. Факторами, що мали найсильніший прогностичний вплив, були найпоширеніший ступінь пухлини аЕТЕ T_{4b} (ВШ 49,81; 95% ДІ 24,59—107,71), наявність віддаленого метастазування $M1$ (ВШ 11,84; 95% ДІ 6,72—20,88) і ступінь поширення пухлини ЕТЕ T_{4a} (ВШ 8,20; 95% ДІ 5,29—12,56). Дискримінаційна здатність за показником AUC для моделей із віком, низьким ступенем морфологічної диференціації, метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли (за рівнем N_{1b}), рецидивом, T_{4a} та T_{4b} була середньою, для решти предикторів — незадовільною.

За даними множинної логістичної регресійної моделі, усі потенційні предиктори, окрім T_{3b} і метастазування в регіонарні лімфатичні вузли (N_{1a-b}), мали статистично значущу здатність щодо прогнозування виживання пацієнтів упродовж 5 років спостереження (табл. 7). Факторами, що мали найсильніший прогностичний вплив, були ступінь поширення пухлини T_{4b} (ВШ 11,08; 95% ДІ 4,48—27,37), наявність рецидиву в анамнезі (ВШ 5,60; 95% ДІ 3,79—8,29) та віддаленого метастазування (ВШ 4,96; 95% ДІ 2,29—10,72).

AUC для множинної логістичної регресійної моделі становила 0,80 (95% ДІ 0,76—0,84), тобто на межі доброї та дуже доброї дискримінаційної здатності. Порівняння AUC множинної логістичної регресійної моделі з усіма універсальними моделями виявило статистично значущу відмінність ($p < 0,01$).

На підставі даних множинної логістичної регресійної моделі створено рівняння для оцінки прогнозу виживання пацієнтів з урахуванням досліджених чинників, а також усіх ступенів багатоступеневих факторів (предикторів) із розрахунком імовірності події, а саме смерті пацієнта «Р».

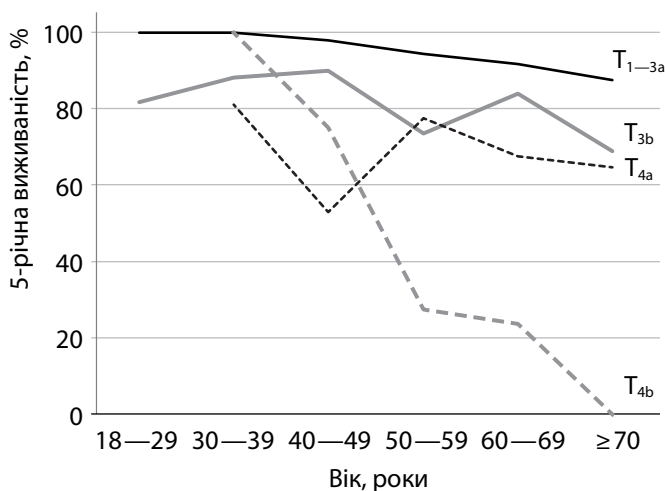


Рис. 5. Графіки 5-річної виживаності хворих у вікових підгрупах у групах T

Таблиця 7

Прогнозування 5-річного виживання пацієнтів у дослідженні на підставі множинної логістичної регресійної моделі та ROC-аналізу з урахуванням усіх предикторів багатоступеневих чинників

Предиктор (фактор)	Коефіцієнт регресії	ВШ (95 % ДІ)	p
Інтерсепт	-5,22	-	< 0,01
Вік (1 рік)	0,03	1,03 (1,01—1,05)	< 0,01
Середнє диференціювання (порівняно з високим)	0,80	2,22 (1,26—3,92)	0,01
Низьке диференціювання (порівняно з високим)	1,03	2,79 (1,83—4,26)	< 0,01
Віддалені метастази, M ₁ (так/ні)	1,60	4,96 (2,29—10,72)	< 0,01
Регіонарні метастази, N _{1a} (так/ні)	0,02	1,02 (0,66—1,57)	0,94
Регіонарні метастази, N _{1b} (так/ні)	0,45	1,57 (0,96—2,56)	0,07
Рецидив, R ₁ (так/ні)	1,72	5,60 (3,79—8,29)	< 0,01
Чоловіча стать (так/ні)	0,70	2,01 (1,36—2,96)	< 0,01
Стадія T _{3b} (порівняно з T _{1-3a})	0,46	1,58 (0,90—2,79)	0,11
Стадія T _{4a} (порівняно з T _{1-3a})	0,82	2,28 (1,30—4,00)	< 0,01
Стадія T _{4b} (порівняно з T _{1-3a})	2,40	11,08 (4,48—27,37)	< 0,01

$$P = 100\% / (1 + e^{[-5,22 - 2,40^a - 1,72^b - 1,60^c - 1,03^d - 0,82^e - 0,80^f - 0,70^g - 0,46^h - 0,45^i - 0,02^j - 0,03 \cdot \text{Вік}^k]})$$

де:

P — імовірність смерті;

^a відняти, якщо стадія T_{4b};

^b відняти, якщо настав рецидив;

^c відняти, якщо є віддалене метастазування;

^d відняти, якщо ступінь диференціації пухлини низький;

^e відняти, якщо стадія T_{4a};

^f відняти, якщо ступінь диференціації пухлини середній;

^g відняти, якщо пацієнт чоловічої статі;

^h відняти, якщо стадія T_{3b};

ⁱ відняти, якщо є N_{1b};

^j відняти, якщо є N_{1a};

^k зазначається в роках.

Таким чином, отримали об'єктивні показники значущості не лише для кожного чинника, а й для кожного ступеня багатоступеневих факторів (коефіцієнт регресії). Що більший показник, то вагоміший і потужніший фактор. Завдяки цьому створено формулу значущості, де з 11 предикторів найпотужнішими факторами виявилися тяжкий ступінь поширеності первинної пухлини аЕТЕ T_{4b}, поява рецидиву захворювання, наявність віддалених метастазів і низька диференціація пухлини, менш потужними — поширеність пухлини ЕТЕ T_{4a}, середня морфологічна диференціація та чоловіча стать. До слабких чинників віднесені мінімальна екстратиреоїдна поширеність пухлини mЕТЕ T_{3b}, регіонарне метастазування, навіть у латеральні

відділи шиї N_{1b}, і похилий вік. Зауважимо, що 0,03 — це коефіцієнт для різниці в один рік пацієнтів (табл. 8).

Також створено математичну формулу з урахуванням кожного наявного фактора або його ступеня у випадках багатоступеневих факторів. За їхньої наявності їх наводять у рівнянні з розрахунком імовірності події, тобто ймовірності смерті пацієнта. Таким чином можна розрахувати імовірність виживання для конкретного пацієнта певного віку та статі з урахуванням ступеня поширеності первинної

Таблиця 8

Значущість чинників ризику з урахуванням усіх ступенів (предикторів) багатоступеневих чинників

Чинник	Коефіцієнт регресії
T _{4b}	2,40
R ₁	1,72
M1	1,60
Низька диференціація	1,03
T _{4a}	0,82
Середня диференціація	0,80
Чоловіча стать	0,70
T _{3b}	0,46
N _{1b}	0,45
Вік	0,03
N _{1a}	0,02

пухлини, ступеня морфологічної диференціації пухлини та наявності інших факторів на час початку лікування та з настанням рецидиву в період спостереження віднести хворого до певної групи ризику.

Коефіцієнт регресії для дослідженого фактора «А» становив усього 0,03, але це коефіцієнт різниці в один рік для хворих, однакових за іншими факторами, тобто при різниці 10 років цей коефіцієнт становитиме 0,3, а при різниці 30 років — 0,9. Це перебільшує такі вагомні предиктори, як екстратиреоїдна інвазія T_{4a} і середня морфологічна диференціація пухлини. Наприклад, якщо поррахувати виживаність для однакових пацієнтів без додаткових погіршувальних факторів, жінок із папілярним раком (висока диференціація) $T_{1b}N_0M_0$ із безрецидивним спостереженням упродовж 5 років, то для пацієнтки віком 70 років виживаність становитиме 95,7 %, для жінки віком 50 років — 97,6 %, для жінки віком 30 років — 98,6 %. Таким чином, на відміну від провідних світових класифікаторів і прогностичних систем ми не прив'язуємося до градації межі похилого віку 45 або 55 років, а використовуємо конкретний вік пацієнта для розрахунку ймовірності смерті та його 5-річної виживання в нашій прогностичній моделі.

Ми розуміємо, що запропонована математична модель розрахунку ймовірності смерті та виживання має дуже складне рівняння, яке навіть з калькулятором складно поррахувати, тому ми зробили файл Microsoft Excel, в якому у стовбчик «С» вносимо у певному рядку вік хворого, та одиницю навпроти певних рядків усіх погіршувальних факторів (предикторів), які є у конкретного пацієнта, випадок якого ми рахуємо. Файл Microsoft Excel з даною формулою можливо завантажити на сайті центра ендокринної хірургії лікарні Мечникова за посиланням <https://endosurg.dp.ua/book.html>.

ВИСНОВКИ

Фактор похилого віку погіршує прогноз лікування злоскісних пухлин щитоподібної залози за рахунок вірогідного зниження показника 5-річної виживаності у хворих із пухлинами усіх морфологічних диференціацій віком понад 50 років групи aETE T_{4b} та хворих із пухлинами високої диференціації віком понад 70 років групи mETE T_{3b} . Це пов'язано з травматичнішими операціями при поширених пухлинах у хворих похилого віку з множинною коморбідною патологією. Також спостерігається чітка тенденція погіршення показників виживаності зі збільшенням віку пацієнтів у групі інтратиреоїдних пухлин T_{1-3a} .

На нашу думку, використовувати певний поріг похилого віку для прогнозування ефективності лікування хворих зі злоскісними пухлинами щитоподібної залози, як у провідних світових класифікаторах і прогностичних системах, некоректно. У нашій прогностичній математичній моделі використовується безпосередній вік пацієнта, тому фактор похилого віку максимально варіативний та об'єктивний.

Очевидно, за значущістю різниця в один рік із коефіцієнтом 0,03 між однаковими хворими не має жодного значення, але різниця 20 років із коефіцієнтом значущості 0,6 перебільшує значущість, наприклад, таких факторів, як мінімальне екстратиреоїдне поширення пухлини T_{3b} або регіонарне метастазування в латеральні лімфатичні вузли ший N_{1b} . Тому фактор похилого віку ми вважаємо суттєвим, особливо якщо порівнювати прогноз щодо виживання в пацієнтів із різницею за віком ≥ 20 років, наприклад, 50 та 70 або 20 і 40 років.

Таким чином, фактором, який вірогідно впливає на погіршення прогнозу виживання хворих, не може бути певний похилий вік. Саме різниця віку ≥ 20 років у хворих, однакових за іншими предикторами, суттєво впливає на виживаність пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. А. Товкай; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — І. В. Дейнеко; редагування — О. А. Товкай, Т. Ю. Юзвенко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lyu Z, Zhang Y, Sheng C, Huang Y, Zhang Q, Chen K. Global burden of thyroid cancer in 2022: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Chin Med J (Engl)*. 2024 Nov 5;137(21):2567-2576. doi: 10.1097/CM9.0000000000003284. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39261986; PMCID: PMC11557048.
2. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Jul 1;31(7):1284-1297. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1440. PMID: 35775227; PMCID: PMC9473679.
3. Forma A, Kłodnicka K, Pająk W, Flieger J, Teresińska B, Januszewski J, Baj J. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025 May 28;26(11):5173. doi: 10.3390/ijms26115173. PMID: 40507982; PMCID: PMC12155147.
4. Moleti M, Aversa T, Crisafulli S, Trifirò G, Corica D, Pepe G, Cannavò L, et al. Global incidence and prevalence of differentiated thyroid cancer in childhood: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Sep 19;14:1270518. doi: 10.3389/fendo.2023.1270518. PMID: 37795368; PMCID: PMC10546309.

5. Li M, Dal Maso L, Pizzato M, Vaccarella S. Evolving epidemiological patterns of thyroid cancer and estimates of overdiagnosis in 2013–17 in 63 countries worldwide: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Nov;12(11):824–836. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00223-7. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39389067.
6. Shen K, Xiao S, Wu X, Zhang G. Preoperative prognostic risk stratification model for papillary thyroid carcinoma based on clinical and ultrasound characteristics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 7;13:1025739. doi: 10.3389/fendo.2022.1025739. PMID: 36277684; PMCID: PMC9585272.
7. Shen J, Yan M, Chen L, Ou D, Yao J, Feng N, Zhou X, Lei Z, Xu D. Prognosis and influencing factors of follicular thyroid cancer. *Cancer Med*. 2024 Jan;13(1):e6727. doi: 10.1002/cam4.6727. Epub 2023 Dec 16. PMID: 38102879; PMCID: PMC10807623.
8. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Sep 1;104(9):4087–4100. doi: 10.1210/je.2019-00177. PMID: 30874735; PMCID: PMC6684308.
9. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1341–9. doi: 10.1089/thy.2010.0178. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034228; PMCID: PMC4845674.
10. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1050–7; discussion 1057–8. PMID: 8256208.
11. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd. Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*. 1998 Sep 1;83(5):1012–21. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980901)83:5<1012::aid-cnrcr28>3.0.co;2-9. PMID: 9731906.
12. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol*. 1996 Nov;3(6):534–8. doi: 10.1007/BF02306085. PMID: 8915484.
13. Beenken S, Roye D, Weiss H, Sellers M, Urist M, Diethelm A, Goepfert H. Extent of surgery for intermediate-risk well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 2000 Jan;179(1):51–6. doi: 10.1016/s0002-9610(99)00254-8. PMID: 10737579.
14. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery*. 2004 Feb;135(2):139–48. doi: 10.1016/s0039-6060(03)00384-2. PMID: 14739848.
15. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer*. 2004 Sep;11(3):571–9. doi: 10.1677/erc.1.00826. PMID: 15369456.
16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4. PMID: 20180029.
17. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93–99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
18. Cao YM, Zhang TT, Li BY, Qu N, Zhu YX. Prognostic evaluation model for papillary thyroid cancer: a retrospective study of 660 cases. *Gland Surg*. 2021 Jul;10(7):2170–2179. doi: 10.21037/gs-21-100. PMID: 34422588; PMCID: PMC8340348.
19. Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*. 2022 Dec 22;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293. PMID: 36445235.
20. Товкай ОА, Паламарчук ВО, Вовк КО, та ін. Зв'язок між патогістологічними характеристиками пухлини та віддаленим метастазуванням диференційованого раку щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2024;1(85):5–10. doi: 10.30978/CEES-2024-1-5.
21. Burstyn I, Luta G. Advice on better utilization of validation data to adjust odds ratios for differential exposure misclassification (recall bias). *Scand J Work Environ Health*. 2025 Jul 1;51(4):344–346. doi: 10.5271/sjweh.4226. Epub 2025 Apr 24. PMID: 40273363; PMCID: PMC12282599.
22. Kim J. Drawing Guideline for JKMS Manuscript (01) Kaplan-Meier Curve and Survival Analysis. *J Korean Med Sci*. 2019 Jan 2;34(8):e35. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e35. PMID: 30833878; PMCID: PMC6393763.
23. Ekstrøm CT, Carstensen B. Statistical models for assessing agreement for quantitative data with heterogeneous random raters and replicate measurements. *Int J Biostat*. 2024 Feb 22;20(2):455–466. doi: 10.1515/ijb-2023-0037. PMID: 38379532.
24. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Mar 17;12:77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77. PMID: 21414208; PMCID: PMC3068975.
25. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45. PMID: 3203132.
26. Дейнеко ІВ. Аналіз клініко-морфологічних характеристик хворих та прогнозу комплексного лікування місцево-розповсюджених злоякісних пухлин щитоподібної залози Т3b–4a з інвазією у претиреоїдні м'язи, підшкірну клітковину та шкіру. *Проблеми ендокринної патології*. 2025;82(1):7–15. doi: 10.21856/j-PEP.2025.1.01.
27. Дейнеко ІВ. Вплив рецидиву захворювання на прогноз результатів лікування у хворих на злоякісні пухлини щитоподібної залози залежно від їхнього поширення та морфологічної диференціації. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2024;2(86):13–20. doi: 10.30978/CEES-2024-2-13.
28. Deineko IV. Impact of regional metastases on prognosis of patients with thyroid carcinoma. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024; 3(20): 185–192. doi: 10.22141/2224-0721.20.3.2024.1387.

РЕЗЮМЕ

За останніх 50 років запропоновано понад 30 класифікаторів і стратифікаційних систем для прогнозування виживання хворих зі злякисними пухлинами щитоподібної залози. Одним з найважливіших прогностичних чинників є похилий вік пацієнта, який у провідних світових класифікаторах обчислюється як поріг певного віку. Ми вважаємо, що використання певного порогу похилого віку у прогностичних системах не коректне. У нашій системі використовується безпосередньо конкретний вік пацієнта, що є максимально варіабельним та об'єктивним положенням.

Мета роботи — вивчити вплив похилого віку як чинника, що погіршує прогноз лікування хворих зі злякисними пухлинами щитоподібної залози, та його значущість серед інших досліджених чинників ризику.

Матеріали та методи. За 20 років проліковано 2300 хворих зі злякисними пухлинами щитоподібної залози. Досліджували групи, які розділили за ступенем екстратиреоїдного поширення первинної пухлини («Т») і морфологічної диференціації («D»). Також вивчали, враховуючи багатофакторність деяких факторів, 11 предикторів, одним з яких був похилий вік («А»). Усім пацієнтам проведено належне обстеження, комплексне лікування та тривалий скринінг. Для визначення значущості чинників ризику з використанням сучасних методів медичної статистики вивчали клініко-морфологічні характеристики хворих і показники 5-річної виживаності пацієнтів спочатку за десятиріччями, а потім із застосуванням множинної логістичної регресійної математичної моделі — з урахуванням безпосереднього віку пацієнта.

Результати. Виявлено, що зі збільшенням ступеня поширеності первинної пухлини статистично вірогідно збільшується середній вік хворих, частка чоловіків, частка пухлин середніх і низьких морфологічних диференціацій, частота регіонарного й віддаленого метастазування, і погіршуються показники рецидивування та 5-річної виживаності. У групі інтратиреоїдних пухлин T_{1-3a} установлена чітка, але статистично не значуща кореляція погіршення показників виживаності зі збільшенням віку хворих, виявлено вірогідне погіршення виживаності хворих із високодиференційованими пухлинами віком понад 70 років у групі T_{3b} та при всіх пухлинах у хворих віком понад 50 років групи T_{4b} , що пов'язано з великою травматичністю розширених операцій при занедбаних пухлинах у похилих хворих із множинною коморбідною патологією. Запропонована множинна логістична регресійна математична модель для

розрахунку значущості досліджених факторів і прогнозу виживаності, в якій використано безпосередній вік пацієнта та наявність інших 10 предикторів. Якість моделі доведена ROC аналізом з великим значенням площі під кривою (0,8). Різниця в один рік у пацієнтів, однакових за іншими факторами, не впливає на погіршення виживаності, але різниця 20 років перевищує значущість таких факторів, як мінімальне екстратиреоїдне поширення пухлини mETE T_{3b} і регіонарне метастазування N_{1b} .

Висновки. Чинник похилого віку є статистично значущим при різних порогах віку у хворих із деякими ступенями поширеності та морфологічної диференціації пухлин. На нашу думку, використання фактора похилого віку у вигляді певного віку є некоректним, тому запропонована математична модель, в якій для розрахунку ймовірності виживаності пацієнта використано конкретний вік пацієнта, що є максимально варіабельним та об'єктивним положенням. Отже, не певний вік, а саме різниця у віці між пацієнтами, однаковими за усіма іншими факторами, ≥ 20 років є значущим фактором, який перевищує значущість деяких інших вагомих предикторів.

Ключові слова: злякисні пухлини щитоподібної залози, чинники ризику, фактор похилого віку, 5-річна виживаність, математична модель, прогноз лікування.

ABSTRACT

The influence of advanced age as a risk factor on treatment outcomes in malignant thyroid tumors

I. V. Deineko¹, O. A. Tovkai², T. Y. Yuzvenko²

¹ Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I. I. Mechnikov, Dnipro

² State Non-Commercial Enterprise «Ukrainian Scientific and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues under MoH of Ukraine», Kyiv

Over the past 50 years, more than 30 classification and stratification systems have been proposed to predict survival in patients with malignant thyroid tumors. One of the most important prognostic factors is advanced patient age, which in leading international classification systems is calculated as a specific age threshold. We believe that the use of a fixed advanced-age threshold in prognostic systems is incorrect. In our system, the patient's exact age is used directly, which represents the most variable and objective approach.

Objective — to investigate the impact of advanced age as a factor worsening the prognosis of treatment

outcomes in patients with malignant thyroid tumors and to assess its significance among other studied risk factors.

Materials and methods. Over a 20-year period, 2,300 patients with malignant thyroid tumors were treated. Groups were analyzed according to the degree of extrathyroidal extension of the primary tumor ("T") and morphological differentiation ("D"). Taking into account the multifactorial nature of some variables, 11 predictors were examined, one of which was advanced age ("A"). All patients underwent appropriate diagnostic evaluation, comprehensive treatment, and long-term follow-up. To determine the significance of risk factors using modern medical statistical methods, clinical and morphological characteristics and 5-year survival rates were analyzed initially by decades and subsequently using a multiple logistic regression mathematical model incorporating the patient's exact age.

Results. It was found that with increasing extent of primary tumor spread, there was a statistically significant increase in mean patient age, the proportion of male patients, the proportion of tumors with moderate and low morphological differentiation, the frequency of regional and distant metastases, and worsening rates of recurrence and 5-year survival. In the group of intrathyroidal tumors T1—3a, a clear but statistically insignificant correlation was observed between worsening survival indicators and increasing patient age. A significant deterioration in survival was identified in patients older than 70 years with highly differentiated tumors in the T3b group and in all tumors among

patients older than 50 years in the T4b group, which is associated with the high invasiveness of extended surgical procedures for advanced tumors in elderly patients with multiple comorbidities. A multiple logistic regression mathematical model was proposed to calculate the significance of the studied factors and to predict survival, incorporating the patient's exact age and the presence of the other 10 predictors. The quality of the model was confirmed by ROC analysis with a high area under the curve value (0.8). A one-year age difference between patients identical in all other factors does not affect survival deterioration, whereas a 20-year difference exceeds the significance of such factors as minimal extrathyroidal extension mETE T3b and regional metastasis N1b.

Conclusions. The factor of advanced age is statistically significant at different age thresholds in patients with certain degrees of tumor spread and morphological differentiation. In our opinion, the use of advanced age as a fixed age threshold is incorrect; therefore, a mathematical model is proposed in which the probability of patient survival is calculated using the patient's exact age, which represents the most variable and objective approach. Thus, it is not a specific age per se, but rather an age difference of ≥ 20 years between patients identical in all other factors that constitutes a significant predictor, exceeding the significance of some other major prognostic factors.

Keywords: malignant thyroid tumors, risk factors, advanced age factor, 5-year survival, mathematical model, treatment prognosis.

Дата надходження до редакції 17.09.2025 р.

Дата рецензування 11.11.2025 р.

Дата підписання статті до друку 24.11.2025 р.