

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПІДЧЕНКО НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 616.44-006.6-085-036:612.349.8(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ**

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела _____ Н. С. Підченко

Науковий керівник – Красносельський Микола Вілленович, доктор медичних наук, професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Підченко Н. С. Індивідуалізація лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (Галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню молекулярно-морфологічних особливостей папілярного раку щитоподібної залози та індивідуалізації його лікування у хворих з інсулінорезистентністю для підвищення ефективності протипухлинної терапії.

Дисертаційна робота складається з двох частин. У першій частині дисертаційного дослідження обстежено та проаналізовано 142 хворих (23 чоловіки та 119 жінки), які мали гістологічно підтверджений діагноз папілярного раку щитоподібної залози (ПРЦЗ), після радикального хірургічного лікування. Спеціальне лікування хворих на ПРЦЗ здійснювалось згідно з протоколами протипухлинного лікування диференційованих форм раку. В дослідженні оцінювались показники вуглеводного статусу (індекс НОМА-IR, глікозильований гемоглобін, інсулін, цукор натще, С-пептид) на етапах лікування.

Зі 142 відібраних пацієнтів із ПРЦЗ 77 хворим було призначено та проведено 2 курси радіоїодотерапії (РЙТ) до досягнення повної абляції залишкової тканини щитоподібної залози.

Для оцінювання лабораторних показників вуглеводного статусу у хворих на ПРЦЗ в динаміці сформовано дві групи: група порівняння – 40 хворих без інсулінорезистентності (IP) (індекс НОМА-IR $\leq 2,7$) та основна група – 37 хворих з наявністю IP (індекс НОМА-IR $\geq 2,7$).

Основну другу групу було розподілено на дві підгрупи за наявністю в схемі лікування бігуаніду метформіну:

- 2 А підгрупа (12 пацієнтів): отримували тільки супресивну гормонотерапію L-тироксином;
- 2 Б підгрупа (25 пацієнтів): додатково до супресивної терапії L-тироксином призначали метформін.

На подальшому етапі було проведено динамічне спостереження (74 пацієнтів) за деякими показниками сигнального шляху інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1) та показником ІР (основна група – 37 хворих із наявністю ІР, 1 група порівняння – 27 хворих без ІР, 2 група порівняння – 10 хворих без онкологічної патології).

Проведений кореляційний аналіз параметрів показників ІФР-1, рівня інсуліну та індексу НОМА-ІР у хворих з ІР (лікування за протоколом + метформін) після РЙТ, показав сильний позитивний взаємозв'язок, що доказує ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1. Це дає змогу застосування метформіну в програмі протипухлинного лікування та рекомендувати визначення індексу НОМА-ІР та рівня ІФР-1 в клінічній та лабораторній практиці у хворих на ПРЦЗ.

У другій частині дисертації проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із ПРЦЗ з рецидивним та агресивним перебігом та отримано нові дані щодо циркулюючого ІФР-2 у сироватці крові таких хворих.

У дослідження ввійшли історії хвороб 23 пацієнтів на ПРЦЗ із рецидивним перебігом захворювання: 6 чоловіків і 17 жінок. Зазначеним пацієнтам було проведено комплексне лікування, яке складалося з хірургічного лікування, РЙТ та супресивної гормонотерапії.

При аналізі архівних даних досліджуваних хворих на ПРЦЗ виявлено, що перебіг лікування суттєво визначався величиною першої та другої активності, тривалістю перерви між курсами РЙТ, гістологічною структурою пухлини та розміром залишкової тканини ЩЗ тощо.

Для отримання нових даних щодо циркулюючого ІФР-2 у сироватці крові хворих на ПРЦЗ було сформовано групи дослідження: рецидивний

перебіг захворювання на етапі моніторингу – 7 пацієнтів, агресивний перебіг після проведеного хірургічного лікування – 4 пацієнти. Групами порівняння стали 27 хворих на ПРЦЗ без IP та умовно здорові пацієнти без онкологічних захворювань – 10 осіб. У хворих було досліджено рівень ІФР-2 з метою можливого пошуку новітніх прогностичних маркерів агресивного або рецидивного перебігу ПРЦЗ.

Розраховували відносні ризики та відношення шансів щодо ризику метастазів у лімфовузлах хворих на ПРЦЗ зазначених груп із різними вихідними рівнями ІФР-2 у сироватці крові.

Отже, встановлено критичні значення ІФР-2 як предиктори маніфестації метастазування раку в лімфовузлах й поширеність глибини процесу по типу N+. Ці значення можуть бути використані для прогнозування наявності прихованого метастазування у хворих і свідчити про доцільність виконання дослідження на ІФР-2. Зважаючи на це, визначення ІФР-2 у сироватці крові можна використовувати для уточнення ризиків метастазування по типу N+ поряд з іншими маркерами.

У дисертаційному дослідженні розроблено індивідуалізовану комплексну програму лікування та постлікувального спостереження хворих на ПРЦЗ з IP, у якій науково обґрунтовано необхідний комплекс діагностичних досліджень, спрямований на підвищення ефективності виявлення ПРЦЗ, що сприяє більш ефективному лікуванню та зниженню можливого рецидивування та метастазування.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, індекс НОМА-IR, інсулін, інсуліноподібні фактори росту, інсулінорезистентність, метформін.

ABSTRACT

Pidchenko N. S. Personalization of treatment for papillary thyroid cancer in insulin-resistant patients. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - Medicine (Field of knowledge - 22 Health care). - V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The work is concerned with the study of molecular morphological features of papillary thyroid cancer and personalization of treatment for insulin resistant patients to improve effectiveness of anti-tumor therapy.

The dissertation consists of two parts. The first part of the work contains a description of examination and analysis of 142 patients (23 men and 119 women) who had a histologically verified diagnosis of papillary thyroid cancer after radical surgical treatment. Special treatment of patients with papillary thyroid cancer was performed according to the protocols of anti-cancer treatment of differentiated forms of cancer. We assessed the indicators of carbohydrate status (HOMA-IR index, glycated hemoglobin, insulin, fasting blood sugar level, C-peptide) at the stages of treatment.

Out of 142 selected patients with papillary thyroid cancer, 77 patients were prescribed 2 courses of radioiodine therapy until full ablation of the residual tissue of thyroid.

To assess laboratory indicators of carbohydrate status in patients with papillary thyroid cancer over time, we formed two groups: a comparison group that included 40 non-insulin-resistant patients (HOMA-IR index $\leq 2,7$) and a treatment group that consisted of 37 insulin-resistant patients (HOMA-IR index $\geq 2,7$).

The treatment group was divided into two subgroups according to the presence of metformin in the treatment regimen:

– Subgroup 2 A (12 patients): received only suppressive hormone therapy with L-thyroxine;

– Subgroup 2 B (25 patients): metformin was prescribed additionally to suppressive therapy with L-thyroxine.

At the next stage, we performed a dynamic examination of 74 patients according to certain indicators of insulin-like growth factor pathway (IGF-1) and insulin resistance (treatment group – 37 insulin-resistant patients, comparison group 1 – 27 non-insulin-resistant patients, comparison group 2 – 10 patients without cancer pathology).

The performed correlation analysis of parameters of IGF-1, insulin level, and HOMA-IR index in insulin-resistant patients (treatment according to the protocol + metformin) after radioiodine therapy showed a strong positive correlation that proved the effectiveness of metformin in overcoming insulin resistance and decreasing IGF-1 level. It gives the possibility to use metformin as a part of anti-cancer treatment and recommend measuring HOMA-IR index and IGF-1 level in clinical and laboratory practice in patients with papillary thyroid cancer.

The second part of the dissertation deals with a retrospective analysis of medical case histories of patients with recurrent and aggressive papillary thyroid cancer. Also, the new data on circulating IGF-2 in the blood serum of these patients are described.

We analyzed medical case histories of 23 patients with recurrent papillary thyroid cancer: 6 men and 17 women. These patients underwent complex treatment consisting of surgery, radioiodine therapy, and suppressive hormone therapy.

When analyzing archive data of patients with papillary thyroid cancer, we found that the treatment course was significantly influenced by the value of the first and second activity duration of the interval between the courses of radioiodine therapy, histological structure of the tumor, and the size of thyroid tissue, etc.

Keywords: papillary thyroid cancer, HOMA-IR index, insulin, insulin-like, growth factors, insulin resistance, metformin.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. **Підченко НС.** Застосування L-тироксину при лікуванні патологій щитоподібної залози та проблеми контролю терапії (огляд літератури). Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020; 28(4): 387-402. doi: 10.46879/ukroj.4.2020.387-402

Здобувач самостійно провела аналіз вітчизняних і закордонних джерел, збрала, опрацювала та проаналізувала інформацію, написала текст статті.

2. **Pidchenko NS, Krasnoselskyi MV, Mitriaieva NA, Grebenik LV, Astapieva OM, Grushka GV, Paskevych OI, Fedulenkova YY, Myroshnychenko MS.** Insulin-like growth factors in the serum of patients with papillary thyroid cancer. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(8):1925-1930. doi: 10.36740/WLek202108126

Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку.

Участь співавторів: – Krasnoselskyi MV – Корегування даної роботи; Mitriaieva NA – Корегування даної роботи, аналіз отриманих результатів; Grebenik LV – проведення імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартного набору реактивів «Human ІФР-1 та ІФР-2; Astapieva OM – лікування та спостереження за хворими на ПРЩЗ згідно програми протипухлинного лікування; Grushka GV – лікування та спостереження за хворими на ПРЩЗ згідно програми протипухлинного лікування; Paskevych OI – лікування та спостереження за хворими на ПРЩЗ згідно програми протипухлинного лікування; Fedulenkova YY – опрацювання та аналіз інформації; Myroshnychenko MS – підготовка статті до друку

3. **Pidchenko NS**, Astapieva OM, Vasyliiev LY, Grushka GV, Paskevych OI, Pushkar OS, Pidlisnyi RA, Fedulenkova YY, Myroshnychenko MS. Aggressive course of differentiated thyroid gland cancer in a patient with insulin resistance: case analysis from practice. *Wiadomości Lekarskie*. 2022; 75(11 pt 2): 2878-2883. doi: 10.36740/WLek202211227

Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, лікування хворої, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку/

Участь співавторів: Astapieva OM – аналіз наукових джерел, підготовка та написання тексту статті; Vasyliiev LY – Корегування даної роботи, нагляд за дотриманням програми протипухлинного лікування хворих на ПРЦЗ; Grushka GV – проведення діагностичних заходів з візуалізації та аналіз отриманих результатів; Paskevych OI – проведення діагностичних заходів з візуалізації та аналіз отриманих результатів; Pushkar OS – лікування та спостереження за хворою на ПРЦЗ з кістковими метастазами згідно програми протипухлинного лікування; Pidlisnyi RA- опрацювання та аналіз інформації; Fedulenkova YY- опрацювання та аналіз інформації; Myroshnychenko MS-підготовка статті до друку

4. **Підченко НС**, Васильєв ЛЯ, Астап'єва ОМ. Показники вуглеводного обміну у динаміці протипухлинного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023; 31(4)6: 427-439. doi:10.46879/ukroj.4.2023.427-439

Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку.

Участь співавторів: Васильєв Леонід Якович – аналіз літературних джерел, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті; Астап'єва Ольга Миколаївна – збір, опрацювання та аналіз інформації.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. **Підченко НС**, Мітряєва НА. Вміст інсуліноподібних факторів росту в крові у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. У: Актуальні питання сучасної медицини. Матер. XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців, присвяченої 25-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків 22–22 квітня 2021 р.), Харків, 2021, с. 128-129. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

6. **Підченко НС**, Астап'єва ОМ, Грушка ГВ. Взаємозв'язок між статевими гормонами екстрену та передачею сигналів інсуліноподібного фактора росту у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. В: Сучасні питання променевої діагностики та радіонуклідного лікування в онкології та терапії. Матер. науково-практ. конф. (м. Харків, 25 травня 2021 р. Харків, 2021, с. 16-17. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

7. **Pidchenko NS**, Krasnoselskyi MV, Mitriaieva NA, Hrebinyk L, Astapieva O, Hrushka H, Dunaieva IP, Paskevich OI, Fedulenkova YuYa. The role of the signaling system of insulin-like growth factors in the progress of papillar thyroid cancer. In: Scientific Collection «InterConf». 2022; 119: 124–132. Available from: <https://archive.interconf.center/index.php/conference-proceeding/article/view/1079> *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

8. Астап'єва ОМ, Ткаченко ГІ, **Підченко НС**. Агресивний перебіг місцево розповсюдженого диференційованого тироїдного раку (клінічний випадок). Мат. VIII з'їзду українського товариства фахівців з ядерної медицини (18-19 вересня 2023 р), с. 57–58. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

9. Васильєв ЛЯ, Підченко НС, Мітряєва НА. Деякі компоненти інсуліноподібного фактору росту при папілярному раку щитовидної залози
Мат. VIII з'їзд Українського товариства фахівців з ядерної медицини (18-19 вересня 2023 р), с. 64–65. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	13
ВСТУП	14
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	20
1.1 Сучасні уявлення щодо епідеміології папілярного раку щитоподібної залози	20
1.2 Значення інсулінорезистентності в розвитку раку щитоподібної залози та шляхи її профілактики	25
1.3 Сучасні уявлення щодо використання метформіну в процесі лікування онкологічної патології	29
1.3.1 Механізм протипухлинної дії метформіну	31
1.3.2 Перспективні напрямки вивчення протипухлинних ефектів метформіну	33
Висновки до розділу 1	38
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
2.1 Клінічна характеристика хворих на папілярний рак щитоподібної залози.....	40
2.2 Методи комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози.....	48
2.3 Лабораторні та променеві методи обстеження.....	49
2.4 Статистичні методи дослідження.....	50
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ У ДИНАМІЦІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТФОРМІНУ ЗА НАЯВНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ.....	53

РОЗДІЛ 4	ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДЕЯКИМИ ПОКАЗНИКАМИ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ ТА ПОКАЗНИКОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ЕТАПАХ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТФОРМІНУ.....	64
РОЗДІЛ 5	РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ІСТОРІЙ ХВОРОБ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З РЕЦИДИВНИМ ТА АГРЕСИВНИМ ПЕРЕБІГОМ	76
5.1	Клінічна характеристика хворих рецидивного перебігу за результатами ретроспективного аналізу та на етапі моніторингу	76
5.2	Дослідження вмісту ІФР-2 у хворих із встановленим рецидивним та агресивним перебігом ПРЦЗ.....	81
РОЗДІЛ 6	ПРОГРАМА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ПОКАЗНИКОМ ІНДЕКСА НОМА-IR	95
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	99
	ВИСНОВКИ	116
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	118
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	119
	ДОДАТКИ	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМРК	–	аденозин-монофосфатактивуюча протеїнкіназа
АМФК	–	аденозин-монофосфатзалежна протеїнкіназа
АтТГ	–	антитіла до тиреоглобуліну
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДІ	–	довірчий інтервал
ЕМП	–	епітеліально-мезенхімальний перехід
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІР	–	інсулінорезистентність
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІФР	–	інсуліноподібний фактор росту
ІФРЗБ	–	інсуліноподібний фактор росту зв'язуючих білків
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
ПРЦЗ	–	папілярний рак щитоподібної залози
РЙТ	–	радіойодотерапія
РЦЗ	–	рак щитоподібної залози
СЖК	–	синтетаза жирних кислот
ТГ	–	тиреоглобулін
ТТГ	–	тиреотропний гормон
ЦД	–	цукровий діабет
ЩЗ	–	щитоподібна залоза
НОМА-ІР	–	індекс інсулінорезистентності
ІР	–	інсуліновий рецептор

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема лікування та подальшого післялікувального моніторингу раку щитоподібної залози (РЩЗ) — одна з найактуальніших проблем сучасної радіології та онкології.

За останні 30 років відзначається підвищення рівня захворюваності на РЩЗ майже вдвічі. Щорічно в Україні виявляють понад 2 тис. випадків РЩЗ [8]. У 2018 р. зафіксовано 567 233 нових випадків захворювання на РЩЗ (3,1 % від загальної кількості випадків), за таких умов 41 071 випадок смерті (0,4 % від загальної кількості смертей від раку) [36]. Особливо високий темп поширення захворюваності відзначається внаслідок значної кількості випадків диференційованих варіантів пухлини (90–95 %) — папілярного та фолікулярного раку [43, 139].

За даними літератури [121, 141, 167], зростання рівня цього захворювання відбувається за рахунок кількості вперше виявлених форм переважно в осіб молодого та середнього віку, і це не пов'язано лише з підвищенням ефективності сучасних методів діагностики.

У більшості випадків папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) розвивається порівняно повільно, добре піддається лікуванню та відрізняється сприятливим прогнозом.

Проблема ефективності лікування злоякісних новоутворень щитоподібної залози та їхнього метастазування пов'язана не тільки з морфологічними, клінічними та молекулярно-біологічними особливостями самих пухлин, а також із недостатнім вивченням впливу чинників ризику, зокрема, інсулінорезистентності (ІР) [203], абдомінального ожиріння, збільшення індексу маси тіла, високої калорійності раціону та зменшення вживання поліненасичених жирів, канцерогени довкілля [47, 188], які значуще пов'язані з молекулярними змінами, специфічними для РЩЗ [16, 64, 97].

Для оцінювання ризику несприятливих результатів лікування захворювання та індивідуальної корекції тактики лікування нині триває пошук різних маркерів прогнозу та рецидивування (зокрема, і молекулярно-генетичних) та нових підходів до індивідуалізації лікування ПРЦЗ.

У зв'язку із цим визнано важливим дослідження ролі ІР як потенційного чинника ризику та прогнозу розвитку рецидивування у хворих на тиреоїдну карциному.

Відомо, що інсулін-сенсibiliзатори можуть сприятливо впливати на перебіг ПРЦЗ в інсулінорезистентних пацієнтів, одним із яких є метформін [73, 75, 85]. Поміж багатьох ефектів метформін зменшує печінковий глюконеогенез, тим самим знижуючи рівень циркулюючого інсуліну; зменшує ІР. Також метформін є активатором аденозин-монофосфатактивуючої протеїнкінази (АМРК), який спричиняє пригнічення mTOR внаслідок прямого фосфорилювання, що активує комплекс TSC1/TSC2, який призводить до зниження рівня білка, і тим самим зменшує зростання новоутворень [19, 55].

Зважаючи на викладене, отримання адекватної характеристики ПРЦЗ у хворих з ІР з огляду на світовий досвід і власні дослідження дасть змогу розв'язати актуальну проблему підвищення ефективності комплексного лікування ПРЦЗ та зменшення рецидивування пухлини.

Отже, розроблення науково обґрунтованих рекомендацій на тлі отримання нових знань про особливості молекулярно-морфологічних характеристик пухлини дасть змогу підвищити ефективність комплексного протипухлинного лікування ПРЦЗ у хворих з ІР.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний

рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю» (номер державної реєстрації: 0119U102523).

Мета роботи полягає в підвищенні ефективності комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю шляхом обґрунтування використання метформіну, зважаючи на особливості системи інсуліноподібних факторів росту, вміст інсуліну.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі *завдання дослідження*:

1. Проаналізувати стан вуглеводного обміну у хворих на ПРЩЗ за клініко-лабораторними показниками (цукор крові натще, інсулін, С-пептид, індекс Нома, глікозильований гемоглобін), зокрема, частоту виявлення ІР, та провести аналіз зв'язку цих показників з морфологічними характеристиками.

2. Визначити експресію ключових компонентів системи інсуліноподібного фактора росту (ІФР-І) у сироватці крові хворих на папілярний рак щитоподібної залози та оцінити вплив метформіну на рівень ІФР-І в процесі протипухлинного лікування.

3. Проаналізувати особливості рецидивування пухлини папілярного раку щитоподібної залози залежно від клініко-морфологічними характеристики первинної пухлини

4. Оцінити рівні інсуліноподібного фактора росту (ІФР-2) та визначити його роль в прогнозуванні пухлинної агресії та рецидивування.

5. Індивідуалізувати програму протипухлинного комплексного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю на підставі отриманих даних.

6. Оцінити ефективність комплексного протипухлинного лікування в поєднанні з метформіном у хворих на ПРЩЗ з інсулінорезистентністю.

Об'єкт дослідження: комплексне лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з та без інсулінорезистентності.

Предмет дослідження: інсулінорезистентність, експресія інсуліноподібних факторів росту, вплив метформіну на ефективність лікування папілярного раку щитоподібної залози.

Методи дослідження: клінічні, анамнестичні (аналіз історій хвороб), біохімічні (цукор крові натще, інсулін, С-пептид, індекс Нома, глікозильований гемоглобін), гістологічні, імуногістохімічні, імуноферментні (ІФР-I, ІФР-II), променеві (ультразвукове дослідження, спіральна рентгенівська комп'ютерна томографія), радіонуклідні (сцинтиграфія з ^{131}I та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом), статистичні методи обробки результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі наведено нове рішення науково-практичної задачі в онкології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЦЗ) з ІР шляхом обґрунтування використання метформіну на тлі особливостей системи інсуліноподібних факторів росту та рівню інсуліну.

Доповнено наукові дані щодо частоти ІР у хворих на ПРЦЗ перед проведенням спеціального лікування, а саме, РЙТ, яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та гіперсекреції ІФР-1.

Отримано новітні знання щодо ролі кореляційного зв'язку між рівнями ІФР-1, інсуліну та індексу НОМА-ІР в процесі комплексного лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з ІР. Доведено ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1.

Вперше у всіх хворих на ПРЦЗ без ІР виявлено достовірне збільшення індексу НОМА-ІР у 1,3–1,5 раза в динаміці протипухлинного лікування між першим та другим курсами РЙТ, що свідчить про наростання ІР, особливо в групах хворих з більш агресивними формами пухлини.

Доведено, що включення метформіну до стандартної схеми протипухлинної терапії в групі хворих на ПРЦЗ з ІР, сприяє зниженню індексу НОМА-ІР у 1,5 раза до досягнення референтних значень, що сприяє подоланню ІР та суттєво підвищує ефективність протипухлинної терапії.

Науково-обґрунтовано, що компонент інсуліноподібного фактору росту (ІФР-2) є маркером негативного прогнозу щодо ризику розвитку метастатичного ураження ПРЦЗ.

Вперше обґрунтовано і визначено ефективність розробленої індивідуалізованої програми лікування хворих на ПРЦЗ з ІР з додаванням метформіну, що дає змогу зменшити або подолати ІР і дає можливість підвищити результативність протипухлинного лікування.

Практична значущість отриманих результатів.

Доведено важливість комплексу діагностичних заходів щодо виявлення ІР у хворих на ПРЦЗ на етапах протипухлинного лікування для своєчасного корегування виявлених порушень.

Обґрунтовано доцільність визначення інсуліноподібних факторів росту (ІФР-2) для прогнозу пухлинної агресії та рецидивування у хворих на ПРЦЗ з ІР.

Розроблено та обґрунтовано доцільність впровадження індивідуалізованої програми комплексного протипухлинного лікування в поєднанні з метформіном у хворих на ПРЦЗ з ІР.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» та педагогічний процес кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провела інформаційний пошук наукової літератури за темою дисертації, підготувала аналітичний огляд літератури з проблеми дослідження. Спільно з науковим керівником брала участь у визначенні мети та завдань дисертації. Автор провела ретроспективний аналіз клінічного матеріалу з історій хвороб, які зберігаються в архіві ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», біохімічних та морфологічних показників ІР у хворих на ПРЦЗ. Здобувач брала участь у лікуванні хворих із використанням метформіну. За консультативною допомогою наукового керівника автор

провела оброблення отриманих первинних даних. Здобувач самостійно написала та оформила розділи дисертації, сформулювала висновки. У спільних публікаціях з іншими дослідниками автору належать частини, що стосуються теми дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на XVIII міжнародній науковій конференції студентів, молодих учених та фахівців, присвяченій 25-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків 22–22 квітня 2021 р.), науково-практичній конференції «Сучасні питання променевої діагностики та радіонуклідного лікування в онкології та терапії» (м. Харків, 25 травня 2021 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 друкованих робіт, зокрема, 4 статті — у журналах, які індексуються наукометричною базою Scopus. Опубліковано 5 тез конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 147 сторінках комп'ютерного тексту та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 213 джерел, з яких – 18 кирилицею та 195 – латиною. Дослідження проілюстровано 13 таблицями, 32 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення щодо епідеміології папілярного раку щитоподібної залози

Злоякісні новоутворення є однією з провідних причин смертності в усьому світі, як у країнах, що розвиваються, так і в розвинених країнах. За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2020 р. зафіксовано 19,3 млн нових випадків раку та понад 580 тис. з них — раку щитоподібної залози (РЩЗ) [95, 174, 182].

Захворюваність населення на РЩЗ є наслідком взаємодії безлічі штучних і природних чинників, які оточують людину, що можна визначити як біогеоценоз — сукупність клімато-географічних, економічних, медико-санітарних комплексів [101]. Чинники агресії (екологічні отрути, радіація, дефекти харчування, спосіб життя, соціальний стрес) спричиняють порушення обміну речовин, утворення аутоксинів, розвиток аутоінтоксикації, що клінічно виявляється зростанням тиреоїдної патології [29, 51, 154]. З огляду на дозозалежний ризик РЩЗ і результати експериментів з опромінювання *in vitro*, встановлено, що вплив високих доз радіації спричинює генетичні зміни, які відзначають у тканинах щитоподібної залози. Згідно з публікаціями, захворюваність на РЩЗ, особливо папілярний рак щитоподібної залози, значно збільшився після аварії на Чорнобильській АЕС та Фукусіми [64, 184].

За останні 20–30 років у промислово розвинених країнах спостерігається зростання захворюваності на РЩЗ зі стабільною або незначною зміною смертності [112, 201]. Найпоширенішим морфологічним типом пухлини щитоподібної залози є папілярний рак щитоподібної залози

(ПРЩЗ). Частка ПРЩЗ у регіонах, за даними реєстрів, коливається від 56 % до 76 % [121]. Дослідники зазначають латентний перебіг захворювання та випадковість його виявлення [103, 179]. ПРЩЗ трапляється переважно в дорослих середнього віку зі співвідношенням жінок і чоловіків 3: 1, а середній вік на момент презентації переважно становить 50 років [97, 98, 114, 116].

Дослідники зі США виявили, що частота РЩЗ збільшилася в середньому на 3,6 % на рік у період 1974–2013 рр., а показники темпу зростання для ПРЩЗ виявилися навіть більшими — 4,4 % щорічно. Загальний показник нових випадків за період дослідження показав зростання захворюваності на РЩЗ орієнтовно 211 % [129, 131].

За деякими даними, зростання захворюваності на РЩЗ у розвинених країнах світу в 1990-і рр. виявилось наслідком широкого поширення УЗД органів шії, коли виявляються і клінічно незначущі утворення [205]. На думку інших учених, у цьому феномені мають певне значення як посилений діагностичний моніторинг, так і справжня захворюваність [141, 152].

Саме тоді, як переважна більшість випадків РЩЗ не загрожує життю, смертність від особливо агресивної форми захворювання — поширеного ПРЩЗ — збільшилася [20, 196]. За даними різних авторів [88, 127], у віддалені терміни післяопераційного періоду у 8–30 % пацієнтів із ПРЩЗ відзначається розвиток місцевих рецидивів та прогресування захворювання у вигляді віддалених метастазів [76].

Попри те, що ПРЩЗ часто метастазує в регіонарні лімфатичні вузли, він здебільшого має хороший прогноз [88]. Так, нове розуміння прогнозу особливостей пухлини призвело до рекласифікації інкапсульованого фолікулярного варіанту ПРЩЗ у категорію РЩЗ із низьким ризиком [76, 86].

Наразі РЩЗ є актуальною проблемою для України, яка відзначається зростанням захворюваності на цю патологію. Щорічно в Україні виявляють понад 2 тис. випадків РЩЗ [8]. Станом на початок 2018 р. захворюваність на РЩЗ становила 4,3 % від загальної ендокринної захворюваності [17].

Дослідники зазначають зростання захворюваності на РЦЗ серед жінок. У період 1989–2012 рр. захворюваність на РЦЗ для чоловіків збільшилася на 115 %, у жінок — на 137 %, а щорічний приріст захворюваності для чоловіків становив 5 %, для жінок — 6 % [15]. Отже, частота РЦЗ, що збільшується, робить це питання надзвичайно важливою проблемою клінічної ендокринології. Підвищений ризик РЦЗ пов'язаний не тільки з поліпшенням діагностичних процедур, але також із деякими зростаючими чинниками ризику, такими як стан резистентності до інсуліну [77], методи лікування [170] та канцерогенами навколишнього середовища, які відповідають за молекулярні зміни, специфічні для РЦЗ [83, 104].

Вплив інсулінорезистентності на розвиток онкологічної патології

Онкологічна патологія та цукровий діабет (ЦД) — дві основні проблеми світової охорони здоров'я, захворюваність на які зростає рік від року. У 2018 р. у всьому світі зафіксовано 9,6 млн випадків смерті від раку [36]. Очікується, що кількість випадків захворювання та смертей зростатиме в міру того, як населення буде вести спосіб життя, що збільшує ризик захворювання на онкопатологію [60].

ЦД також є важливим питанням здоров'я населення, пов'язаним із тяжкими ускладненнями. У 2021 р., за оцінками, 529 млн людей жили із ЦД, а його поширеність становила 6,15 %. За прогнозами, у наступні 30 років кількість хворих на ЦД збільшиться більш ніж удвічі до 1,3 млрд [67]. 1,5 млн людей уже померли саме від цієї хвороби [96].

Епідеміологічні дослідження останнього десятиліття виявили синергічний зв'язок між інсулінорезистентністю (ІР), яка пов'язана з ожирінням, і/або ЦД і раком [109]. Резистентність до інсуліну є патологічним станом, при якому дія інсуліну порушується в периферичних тканинах-мішенях, зокрема, скелетних м'язах, печінці та жировій тканині. Спочатку β -клітини підшлункової залози збільшують вироблення інсуліну для подолання резистентності до інсуліну та підтримання еуглікемії. У міру прогресування

IP, коли β -клітини не можуть компенсувати рівень інсуліну, розвивається ЦД2 [34, 99]. Порушення чутливості до інсуліну відбувається внаслідок ожиріння та є основним патогенетичним механізмом розвитку ЦД2 [43, 167, 209]. Кілька когортних досліджень і метааналізів переконливо продемонстрували, що ЦД2 та інсулінорезистентні стани (наприклад, метаболічний синдром) є незалежними чинниками ризику розвитку кількох типів раку [56, 123, 130, 162, 194] та показали прямий зв'язок між ожирінням, IP і ЦД2 [155].

Патологічні механізми асоціації онкологічної патології та IP до кінця невідомі, але гіперінсулінемія (ознака IP) та збільшення біодоступного інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I), ймовірно, мають значення у виникненні та прогресуванні пухлин у пацієнтів з IP [35, 54, 191].

Рецептори інсуліну та інсуліноподібний фактор росту (ІФР) утворюють складну мережу рецепторів клітинної поверхні, які експресують більшість ракових клітин. Ізоформа А зазвичай експресується на клітинах і може стимулювати опосередкований інсуліном мітогенез, навіть у клітинах, які мають дефіцит рецепторів ІФР-I. На додаток до цієї функції рецептор інсуліну здатний стимулювати проліферацію клітин і сприяти метастазуванню [35, 122]. Взаємодія рецепторів інсуліну або рецепторів ІФР-I з їхніми лігандами активує безліч шляхів, які можуть стимулювати проліферацію, стійкість до апоптотичних стимулів, інвазію та метастазування. У порівнянні з інсуліном, ІФР-I має більшу антиапоптотичну та мітогенну активність і може діяти як чинник росту в переднеопластичних або ракових клітинах, які експресують рецептори інсуліну та ІФР-I. У ракових клітинах ці рецептори сильно експресовані, та було показано, що багато ліній ракових клітин дуже чутливі, навіть до мітогенної дії нормальних концентрацій ІФР-I [70, 85, 118].

Також імовірно, що гіперінсулінемія може сприяти канцерогенезу через непрямі механізми: інсулін знижує вироблення в печінці білка, який

зв'язує фактор росту інсуліну, що спричиняє підвищення рівня циркулюючого вільного ІФР-I [91, 153].

Ожиріння, найпоширеніша причина резистентності до інсуліну, усе частіше визнається як запальний стан слабкого ступеня, при якому відбувається перевиробництво певних молекул, таких як вільні жирні кислоти, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), адипонектин, лептин, фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інгібітор активатора плазміногену-1 й білок хемоатрактанта моноцитів (MCP-1), які можуть відігравати роль у злякисній трансформації та/або прогресуванні раку [137, 193].

Хронічне запалення, яке трапляється в разі ожиріння, спричинюється посиленою ендокринною активацією жирової тканини та, ймовірно, є ще одним чинником ризику канцерогенезу. Запальна відповідь жирової тканини відзначається активацією EGR-1, транскрипційних факторів AP1 і NF- κ B, що призводить до продукції прозапальних цитокінів, як то TNF- α , ІЛ-6 і резистин. Жирова тканина виділяє також VEGF, ключовий чинник ангіогенезу в пухлинах, і MMP (матриксну металопротеїназу), що сприяє метастазуванню [188]. Метаболічні та мітогенні зміни, спричинені надмірною жировою тканиною, підсилюють канцерогенний ефект гіперглікемії та гіперінсулінемії, які трапляються в разі ЦД2 [161, 197].

У цьому контексті хронічна гіперглікемія та підвищений окислювальний стрес також можуть сприяти підвищенню ризику розвитку раку [115, 173]. Окислювальний стрес, один із вихідних механізмів формування резистентності до інсуліну, є ймовірним чинником ризику канцерогенезу в разі ЦД. Перевиробництво супероксиду в мітохондріях спричинює інактивацію інсулінового рецептора [14, 934, 111]. Підвищений рівень глюкози порушує епігенетичну регуляцію, що сприяє формуванню, так званої, «гіперглікемічної пам'яті» — стану, який дає змогу раковим клітинам, схильним до гіперглікемії, постійно активувати онкогенні шляхи, навіть після нормалізації рівня глюкози [108, 156].

Отже, багато відомостей підтверджують концепцію щодо існування патогенетичного зв'язку між резистентністю до інсуліну та раком, хоча повне розуміння цього взаємозв'язку вимагає проведення додаткових досліджень.

1.2 Значення інсулінорезистентності в розвитку раку щитоподібної залози та шляхи її профілактики

Останнім часом такі чинники, як ЦД, ожиріння, метаболічний синдром [63, 128], ІР [200], виявлені як потенційні в ризику РЩЗ. За результатами досліджень виявлено водночас подібні тенденції поширеності в РЩЗ і ожиріння і, як наслідок, збільшення випадків ІР [19, 84, 89, 180]. За об'єднаним аналізом 12 досліджень «випадок — контроль» виявлено ранні докази того, що індекс маси тіла та вага при постановці діагнозу безпосередньо пов'язані з вищим ризиком РЩЗ у жінок проти чоловіків в усіх вікових групах [51]. Інший метааналіз виявив позитивну роль ожиріння як чинника ризику РЩЗ в обох статей (відносний ризик для жінок і чоловіків — 1,33 і 1,14, відповідно, для кожної статі збільшувався на 5 одиниць) [158].

Попри те, що точний молекулярний механізм, який відповідає за збільшення захворюваності на РЩЗ, не надто повністю вивчений, учені висловили припущення щодо можливого значення ІР у канцерогенезі щитоподібної залози [189]. Резистентність до інсуліну призводить до гіперінсулінемії. Підвищені рівні інсуліну знижують вироблення інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), який виявляє сильну антиапоптотичну, клітинну виживаність і трансформувальну активність [190].

Вісь інсуліноподібного фактору росту (ІФР) є одним з найбільш вивчених чинників трансформації щитоподібної залози, оскільки клітини РЩЗ надмірно експресують як ліганди ІФР, так і рецептори до них [125]. Ізоформи ІФР-1, ІФР-2, ІФР-1 рецептора та інсулінового рецептора експресуються в попередниках клітин щитоподібної залози і, очевидно,

знижуються в диференціальних клітинах щитоподібної залози. Підвищені рівні інсуліну та ІФР-І у кровотоку збільшують ріст клітин-попередників у разі РЩЗ [21, 148, 176].

Додатковою особливістю осі ІФР є її перехресний зв'язок з ізоформами рецепторів інсуліну та інсуліну А (IR-A) і В (IR-B). Дійсно, система ІФР сприяє канцерогенезу щитоподібної залози через аутокрінну петлю ІФР-2/IR-A, оскільки ІФР-2 активує ізоформу IR-A, яка понадекспресується в неопластичних тиреоцитах, у такий спосіб сприяючи їхній проліферації та пригнічуючи апоптоз [124, 189]. Проте IR-A, IR-B та IGF-IR генерують гібридні тетрамери (IGF-IR/IR-A) (IGF-IR/IR-B), які пов'язують з ІФР-1/-2 та інсуліном. У процесі зв'язування ліганда ці гібридні рецептори сприяють проліферації та адгезії клітин, але пригнічують запрограмовану загибель клітин [48, 139, 170]. Спостерігалось, що ІФР-1 та його рецептор понадекспресуються в разі РЩЗ, що дає змогу припустити, що надекспресія цих чинників може сприяти онкогенезу щитоподібної залози. На сьогодні в кількох дослідженнях показано, що аберантна передача сигналів ІФР відіграє критичну роль у патогенезі та прогресуванні РЩЗ і зазвичай пов'язана з поганим прогнозом [178].

Сигнальний шлях інсулін/ ІФР-1 бере участь у модуляції експресії генів щитоподібної залози, проліферації, диференціюванні та злякисній трансформації тиреоцитів [35, 69, 189]. Хоча ІФР-1 та IGF-IR експресуються в доброякісних і злякисних тканинах щитоподібної залози [119], A. Belfiore et al. [29] повідомили, що IGF-IR більш експресований у разі диференційованого РЩЗ, що дає змогу ІФР-1 надавати потужний мітогенний ефект. Ці дані погоджуються з додатковими дослідженнями, що описують позитивну кореляцію між рівнями ІФР-1 у сироватці крові та ризиком розвитку диференційованого РЩЗ [169]. Оскільки каскад ІФР залежить від опосередкованих розчинними білками, які зв'язують ІФР, взаємодії між лігандами ІФР і IGF-IR, у кількох дослідженнях вивчалася можлива участь цих білків в онкогенезі щитоподібної залози [61, 110]. Дійсно,

експериментальні дані свідчать про те, що розчинні білки, що зв'язують ІФР, секвеструють циркулюючі ІФР-1 та ІФР-2, обмежуючи в такий спосіб їхню взаємодію з IGF-IR та виявляючи пухлинну супресорну активність [35, 192].

Однак інформація щодо ролі резистентності до інсуліну при РЦЗ обмежена невеликою кількістю досліджень. Так, J. N. Rezzonico et al. [159] виявили, що ІР була поширенішою в пацієнтів жіночої статі з РЦЗ проти групи порівняння. F. Balkan et al. [25] порівняли групу із 41 хворих на РЦЗ із групою порівняння та виявили значущу різницю щодо гомеостазу моделі оцінювання ІР, частоти ІР та індексу маси тіла.

Z. Heidari et al. [80] у дослідженні «випадок — контроль» виявили більшу поширеність резистентності до інсуліну в групі пацієнтів, яким уперше діагностували РЦЗ, проти групи порівняння (43,3 % та 13,3 %, відповідно), що свідчить про значущий зв'язок між резистентністю до інсуліну та РЦЗ. Дослідження F. Balkan et al. [25] навпаки не виявило суттєвої різниці в ІР або рівнях інсуліну між РЦЗ і доброякісними вузлами щитоподібної залози, що дало змогу вченим дійти висновку, що ні метаболічний синдром, ні ІР не є вагомими чинниками ризику розвитку РЦЗ.

Дослідження китайських учених було спрямовано на з'ясування кореляції гіперінсулінемії та/або ІР із виникненням ПРЦЗ. Учені виявили, що значення НОМА-IR у групі ПРЦЗ було значно вище, ніж у контрольній групі, однак НОМА-IR втратив свою статистичну значущість у багатовимірній моделі, що може бути чинником, який призводить до браку статистичних відмінностей в асоціації між НОМА-IR і ПРЦЗ [74].

Невідповідність цих результатів можна пояснити різною патологічною діагностикою. Деякі патологічні результати базувалися на цитологічній аспіраційній цитології ураженого вузла, інші — на тканинах, отриманих після тиреоїдектомії [176].

Отже, ретроспективний аналіз досліджень, які вивчали зв'язок між гіперінсулінемією або ІР та РЦЗ, продемонстрував неоднозначні результати, що спонукає до необхідності подальших досліджень цього взаємозв'язку.

Підбиваючи підсумки, можна дійти висновку, що терапевтичні підходи в лікуванні РЩЗ, які націлені на вісь ІФР, є перспективним напрямом лікування зазначеної патології [125].

ІР є багаточинниковим процесом, при якому значну роль відіграють генетичні чинники [38, 149, 210]. Проте відсутність фізичної активності та вісцеральне ожиріння є найчастішими причинами ІР, яких можна запобігти [50, 138].

Хоча основні біологічні механізми ще належить вивчити, ІР, імовірно, погіршується через дефіцит йоду в пацієнтів з ожирінням і ЦД [107, 117, 177]. До того ж дані щодо здатності тиреотропного гормону (ТТГ) й естрогенів потенціювати зростання інсуліну, підтверджують гіпотезу про те, що ІР може значно впливати на ризик РЩЗ, особливо в разі взаємодії із субклінічним гіпотиреозом, дефіцитом йоду й ендокринними порушеннями з естрогеноподібною або антитиреоїдною активністю. Принаймні два чинники — ІР і забруднення довкілля, в останні десятиліття сприяли неухильному збільшенню ендокринних порушень [59, 72] і РЩЗ [57, 106, 136].

Профілактика та лікування вісцерального ожиріння і пов'язаних із ним таких розладів, як ЦД2 і метаболічний синдром є основою для обмеження поширення ІР у популяції. Для цього та для зменшення супутніх розладів, зокрема, онкологічних захворювань, кілька міжнародних організацій та наукових товариств розробили керівні принципи, які рекомендують здоровий спосіб життя, що складається з постійної фізичної активності та правильного харчування [26, 133]. Навіть невелика втрата ваги може призвести до суттєвого поліпшення резистентності до інсуліну [39, 45].

Треба також зважати на вплив таких чинників ризику, як дефіцит йоду та забруднення довкілля, у патогенезі ендокринних розладів [72, 164].

Клінічний, ультразвуковий та біохімічний скринінги наразі сприяють діагностуванню аутоімунних захворювань щитоподібної залози, які також можуть бути пов'язані з РЩЗ, що дасть змогу рекомендувати індивідуальні стратегії профілактики РЩЗ [171].

Як зазначалося, тільки меншість пацієнтів може змінити спосіб життя і досягти тривалого зниження ваги. Тому запропоновано використовувати сенсibilізатори інсуліну для зниження ІР та його ускладнень.

1.3 Сучасні уявлення щодо використання метформіну в процесі лікування онкологічної патології

Останнім часом продовжується активний пошук препаратів із протипухлинною активністю серед лікарських засобів, схвалених для лікування інших захворювань. Відбувається процес, так званого, перепрофілювання або перепозиціонування лікарських засобів, які використовуються в медичній практиці [28, 135, 151]. Така практика застосування для лікування онкологічних захворювань «старих» лікарських засобів, які пройшли доклінічні та клінічні випробування безпеки, дає змогу знизити витрати на нові дослідження та прискорити процес введення препарату для застосування [87, 208]. Перспективність такого підходу обґрунтовується припущенням щодо високої ймовірності впливу деяких ліків як біологічно активних сполук не тільки на специфічні мішені того чи іншого захворювання, але й на мішені, значущі з огляду на зростання пухлин [47, 81, 150, 168]. Прикладом успішного перепрофілювання ліків для онкології є метформін — сенсibilізатор інсуліну [62, 82].

Метформін — антигіперглікемічний антидіабетичний бігуанід, який є одним із найвикористовуваніших препаратів для лікування ЦД2, який щодня приймає не менше 100 млн осіб [55].

У лікуванні ЦД2 метформін є засобом першої лінії, антидіабетичний ефект якого зумовлений зниженням утворення глюкози в печінці, посиленням чутливості до інсуліну та використанням глюкози м'язами та жировою тканиною, що призводить до зниження інсулінемії [71]. Установлено, що гіперінсулінемія та ІР, розвиток метаболічного синдрому є чинниками, що сприяють виникненню пухлин і погіршують перебіг

пухлинного процесу та прогноз у таких хворих. Це пов'язано з тим, що інсулін є промотувальним гормоном із мутагенним ефектом. Здатність метформіну усувати гіперінсулінемію, ефективно купірувати метаболічний синдром у хворих на ЦД дали підстави припустити, що ці ефекти можуть виявитися корисними й у разі лікування хворих на рак, які не страждають на ЦД [31].

Доклінічні дослідження *in vivo* продемонстрували широку протипухлинну активність метформіну щодо всього спектра злоякісних новоутворень [211, 213]. До того ж економічна ефективність метформіну додатково збільшує його переваги як перспективного протиракового засобу [187, 198]. Важливо зазначити, що метформін також має добре зарекомендований профіль безпеки [212]. Усі зазначені економічні та клінічні переваги метформіну підтримують його подальший розвиток і потенційну клінічну реалізацію в процесі протиракової терапії.

Зв'язок між використанням метформіну та зниженням ризику розвитку раку в пацієнтів із ЦД був припущений у новаторському обсерваційному дослідженні, опублікованому у 2005 р., де повідомлялося про зниження ризику раку на 23 % при його використанні у хворих на рак молочної залози [58]. Відтоді кілька епідеміологічних досліджень надали додаткові докази щодо нижчого розвитку раку в пацієнтів із ЦД, які отримували метформін [203]. Водночас деякі метааналізи також підтримали використання метформіну щодо зниження ризику раку у хворих на ЦД з онкологічними захворюваннями [42, 183].

Хоча більшість досліджень підтверджує зниження захворюваності на рак при використанні метформіну, на думку F. Coperchini et al. [46], немає чіткого зв'язку між використанням метформіну та поліпшеною загальною виживаністю або безрецидивним виживанням. Висунуто припущення, що ефект метформіну залежить від місця пухлини або її типу [126].

Проте, зважаючи на наявні дослідження на користь використання метформіну й кількість досліджень, які повідомляють про суперечливі

клінічні результати, переважна більшість даних підтверджує потенціал метформіну в зниженні ризику множинного раку [181].

1.3.1 Механізм протипухлинної дії метформіну

Механізм протипухлинної дії метформіну остаточно не вивчений. Припускають два механізми дії. Прямий механізм безпосередньо діє на пухлинні клітини, індукує в них апоптоз або блокує проліферацію клітин. Непрямий шлях передбачає гіпоглікемічну дію та створення дефіциту глюкози як енергетичного субстрату, у такий спосіб гальмуючи проліферації клітин [105, 204].

На молекулярному рівні основні ефекти метформіну виявляються переважно через інгібування окисного фосфорилування в мітохондріях і активацію АМФ-залежної протеїнкінази (АМФПК) [113, 134]. Інгібування мітохондріального комплексу I шляхом обробки метформіном спричинює метаболічний стрес, який збільшує ендогенні рівні активних форм кисню (АФК). Зі свого боку, окислювальний стрес опосередковує загибель ракових клітин, які залежать від окисного фосфорилування для виробництва енергії [37, 195]. Індуковане метформіном інгібування мітохондріального комплексу I також супроводжується збільшенням гліколізу для компенсації зниження продукції аденозинтрифосфату (АТФ). Щоб підтримувати клітинний гомеостаз у відповідь на спричинені метформіном зміни в співвідношенні АМР/АТР, АМПК активується фосфорилування кінази печінки В1, пухлинного супресора, зазначено зниження і активація анаболічного та катаболічного шляхів [204]. Зокрема, активація АМПК пригнічує шлях mTOR за допомогою фосфорилування туберозного склерозу 1 і 2, пухлинних супресорів, які негативно регулюють mTOR. Метформін-опосередкована активація АМПК також призводить до активації p53, пухлинного супресора, який сприяє апоптозу, аутофагії та пригніченню шляхів Akt і mTOR [53, 79]. До того ж активація АМПК може пригнічувати шлях рецепторної

тирозинкінази, зокрема, передачу сигналів EGFR і ErbB2, які додатково націлені на нижні ефектори Akt, mTOR і Erk [207]. Метформін, незалежно від AMPK, також пригнічує шлях mTOR через інактивацію Rag GTPases [22] або шляхом посилення експресії REDD1 (регулюється у відповідь на розвиток і пошкодження ДНК 1), негативного регулятора mTOR [30]. Інгібування mTOR додатково пригнічує нижчі за рангом мішені, зокрема, 4EBPs, pS6Ks і фактор ініціації eIF4G [90, 204]. mTOR також є критичним медіатором сигнального шляху PI3K, який бере участь у клітинному зростанні та виживанні [204]. Отже, метформін обмежує проліферацію ракових клітин унаслідок інгібування трансляції білка через шляхи PI3K/Akt/mTOR [163].

Активация AMPK метформіном також призводить до інактивації субстрату-1 рецептора інсуліну (IRS1). IRS1 є активатором сигнальних шляхів IGF1R і PI3K/Akt. Зі свого боку, інгібування активності IRS1 пригнічує сигнальну вісь IФР 1/інсулін і згодом передачу сигналів PI3K/Akt/mTOR [41]. За допомогою зниження рівнів циркулюючого інсуліну та націлювання на сигнальну вісь інсулін/ IФР 1/PI3K метформін пригнічує гіперпульсулінемію, пов'язану з пухлинною активністю [148]. Активация AMPK, яка була індукована метформіном, також інгібує активацию ацетил-КоА-карбоксилази (ACC) та синтази жирних кислот (FASN), тим самим запобігаючи процесу ліпогенезу, необхідному пухлинним клітинам для задоволення зростаючих потреб у безперервному зростанні клітин і подальшій клітинній проліферації [134]. Підвищена проліферація клітин також є результатом індукції та інфільтрації прозапальних цитокінів. Метформін спричинює протизапальну й антиангіогенну дію, зменшуючи вироблення запальних цитокінів, поміж них фактор некрозу пухлини альфа (TNF α), інтерлейкін-6 (IL-6) і IL-1 β , і фактор (NF- κ B), який пригнічує ядерний «каппа-бі», фактор-1-альфа (HIF-1 α), індукований гіпоксією, який, зі свого боку, зменшує продукцію фактору росту ендотелію судин (VEGF) [65, 134]. Отже, метформін також пригнічує TNF α -індуковану секрецію CXCL8, яка є нижчим медіатором передачі сигналів NF- κ B і пов'язана з

прогресуванням пухлини в первинних нормальних клітинах щитоподібної залози людини та диференційованих клітинах РЩЗ [160].

Нині проводяться численні клінічні випробування для оцінювання метформіну як засобу монотерапії або комбінованої терапії в разі онкопатології. Такі хіміотерапевтичні препарати, як циклофосфамід, доксорубіцин, доцетаксел, епірубіцин, еверолімус, екземестан, трастузумаб, аторвастатин, летрозол, ацетат мегестрола, карбоплатин і фторурацил (5-F), мають посилену протиракову дію через поєднання з метформіном. Основною метою цих випробувань є визначення максимальної переносимої дози, виживання без прогресування, загального рівня відповіді та безрецидивної виживаності в пацієнтів, які отримували метформін [132]. Треба зазначити, що результати дослідження S. Cufi et al. [49] стали підставою для організації в Іспанії дослідження II фази з оцінювання результативності комбінації трастузумабу та метформіну в неoad'ювантній терапії хворих на рак молочної залози.

Більшість клінічних досліджень націлена на пацієнтів із ЦД і резистентністю до інсуліну, які можуть модулювати протиракові переваги метформіну [120, 163, 165].

1.3.2 Перспективні напрямки вивчення протипухлинних ефектів метформіну

Метформін привертає все більшу увагу дослідників через протипухлинну дію, дешевизну та невелику кількість побічних ефектів. Однак відома низка проблем і питань щодо зазначеного препарату, які вимагають подальшого вивчення.

Так, більшість досліджень являють ретроспективний аналіз інформації щодо лікування різних типів раку в пацієнтів із ЦД2. Потрібно більш ретельне вивчення впливу метформіну на ризики та прогноз у пацієнтів без

ЦД2 для підтвердження або спростування результативності препарату в таких пацієнтів, а також уточнення ефективної дози метформіну.

Неоднозначним є питання щодо рівня плазмової концентрації метформіну та її результативності. Вибір адекватної дози та способу введення метформіну широко обговорюється при аналізі результатів експериментальних досліджень. На думку деяких авторів, дози метформіну, які зазвичай використовують у досліджах *in vitro*, істотно перевищують його концентрацію в крові хворих [147]. Показано, що після одноразового введення метформіну його концентрація в плазмі хворих на ЦД2 була в діапазоні від 0,5 до 2 мкг/мл (від 4 мкмоль до 15 мкмоль) [73]. У більшості досліджень *in vitro* метформін гальмував пухлинний ріст у дозах 0,5–50 ммоль, що, дійсно, набагато вище, ніж його рівень у крові в людини. Учені підраховали, що щоденне внутрішньоочеревинне введення метформіну в дозі 125 мг/кг миші еквівалентно дозі 600 мг для людини середньої ваги 60 кг, водночас доза 125 мг/кг приблизно в 4 рази менше максимально безпечної дози метформіну (2500 мг/день) [185]. Отже, у разі введення метформіну в дозах менше ніж 500 мг/кг у мишей його рівень у плазмі крові практично аналогічний такому у хворих на ЦД, які отримують лікування метформіном.

Z. Wu et al. [199] вивчали вплив дози метформіну на частоту об'єктивної відповіді на терапію. Учені дійшли висновку, що 500 мг і 1000 мг метформіну на день позитивно сприяють лікуванню. Водночас доза метформіну 500 мг забезпечила кращий ефект.

Отже, дослідження впливу різних способів введення метформіну в різних дозах є корисними для підбору найоптимальніших схем для профілактики та лікування раку.

На сучасному етапі до кінця не вивчені механізми дії метформіну в організмі людини. За таких обставин важливим є визначення основного шляху протипухлинної дії метформіну для подальшого пошуку клінічних маркерів ефективності препарату.

Метформін розглядається як препарат ад'ювантної терапії, проте проведено недостатню кількість досліджень щодо його взаємодії з хіміопрепаратами для терапії раку, а також поєднання метформіну та променевої терапії.

Відомі деякі гормонально-метаболичні та генетичні маркери передбачуваної відповіді на терапію метформіном, які вимагають додаткового вивчення (особливо генетичні) щодо потенційного методу відбору пацієнтів для ад'ювантної хіміотерапії метформіном.

Останнім часом увагу дослідників привернуло вивчення протиракових ефектів метформіну на проліферацію та апоптоз РЦЗ. Експериментальні дослідження показали, що метформін може пригнічувати проліферацію клітин і сприяти апоптозу в клітинних лініях множинного РЦЗ унаслідок активації АМФ-залежної протеїнкінази (АМФПК), пригнічення передачі сигналу рапаміцином (mTOR) [66, 68, 78].

Епідеміологічне дослідження J. Klubo-Gwiedzinska et al. [102] виявило менші розміри пухлини, вищу частоту повної ремісії та більшу виживаність без прогресування захворювання при РЦЗ у пацієнтів із ЦД, які отримували метформін. Дослідження патофізіології цієї асоціації *in vitro* документально підтвердили, що ефекти метформіну, які інгібували зростання, були зумовлені пригніченням сигнального шляху mTOR [102].

Подальші спостереження виявили диференціальну сприйнятливість різних клітинних ліній РЦЗ до антипроліферативної дії метформіну та показали, що наявність метаболічних субстратів (тобто глюкози) модифікує відповідь на метформін *in vitro* [32, 143].

S. Thakur et al. [186] виявили, що мітохондріальна гліцерофосфатдегідрогеназа (mGPDH) понадекспресується в разі РЦЗ, а надлишкова експресія mGPDH призводить до збільшення росту ракових клітин щитоподібної залози та стимуляції мітохондріального дихання для задоволення метаболічних потреб підвищеної проліферації. Дослідження

встановило, що mGPDH є новим регулятором росту та метаболізму РЩЗ, на який можна ефективно спрямувати дію метформіну.

J. Park et al. [142] у процесі експериментальних досліджень на мишах показали, що метформін може блокувати прогресування РЩЗ, який активується ожирінням. S. W. Cho et al. [44] досліджували терапевтичний потенціал метформіну при ПРЩЗ, і їхні результати показали, що метформін має протипухлинні ефекти в лікуванні ПРЩЗ унаслідок активації передачі сигналів AMPK і пригнічення передачі сигналів Akt.

C. T. Shen et al. [172] вивчали вплив регуляції метаболізму глюкози метформіном при ПРЩЗ і показали, що активація AMPK та інгібування передачі сигналів Akt / mTOR метформіном можуть відігравати суттєву роль у зниженні глікометаболізма ракових клітин.

Young Shin Song et al. [202] дослідили вплив метформіну на апоптоз та аутофагію клітин ПРЩЗ і виявили здатність метформіну пригнічувати життєздатність клітин ПРЩЗ і збільшувати апоптоз клітин у різних дозах (0,5–20 мМ), що свідчить про антиракову дію метформіну на клітини ПРЩЗ.

Попри велику кількість робіт щодо протипухлинної активності метформіну, обсерваційне дослідження C. Becker et al. [27] продемонструвало, що ні використання метформіну, ні будь-яких інших протидіабетичних препаратів не було пов'язано зі зменшенням ризику РЩЗ. Проте, загальна кількість пацієнтів із РЩЗ, які використовували метформін, у цьому дослідженні була дуже невеликою.

Останнім часом протипухлинна дія антиглікемічного препарату метформіну привернув увагу й вітчизняних учених. Оpubліковано кілька праць та оглядів даних літератури щодо впливу лікування ЦД на ризик розвитку та перебіг онкологічного процесу, зокрема, препарату метформін [6, 14, 18].

М. І. Лисяний та співавт. [4] провели експериментальне дослідження на крисах для вивчення прямого та комбінованого впливу метформіну при пухлинах головного мозку. Встановлено, що метформін, введений у дозі 50–

150 мг/кг маси тіла тварин, не гальмував зростання гліоми мозку, проте при комбінованому введенні із цисплатином або доксорубіцином він сприяв гальмуванню зростання гліоми.

В іншій роботі встановлена індивідуальна чутливість різних пухлин головного мозку до дії метформіну. Так, злоякісні пухлини мозку (гліобластоми) більш чутливі до впливу високих доз метформіну, ніж астроцити, але мало чутливі до дії малих доз [5]. Отже, результати, отримані в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* на тваринах, підтримують епідеміологічні дані про те, що використання метформіну асоціюється з нижчим ризиком раку, вказуючи на протипухлинний ефект цього препарату, особливо в умовах висококалорійної дієти [154, 166].

Р. В. Любота та співавт. [7] провели рандомізоване дослідження з вивчення впливу метформіну на ефективність неoad'ювантної системної терапії пацієнтів із метаболічним синдромом, хворих на рак молочної залози. Призначення метформіну сприяло зниженню глікемії (в середньому на 14 %) та концентрації тригліцеридів у сироватці крові (на 18 %).

Нашу увагу також привернула публікація С. М. Ткача [16], у якій розглядаються перспективи застосування метформіну як препарату, що сприяє поліпшенню лікування різних видів пухлин шлунково-кишкового тракту.

Щодо застосування метформіну при лікуванні РЩЗ, то таких робіт українських учених обмежена кількість. Так, В. Г. Хоперія та В. В. Васько [100] провели дослідження з оцінювання впливу метформіну на клітини медулярного РЩЗ. Учені виявили, що дія метформіну сприяє пригніченню росту клітин медулярного РЩЗ, що відбувається внаслідок зниження регуляції mTOR/6SK і pERK сигнальних шляхів. Робота визначає перспективність виявлення молекулярних мішеней дії метформіну в разі РЩЗ.

З огляду на викладене можна дійти висновку, що ефективність метформіну як засобу профілактики та/або лікування раку все ще потребує

дослідження. Зважаючи на безпеку та доступність метформіну, можна припустити, що незабаром будуть розширені клінічні випробування для перевірки ефективності метформіну для лікування диференційованого та недиференційованого РЩЗ. Розширення нашого розуміння протиракових механізмів метформіну допоможе оптимізувати умови лікування цим препаратом у вигляді монотерапії або в поєднанні з іншими терапевтичними стратегіями раку, зокрема, пацієнтів, які не страждають на ЦД. Кінцеві цілі майбутніх клінічних випробувань мають переміститися в бік довгострокової безрецидивної виживаності з мінімальними побічними ефектами в процесі монотерапії або ад'ювантному застосуванні для кращого розуміння потенціалу метформіну в клінічних умовах.

Висновки до розділу 1

Аналіз доступної літератури показав вплив ІР на ризик розвитку онкологічної патології.

Захворюваність і смертність від раку є вищою у хворих на цукровий діабет. Дедалі більша кількість досліджень доводить наявність зв'язку між цукровим діабетом і раком. Хворі на цукровий діабет мають підвищений ризик розвитку кількох типів раку, поміж них і раку щитоподібної залози.

Взаємозв'язок між цукровим діабетом і раком є взаємним: рак може розвиватися від цукрового діабету, а цукровий діабет — від раку, і співіснування зазначених захворювань значно погіршує прогноз. Необхідним є проведення досліджень для подальшого розуміння цього зв'язку.

Захворюваність на рак щитоподібної залози, особливо папілярного гістотипу, зросла в останні десятиліття паралельно зі зростанням поширеності ожиріння та цукрового діабету.

Препарати, що стабілізують інсулін, сприяють зниженню ризиків деяких видів раку. Одним із таких препаратів є метформін, протираковий

ефект якого підтверджується епідеміологічними, доклінічними та клінічними даними.

Необхідні подальші дослідження щодо визначення безпосередніх цілей метформіну, а також критичних регуляторів/медіаторів протиракових реакцій, які були продемонстровані *in vitro* та *in vivo*.

Необхідно оцінити клінічну чутливість до метформіну в пацієнтів із диференційованим і недиференційованим раком щитоподібної залози.

Розширення нашого розуміння протиракових механізмів метформіну дасть змогу оптимізувати умови лікування метформіном у вигляді монотерапії або ад'ювантного застосування в пацієнтів із раком щитоподібної залози.

Подальші клінічні дослідження мають сприяти розв'язанню питання безпеки метформіну в процесі лікування супутніх захворювань при раку щитоподібної залози та цукровому діабеті як терапії раку щитоподібної залози, незалежної від цукрового діабету.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих на папілярний рак щитоподібної залози

Дослідження проводилися в ДУ «ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» в клінічному відділенні ядерної медицини та в атестованому підрозділі — лабораторії радіаційної онкології (акредитаційний сертифікат серія № 014402 від 25.04.2019 р., чинний до 24.02.2022 р., свідоцтво про відповідність систем вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005, № 01–0011/2022 від 07.02.2022 р., чинне до 07.02.2025 р.).

Від пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у дослідженні, яке проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964–2013 рр.). Протоколи дослідження схвалені Комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «ІМРО НАМН України».

Відповідно до завдання дослідження за звітний період обстежено понад 200 хворих із гістологічно підтвердженим ПРЩЗ.

Діагноз усіх хворих — рак щитоподібної залози — був встановлений за місцем хірургічного лікування. Матеріал, а саме патогістологічні мікропрепарати видаленої щитоподібної залози, був наданий для дослідження одному або двом незалежним морфологам ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». Після підтвердження діагнозу ПРЩЗ хворих направляли до відділення ядерної

медицини, де вони за програмою протипухлинного лікування отримали радіонуклідну терапію.

У всіх випадках аналізу підлягали такі дані хворих на РЦЗ: стать, вік хворих, обсяг хірургічного втручання, стадія захворювання за класифікацією TNM [140], розробленої Американським об'єднаним протираковим комітетом і Міжнародним протираковим товариством. В основу класифікації РЦЗ за системою TNM покладені два параметри: поширеність пухлини та вік пацієнта.

У процесі аналізу результатів морфологічного дослідження видаленої пухлинної тканини брали до уваги такі параметри: морфологічний варіант пухлини органу, наявність капсули пухлини, інвазії пухлини в капсулу та за її межі, наявність мультицентричного росту та внутрішньоорганних метастазів, білатеральність пухлинного ураження, метастази в лімфовузлі.

Також проводилися вимірювання антропометричних показників хворих із подальшим розрахунком індексу маси тіла.

Співвідношення маси тіла та росту розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = M / H^2 \quad (2.1),$$

де M — маса, кг;

H — зріст, м.

Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м² за А. Кетле) інтерпретували згідно з класифікацією ВООЗ (1997 р.): менше 18,5 кг/м² — знижена вага; 18,5–24,9 кг/м² — нормальна вага, 25,0–29,9 кг/м² — надлишкова вага, 30,0–34,9 кг/м² — ожиріння I ступеня, 35,0–39,9 кг/м² — ожиріння II ступеня, понад 40 кг/м² — ожиріння III ступеня [52].

Ступінь ІР визначали за індексом НОМА-ІР за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = I_n \times G_L / 22,5 \quad (2.2),$$

де Ін — інсулін натще, мкОд/мл;

Гл — глюкоза крові натще, ммоль/л [75].

Індекс НОМА-ІР $\leq 2,7$ вважали нормою, індекс НОМА-ІР $\geq 2,7$ – ІР.

Критерії включення хворих у дослідження:

- радикальний обсяг операції (тиреоїдектомія);
- хворі на РЩЗ із папілярною гістологічною будовою пухлини.

Критерії виключення хворих із дослідження:

- хворі на РЩЗ із папілярно-фолікулярною гістологічною будовою пухлини;
- хворі із цукровим діабетом 2 типу.

У дослідження було включено 142 пацієнти, хворі на ПРЩЗ, з них: жінок — 119 (83,8 %), чоловіків — 23 (16,2%), тобто жінок було в 5,2 рази більше ніж чоловіків. Вікових відмінностей між ними не було виявлено, середній вік хворих склав $47,87 \pm 1,53$ року.

За результатами вимірювання антропометричних показників при первинній госпіталізації пацієнтів було розподілено на 5 груп (G-1–G-5) за індексом маси тіла (рис. 2.1), причому в першій групі тільки 4,23 % хворих мали нормальну вагу ($18,5 \leq \text{ІМТ} < 24,9$).

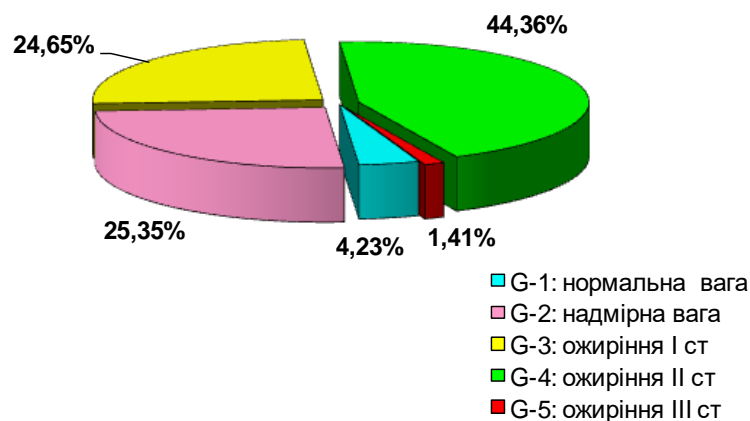


Рис. 2.1 Розподіл хворих на ПРЩЗ по групах за індексом маси тіла

Переважає більшість хворих (44,36 %) мала ожиріння II ступеня – четверта група ($35,0 \leq \text{ІМТ} < 39,9$); надлишкову вагу та ожиріння I ступеня мали приблизно однакова кількість хворих 25,35 % та 24,65 %, відповідно.

Розподіл хворих за статтю, віком та ІМТ наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ПРЦЗ за віком, статтю та ІМТ

Параметр (n = 142)	Група за ІМТ				
	G-1, n = 6	G-2, n = 36	G-3, n = 35	G-4, n = 63	G-5, n = 2
Стать					
Жінки, n = 119 абс. (%)	3 (50)	31 (86,1)	29 (92,9)	54 (87,09)	2 (100)
Чоловіки, n = 23 абс. (%)	3 (50)	5 (13,9)	6 (17,1)	9 (14,5)	–
Вік, (роки)					
18–44, n = 60 абс. (%)	4 (66,7)	26 (72,2)	12 (34,3)	17 (27,0)	1 (50,0)
45–59, n = 49 абс. (%)	1 (16,7)	3 (8,3)	17 (48,6)	27 (42,9)	1 (50,0)
60–75, n = 33 абс. (%)	1 (16,7)	7 (19,4)	6 (17,1)	19 (30,2)	–

Як видно з таблиці 2.1, у віці 18–44 роки – 30 із 60 хворих мали нормальну або надмірну вагу, інші 30 хворих – I–II ступінь ожиріння. У віковому періоді 45–59 роки – 44 з 49 хворих мали ожиріння I–II ступеня. У цій віковій категорії нормальна або надлишкова маса спостерігалась тільки у 4 хворих. У віковій категорії 60–75 роки превалював II ступінь ожиріння – 19 із 33 хворих.

За показником індексу НОМА-ІR хворих було розподілено на дві групи дослідження. Якщо отриманий показник індекс НОМА-ІR був більше за 2,7, то він оцінювався як підвищений і відповідав ІР. У першу групу увійшло 80 хворих на ПРЦЗ без ІР, у другу – 62 хворих з ІР (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика обстежених 142 хворих на ПРЦЗ
за індексом НОМА-ІR

Показник	Індекс НОМА-ІR ($\leq 2,7$), n = 80		Індекс НОМА-ІR ($\geq 2,7$), n = 62	
	абс.	%	абс.	%
Стать				
Ж	69	86,25 \pm 3,20*	50	80,64 \pm 3,89
Ч	11	13,75 \pm 0,11*	12	19,36 \pm 0,27
Вік, роки				
18–44	41	51,25 \pm 1,72*	19	30,65 \pm 1,26
45–59	24	30 \pm 1,21*	25	40,32 \pm 1,98
60–75	15	18,75 \pm 1,15*	18	29,03 \pm 2,23
Розмір пухлини				
T1	41	51,3 \pm 1,56*	41	66,1 \pm 2,28
T2	22	27,5 \pm 2,91*	12	19,4 \pm 1,15
T3	12	15,0 \pm 1,01*	9	14,5 \pm 0,32
T4	5	6,3 \pm 0,10*	–	–
Ураження лімфовузлів (критерій N)				
N0	39	48,8 \pm 3,53*	30	48,4 \pm 4,12
N1	6	7,5 \pm 0,16*	7	11,3 \pm 0,55
N1a	14	17,5 \pm 1,51*	8	12,9 \pm 0,28
N1b	6	7,5 \pm 0,22*	3	4,8 \pm 0,36
Nx	16	20,0 \pm 1,91*	14	22,6 \pm 0,42
Стадія				
I	56	70,0 \pm 1,61*	48	77,4 \pm 0,52
II	9	11,3 \pm 0,23*	4	6,5 \pm 0,45
III	9	11,3 \pm 0,70*	9	14,5 \pm 0,46
IV	6	7,5 \pm 0,30*	1	1,6 \pm 0,32
Кількість курсів РІТ				
1	40	50,0 \pm 1,62*	24	38,7 \pm 1,72
2	40	50,0 \pm 1,37*	38	61,3 \pm 2,51

Примітка.

* – вірогідність відмінностей між групами пацієнтів з показниками НОМА-ІR до та більше 2,7 ($p < 0,01$ за критерієм χ^2)

При аналізі наведених в таблиці 2.2 даних встановлено, що жінки превалювали як у групі з наявністю ІР та без неї. ІР превалювала у хворих на ПРЦЗ віком більше за 45 років.

У групі без ІР переважно знаходились молоді пацієнти віком до 44 років – 51,25 %, тоді як у другій групі (з ІР) 69 % пацієнтів мали вік більше 44 років, при цьому що жінки превалюють в обох групах – 86,25 та 80,64 %. Медіана віку в групах складала 47,0 та 49,5 роки відповідно.

Аналіз розподілу хворих за стадіями пухлинного процесу, за розміром пухлин та наявністю ураження лімфовузлів показав, що не спостерігається суттєвих розбіжностей між групами (табл. 2.2). Таким чином, на тлі вивчених параметрів клінічні групи ідентичні.

Треба зазначити, що зі збільшенням кількості курсів РІТ збільшується частота виявлення ІР.

Залежність ІР у хворих на ПРЦЗ від індексу маси тіла подано в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Залежність ІР від індексу маси тіла у хворих на ПРЦЗ у післяопераційному періоді (n = 142)

Показник	Нормальний ІМТ (n=45)	Надлишок маси тіла (n=55)	Ожиріння (n=42)
Частота ІР (абс., %)	17 (37,8±2,25*)	14 (25,4±1,86**)	15 (35,7±2,69*)

Примітки:

* $p < 0,001$ – різниця між групою хворих з нормальним ІМТ в порівнянні з групою хворих з ожирінням;

** $p < 0,05$ – різниця між групою хворих у яких є надлишок маси тіла в порівнянні з групою хворих з ожирінням.

Як видно з наведених даних у табл. 2.3 частота виявлення ІР при нормальному ІМТ складає 37,8%, при надлишкової маси тіла – 25,4% і при

ожирінні 35,7%. Таким чином, частота ІР практично не залежить від індексу маси тіла у хворих на ПРЦЗ.

За результатами морфологічного дослідження ПРЦЗ з метою виявлення агресивності клінічного перебігу ПРЦЗ проаналізовано наданий матеріал за такими висновками гістологів (рис. 2.2): інвазія у капсулу пухлини, інвазія в капсулу залози, інвазія у навколишні м'які тканини, метастази у регіонарні лімфовузли, інвазія у власну капсулу, неінкапсульований рак та мультицентричність росту.

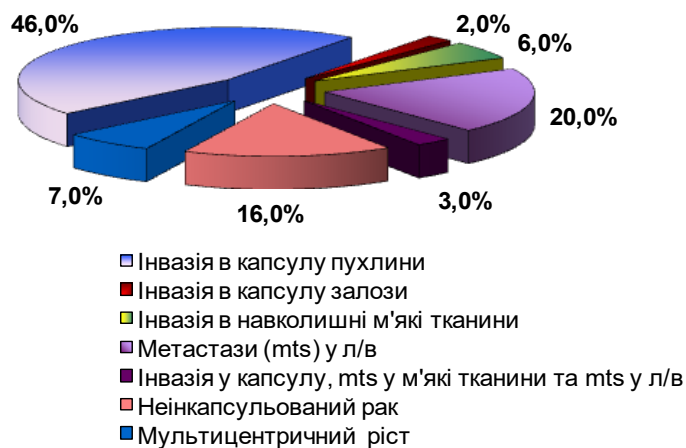


Рис. 2.2 Розподіл 142 хворих по групах за морфологічним висновком

Для подальшого аналізу було сформовано три групи дослідження за основною морфологічною ознакою ПРЦЗ (рис. 2.3):

- інкапсульований рак (перша група);
- неінкапсульований рак (друга група);
- наявність метастатичного ураження (третя група).

Таким чином, при аналізі отриманих гістологічних висновків з урахуванням основних морфологічних ознак, інкапсульований ПРЦЗ склав 47,0 % випадків, неінкапсульований – 23,0 % та наявність метастатичного ураження – 30,0 %.

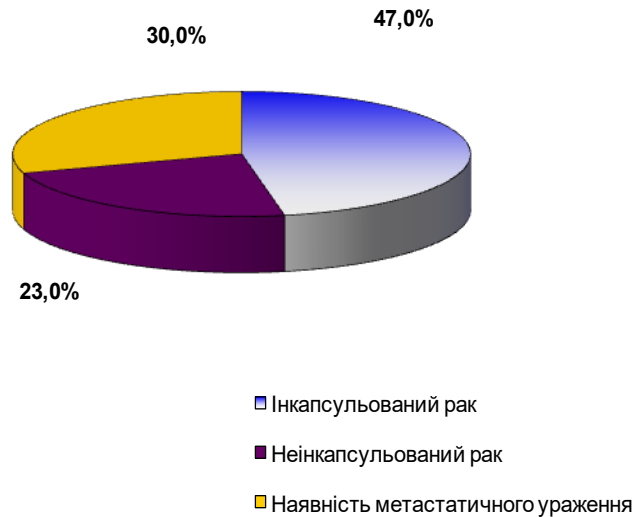


Рис. 2.3 Розподіл 142 хворих по групах за основними морфологічними ознаками

У процесі подальшого дослідження частина хворих зменшилась у зв'язку з різними причинами:

- досягли тиреоїдної абляції (закінчили лікування);
- лікувалися в інших стаціонарах України;
- знаходяться на етапі підготовки до другого курсу РЙТ.

Із 142 досліджуваних хворих на ПРЦЗ оцінено рівні тиреоїдного статусу та показники вуглеводного обміну в динаміці комплексного лікування та проаналізовано дані в 77 хворих без та з ІР: 40 та 37 хворих, відповідно.

Для аналізу даних щодо рівнів ІФР-1 та ІФР-2 перед проведенням 1 та 2 курсів РЙТ за наявності або відсутності ІР (з призначенням метформіну) відібрано 64 хворих на ПРЦЗ, та сформовано дві основні групи та групу порівняння (10 пацієнтів без онкологічної патології).

Для подальшого аналізу результатів дослідження хворі були розподілені в такий спосіб:

- 1 група — хворі без ІР (27 пацієнтів);
- 2 група — хворі з ІР (37 пацієнтів);

— підгрупа 2 А — отримували тільки супресивну гормонотерапію L-тироксином (12 пацієнтів);

— підгрупа 2 Б — додатково до супресивної терапії L-тироксином призначено метформін (25 пацієнтів);

3 група порівняння — 10 пацієнтів.

Для ретроспективного аналізу відібрано 23 хворих на ПРЦЗ із рецидивним перебігом захворювання. Зазначеним пацієнтам було проведено комплексне лікування, яке складалося з хірургічного лікування, РЙТ та супресивної гормонотерапії. Також було проведено забір крові для визначення рівнів ІФР-2 у сироватці крові в 7 хворих із рецидивним перебігом на етапі моніторингу та 4 пацієнтам з агресивним перебігом захворювання після проведеного хірургічного лікування для можливого пошуку новітніх прогностичних маркерів агресивного або рецидивного перебігу ПРЦЗ.

2.2 Методи комплексного лікування хворих на ПРЦЗ

Усі пацієнти за програмою лікування отримували РЙТ, метою якої було досягнення абляції залишкової тиреоїдної тканини. Активність радіоїоду на один курс визначалася згідно із чинними протоколами лікування. Радіонуклідна терапія проводиться з дотриманням норм і правил радіаційної безпеки. Після проведення РЙТ ^{131}I -натрієм йодидом проводилася зовнішня радіометрія хворих із використанням дозиметра-радіометра «Терра»-МКС-05 в одиницях потужної еквівалентної дози (мкЗв/год) з дотриманням стандартної геометрії розташування детектора радіометра від пацієнта. Час перебування хворих у «закритому» режимі складав від 3 д до 7 д, що визначалося показаннями дозиметричних вимірювань. Коли дані поверхневої дозиметрії дорівнювали 10 мкЗв/год на тіло, проводили сцинтиграфію всього тіла на «залишкових» активностях ^{131}I .

Згідно з програмою протипухлинного лікування, а саме після проведення першого курсу РЙТ хворим була призначена супресивна терапія L-тироксином у дозі, що розраховувалася за показниками ваги пацієнта. У подальшому, упродовж 6 місяців хворий проходив супресивну терапію L-тироксином під контролем рівня ТТГ.

Пацієнтам з ІР після першого курсу РЙТ у поєднанні з базовою терапією L-тироксином призначали метформін по 1 капсулі (500–850 мг) двічі на добу під час приймання їжі. Призначену дозу метформіну коригували за результатом показника індексу НОМА-ІР. Також проводили моніторинг клінічного стану пацієнтів упродовж 6 міс.

Під час дослідження проводили спостереження на виявлення побічних дій та змін із боку шлунково-кишкової системи та інших органів та систем для оцінювання переносимості препарату.

2.3. Лабораторні та променеві методи обстеження

За результатами планових досліджень, які проводились у ТОВ «Медичний центр здоров'я» (свідоцтво про відповідність систем вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005, № 01–0017/2021 від 25.10.2021 р., чинне до 07.02.2024 р.) у процесі комплексного протипухлинного лікування РЦЗ використовували висновок згідно з договором № 02/01/20-ТЗ від 02.01.2020 р. Для оцінювання вмісту в сироватці крові інсуліну використовували імуноаналізатор-фотометр спектрохемілюмінесцентний «COBAS e411» (Японія); глюкози та глікозильованого гемоглобіну — аналізатор-фотометр «COBAS 311» (Німеччина), С-пептиду — аналізатор-фотометр імунофлуоресцентний «AIA-2000» (Японія).

У всіх пацієнтів у лабораторії радіаційної онкології ДУ «ІДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» визначали вміст ІФР-1 та ІФР-2 у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартного набору реактивів «Human ІФР-1

(Insulin-like Growth Factor 1) ELISA Kit» та «Human IGF-2 (Insulin-like Growth Factor 2) ELISA Kit» фірми «Elabscience Biotechnology Inc. USA». Вимірювання проводили напівавтоматичним імуноферментним аналізатором «Immunochem-2100» (США).

Усім хворим виконували сонографічні дослідження: ультразвукове дослідження ложа або залишку тканини ЦЗ (за необхідності виконували тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію), ультразвукове дослідження черевної порожнини, оглядову рентгенографію органів грудної клітини, комп'ютерну томографію (за необхідністю).

2.4. Статистичні методи дослідження

Статистичний аналіз даних виконували за допомогою пакета статистичних програм «Statistica-10» при використанні непараметричних методів для малих вибірок. Результати порівнювали між групами за допомогою критерію Манна–Уїтні. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Статистичне оброблення результатів вимірювань та розрахунків проводили методом варіаційного аналізу з визначенням мінімальних, максимальних, середніх значень і середньоквадратичних відхилень величини, розподілу значень вивченого параметру.

Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою рангової кореляції Спірмана (r_s). Відмінності вважали за статистично значущі при $p < 0,05$. Достеменність повної ймовірності оцінювали за допомогою визначення 95 ДІ (95 % довірчий інтервал), коли значення відмінності не перевищували межу $\alpha = 0,05$ при кожному порівнянні. База даних сформована в ліцензійній програмі Excel.

Для перевірки достовірності між групами хворих використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні. Усі статистичні обробки даних проводили з використанням програми IBM SPSS Statistics ver. 20.

Прикладні статистично-математичні розрахунки дають змогу повністю скласти матричну кореляційну залежність, незалежно від того чи відповідають первинні дані закону Гауса (нормальному закону).

Особливо це стосується двомірних розподілів для негаусовських випадкових величин, що мають обмежену кількість своїх експериментальних значень. Для отримання двовимірної сукупності, близької до нормальної, можна вдатися до різних перетворень даних.

Як альтернатива може бути запропонований спосіб, заснований на використанні рангів вимірювань кожної змінної. Цей підхід призводить до визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмана. Зрозуміло, цей метод доцільний також у разі, коли дані від початку задані у вигляді рангів [3].

Для дослідження кореляційних зв'язків між рівнями ІФР-1, інсуліном та показником ІР (для парних відносин) при невідповідності нормального розподілу було вирішено проводити визначення величини рангової кореляції Спірмана (r). Коефіцієнт кореляції рангів Спірмана – це один із показників сили зв'язку (яка ще має назву – шкала Чеддока).

За шкалою Чеддока проводили якісне оцінювання ступеня зв'язку випадкових величин з використанням коефіцієнта кореляції (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Шкала Чеддока

Значення коефіцієнта кореляції	Зв'язок
[0,1...0,3)	незначний
[0,3...0,5)	помірний
[0,5...0,7)	істотний
[0,7...0,9)	високий
[0,9...0,99]	дуже високий
1,0	функціональний

Перевірка гіпотези про рівність середніх величин у досліджених вибірках у разі нормального розподілу проводився за допомогою t-критерію

Стюдента, у разі ненормального – U тесту Манна–Уїтні. Для порівняння кількісних параметрів у двох зв'язаних вибірках був застосований Wilcoxon Matched Pairs Test.

Розбіжності між порівнювальними показниками та групами визнавалися достовірними при значенні довірливого інтервалу більш чи рівному 95% ($p < 0,05$).

Для перевірки узгодженості моделі з вихідними даними використовували критерій Хосмера-Лемешова, який показує рівень значущості, при якому не відкидається гіпотеза про припустимо незначні розбіжності між фактичною та модельною класифікацією.

РОЗДІЛ 3

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ У ДИНАМІЦІ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТФОРМІНУ ЗА
НАЯВНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

Відповідно до мети у дослідження включено та обстежено 77 хворих на ПРЩЗ, яким згідно з програмою протипухлинного лікування зазначеного захворювання було призначено 2 курси РЙТ.

На рисунку 3.1 подано схему дослідження хворих на ПРЩЗ.

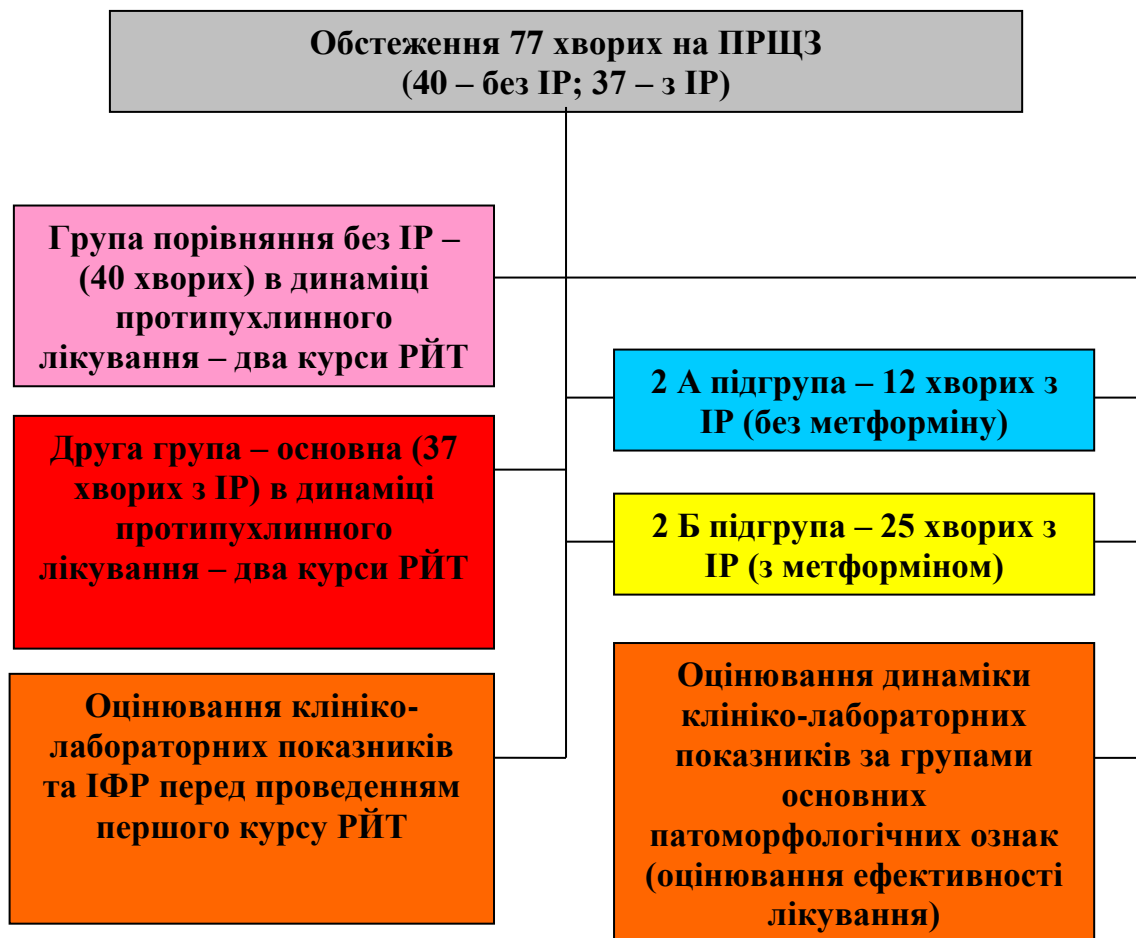


Рис. 3.1 Схема дослідження хворих на ПРЩЗ

Хворих було розподілено за морфологічними ознаками а саме: інкапсульований рак (перша група); неінкапсульований рак (друга група); наявність метастатичного ураження (третья група). Оцінювання результативності лікування хворих на ПРЦЗ без ІР проводили за групами основних патоморфологічних ознак ПРЦЗ у динаміці протипухлинного лікування (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Розподіл хворих на ПРЦЗ без ІР

Зведена інформація антропометричних параметрів та клініко-лабораторних показників в динаміці за групами основних патоморфологічних ознак хворих на ПРЦЗ без ІР подана в таблиці 3.1.

Рівень інсуліну у хворих на ПРЦЗ без ІР між групами за агресивністю пухлини на другому курсі РЙТ зростав в 1,23 раза в 1-й групі, в 1,44 раза – в 2-й групі, в 1,48 раза – в 3-й групі, проте як на першому курсі рівень інсуліну не відрізнявся між групами, тобто пацієнти ставали інсулінорезистентними в процесі лікування в 2-й та 3-й групах й потребували подальшого коригування терапії.

Також спостерігалось незначне збільшення показників С-пептиду у 1,1 раза (5–10 %) між групами, що корелювало з підвищенням інсуліну в цих групах.

Таблиця 3.1

Антропометричні та клініко-лабораторні показники хворих на ПРЦЗ без ІР в групах за основними морфологічними ознаками в динаміці протипухлинного лікування

Показник	Група дослідження, n = 40					
	Перша група (інкапсульований, n = 20)		Друга група (неінкапсульований, n = 6)		Третя група (з метастатичним ураженням, n = 14)	
	медіана		медіана		медіана	
	Перший курс РІТ	Другий курс РІТ	Перший курс РІТ	Другий курс РІТ	Перший курс РІТ	Другий курс РІТ
1	2	3	4	5	6	7
Вага, кг	78,00 ±4,25*	81,23 ±4,32	73,05 ±3,78*	74,18 ±3,57	64,65 ±3,14*	66,63 ±3,68
Зріст, см	164,61 ±3,38*	164,63 ±3,86	166,40 ±3,35*	166,40 ±3,48	165,65 ±3,69*	165,66 ±3,69
ІМТ	28,78 ±2,16*	30,30 ±3,57	26,72 ±4,07*	28,17 ±3,85	23,85 ±3,91*	27,10 ±3,48
Вік, роки	48,28 ±2,53*	48,80 ±4,22	44,11 ±3,38*	44,70 ±3,77	58,00 ±3,59*	58,60 ±3,61
Глюкоза, ммоль/л	4,65 ±3,11*	5,18 ±3,16	4,41 ±4,61*	4,76 ±3,16	4,96 ±3,09*	5,28 ±3,38
Інсулін, мкМОд/мл	7,88 ±2,35*	9,73 ±2,78	7,91 ±3,38*	11,40 ±3,18	7,70 ±3,68*	11,40 ±3,56
Індекс НОМА-ІР	1,63 ±2,69*	2,23 ±2,98	1,78 ±3,25*	3,40 ±3,45	1,82 ±3,69*	3,82 ±3,97
С-пептид, нг/мл	1,90 ±3,11*	2,31 ±3,45	2,06 ±4,08*	2,34 ±3,16	2,28 ±3,45*	2,59 ±2,99
НbA1c, %	5,54 ±2,74*	6,10 ±3,65	5,21 ±3,71*	6,25 ±3,85	5,27 ±3,55*	6,33 ±2,85

Примітка.

* – вірогідність відмінностей між показниками до та після РІТ ($p < 0,05$)

У процесі аналізу показника індексу НОМА-ІР перед 2-м курсом РІТ він збільшувався в 1-й групі в 1,33 раза, в 2-й групі – в 1,46 раза, в 3-й групі – 1,45 раза. Показник індексу НОМА-ІР на 1 та 2 курсах був вищим у групах з більш агресивною патоморфологічною ознакою (2 та 3 групи).

Отже, на тлі лікування спостерігалось зростання рівня інсуліну та індексу НОМА-ІР. Скоріше за все це пов'язано з призначенням за протоколами лікування супресивної гормонотерапії L-тироксину та активацією наднирничкової осі, яка відіграє одну з провідних ролей у формуванні ІР.

Розподіл хворих на ПРЦЗ з ІР за морфологічною ознакою подано на рис. 3.3.



Рис. 3.3 Розподіл хворих на ПРЦЗ з ІР

Зведена інформація антропометричних параметрів та клініко-лабораторних показників в динаміці за групами основних патоморфологічних ознак хворих на ПРЦЗ з ІР подана в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Антропометричні та клініко-лабораторні показники за медіаною у пацієнтів на ПРЦЗ з ІР в групах за основними морфологічними ознаками в динаміці протипухлинного лікування

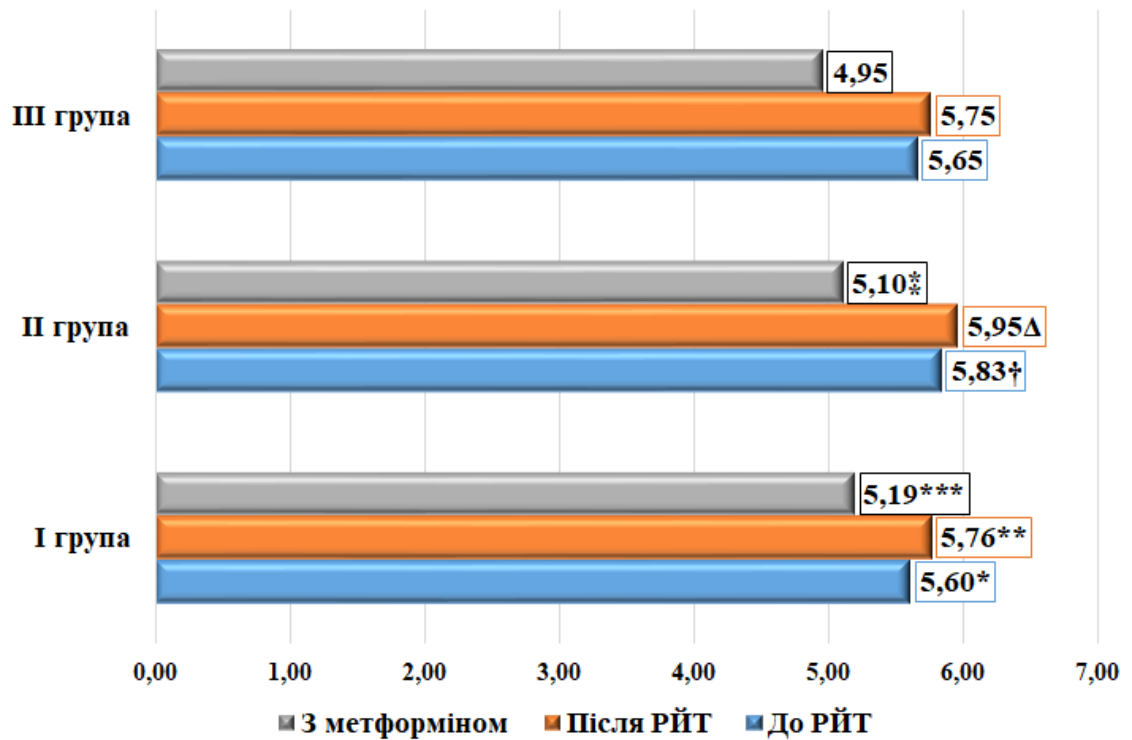
Показник	Група дослідження, n = 37								
	Перша група (інкапсульований, n = 18)			Друга група (неінкапсульований, n = 8)			Третя група (з метастатичним ураженням, n = 11)		
	медіана			медіана			медіана		
	Перший курс РІТ	Другий курс РІТ n = 5	Другий курс РІТ з метформіном n = 13	Перший курс РІТ	Другий курс РІТ n = 5	Другий курс РІТ з метформіном n = 3	Перший курс РІТ	Другий курс РІТ n = 3	Другий курс РІТ з метформіном n = 8
Вага, кг	83,00±2,65*	86,00±2,78†	93,50±2,85	82,50±3,08*	85,50±3,99†	78,00±3,35	85,50±2,71*	86,00±2,81†	93,00±2,62
Зріст, см	161,50±5,48*	161,60±4,65†	161,00±4,23	159,00±3,87*	159,00±2,86†	161,00±3,42	162,50±3,45*	162,00±3,16†	162,30±3,36
ІМТ	30,48±3,45*	30,65±3,86†	32,89±3,69	32,43±3,45*	32,35±3,45†	29,36±3,58	33,15±3,25*	37,25±3,33†	33,50±2,82
Глюкоза, ммоль/л	5,60±2,11*	5,76±1,71†	5,19±2,58	5,83±1,86*	5,95±1,45†	5,10±1,86	5,65±1,16*	5,75±2,01†	4,95±2,65
Інсулін, мкМОд/мл	16,22±2,54*	18,53±3,69†	13,28±1,89	15,82±2,69*	16,90±2,11†	10,58±2,16	16,32±2,45*	19,52±1,11†	11,90±2,02
Індекс НОМА-ІР	3,96±1,38*	4,16±1,11†	2,74±1,03	4,27±1,23*	4,47±1,86†	2,40±1,09	3,99±1,32*	4,37±1,22†	2,62±1,41
С-пептид, нг/мл	3,01±1,21*	3,20±1,63†	2,36±1,69	3,49±1,41*	4,19±1,51†	2,30±2,21	2,95±2,11*	3,65±2,16†	2,93±1,58
Глікозилований гемоглобін, %	5,50±0,98*	5,65±0,45†	5,50±0,78	5,60±0,91*	6,30±1,63†	5,00±1,11	5,60±1,21*	5,90±1,11†	5,43±1,63

Примітки: * – вірогідність відмінностей у групі пацієнтів після I та II курсу РІТ (p < 0,01);

† – вірогідність відмінностей у групі пацієнтів після II курсу РІТ та II курсу РІТ з метформіном (p < 0,01) (p < 0,05)

Для більшої наочності дані таблиці 3.2 подано графічно.

На рисунках 3.4–3.8 подано динаміку лабораторних показників пацієнтів з ІР (медіанні значення розподілу) на першому та другому курсах РЙТ без- та з додаванням до стандартної схеми лікування метформіну.



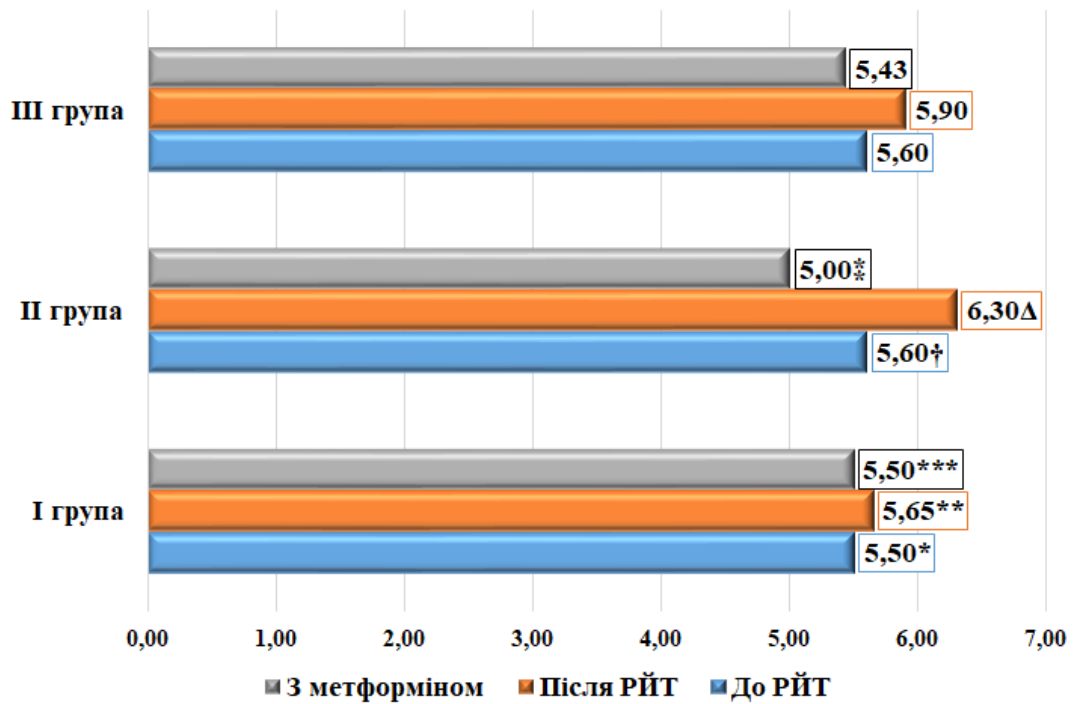
Примітки:

- * – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після першого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- ** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- *** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РЙТ з метформіном ($p < 0,05$);
- † – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після першого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- Δ – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- * – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РЙТ з метформіном ($p < 0,05$).

Рис. 3.4 Визначення рівнів глюкози у хворих на ПРЦЗ з ІР

Як видно з рисунку 3.4 показник глюкози на першому курсі РЙТ склав 5,60–5,83 ммоль/л для усіх груп дослідження й не мав достовірних відмінностей. Після РЙТ глюкоза збільшувалась у 1,05 раза й склала 5,67–5,83 ммоль/л, що перевищувало референтне значення у 5,5 ммоль/л. У групі,

що приймали метформін спостерігалось зменшення рівня глюкози у 1,1–1,2 рази. Медіанні значення склали 4,95–5,19 ммоль/л.



Примітки:

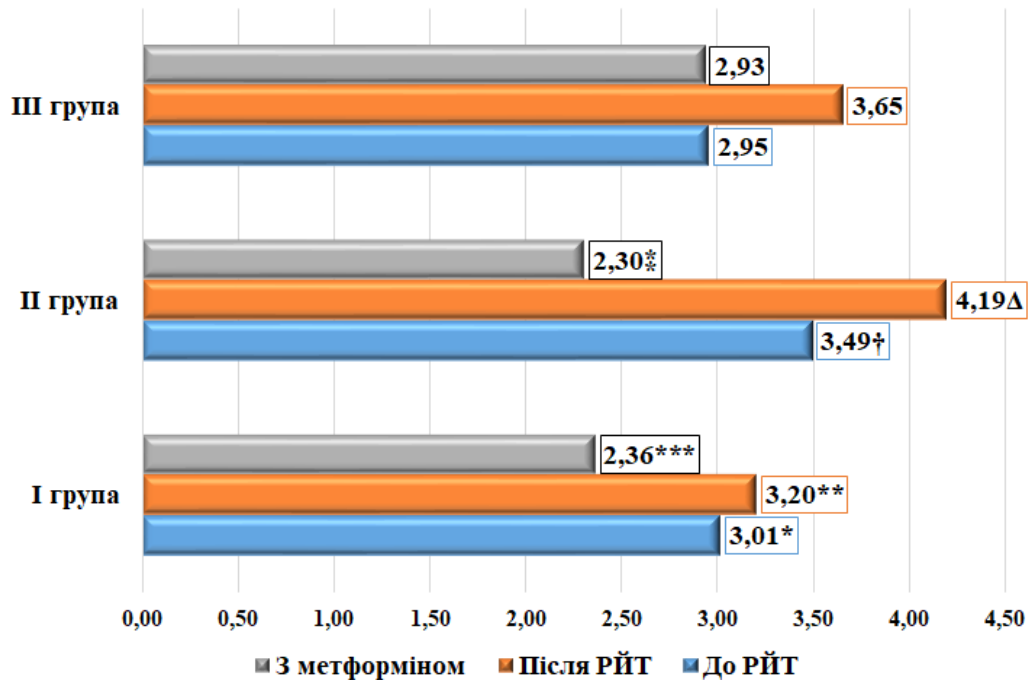
- * – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після першого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- ** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- *** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РЙТ з метформіном ($p < 0,05$);
- \dagger – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після першого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- Δ – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- * – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РЙТ з метформіном ($p < 0,05$).

Рис. 3.5 Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну у хворих на ПРЦЗ з ІР

Як видно з рисунку 3.5, показник глікозильованого гемоглобіну в першій групі склав 5,50 % на першому курсі РЙТ, та 5,65 % — на другому, тобто достовірно не змінювався. Тоді як у другій та третій морфологічних групах цей показник на другому курсі РЙТ збільшився у 1,2 рази.

Для пацієнтів, що приймали метформін спостерігалось зменшення показника глікозильованого гемоглобіну порівняно з групою, що отримувала стандартну схему лікування у 1,1–1,3 рази.

Як видно з рисунку 3.6 для усіх морфологічних груп на другому курсі РЙТ спостерігалось збільшення С-пептиду. У другій та третій морфологічних групах С-пептид збільшився у 1,2–1,23 раза (на 10 %) порівняно з показниками на першому курсі РЙТ.



Примітки:

- * – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після першого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- ** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- *** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РЙТ з метформіном ($p < 0,05$);
- † – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після першого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- Δ – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РЙТ ($p < 0,05$);
- * – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РЙТ з метформіном ($p < 0,05$).

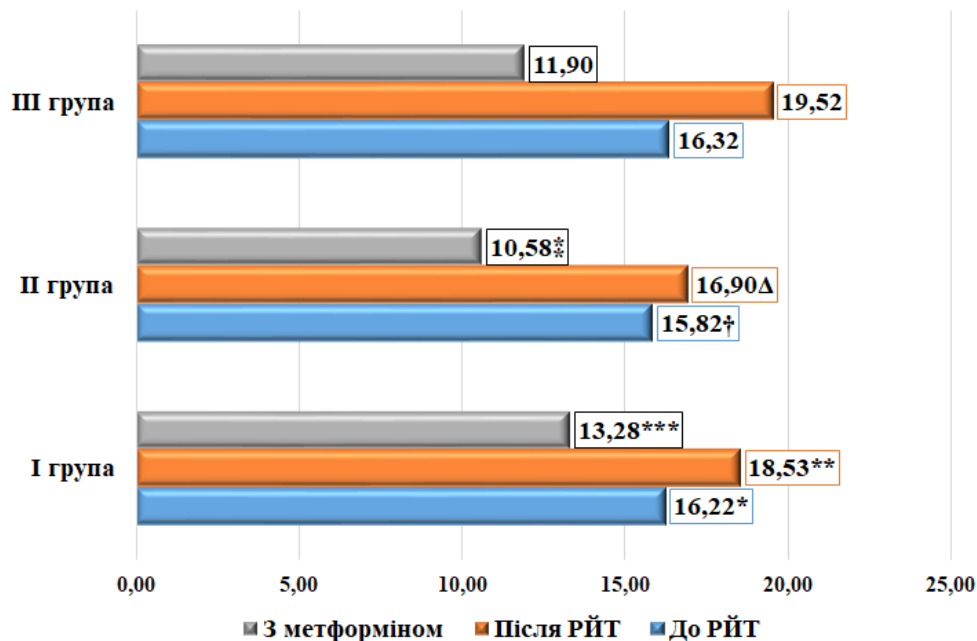
Рис. 3.6 Визначення рівня С-пептиду у хворих на ПРЦЗ з ІР, $n = 37$ ($p = 0,95$)

У групі пацієнтів, що отримували лікування за стандартною схемою та з додаванням метформіну, спостерігалось зменшення рівня С-пептиду у 1,28–1,5 раза у порівнянні зі стандартною схемою лікування. Треба звернути увагу на те, що в третій групі цей показник не змінювався.

Як видно з рисунку 3.7, показник інсуліну на першому курсі РЙТ склав 15,82–16,32 мкМод/мл й не мав достовірних відмінностей в залежності від

агресії пухлини. У всіх трьох морфологічних групах спостерігалось підвищення рівнів інсуліну в 1,1–1,2 раза у хворих, які одержували лікування за стандартною схемою лікування.

Водночас у групі, що отримувала метформін, спостерігалось зменшення рівня інсуліну (інкапсульовані пухлини) у 1,4 раза, та у 1,5–1,7 разів (неінкапсульовані пухлини та пухлини з метастазуванням) (рис. 3.7).



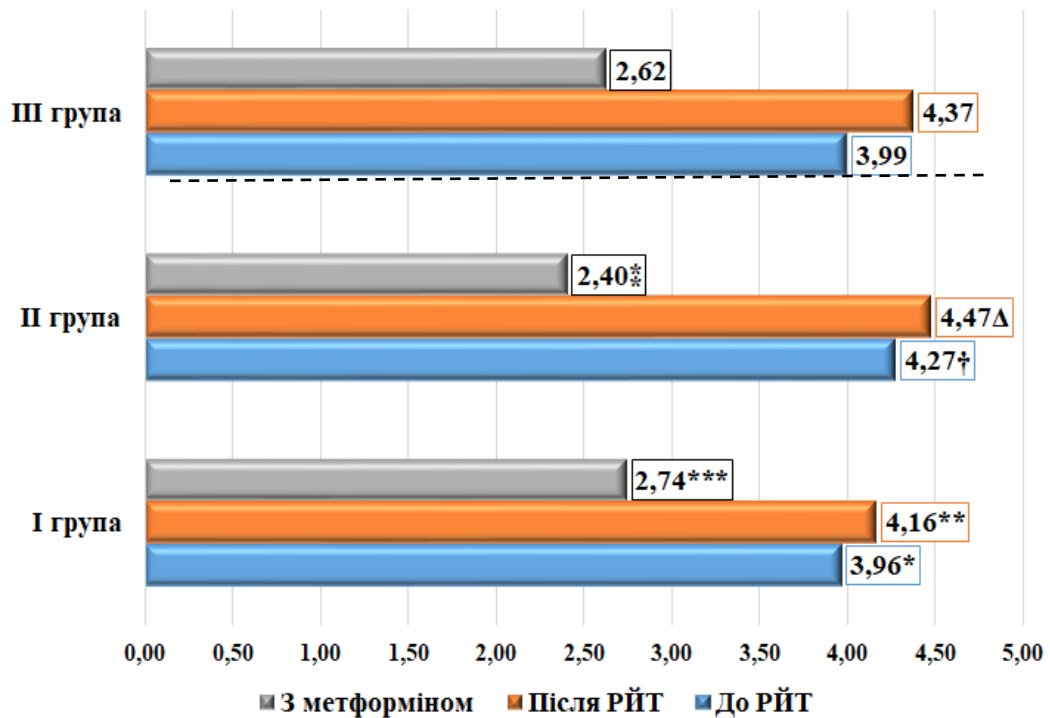
Примітки:

- * – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після першого курсу РІТ ($p < 0,05$);
- ** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РІТ ($p < 0,05$);
- *** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РІТ з метформіном ($p < 0,05$);
- † – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після першого курсу РІТ ($p < 0,05$);
- Δ – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РІТ ($p < 0,05$);
- * – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РІТ з метформіном ($p < 0,05$).

Рис. 3.7 Визначення рівня інсуліну у хворих на ПРЦЗ з ІР

Як видно з рисунку 3.8, медіанні значення індексу НОМА-ІР пацієнтів з ІР на першому курсі РІТ склали 3,96–4,27 од для груп морфологічного дослідження, тобто були вище референтного значення 2,7 одиниць (на рис. 3.8 зазначено пунктирною лінією). На другому курсі РІТ індекс НОМА-ІР збільшився на 5 % для усіх морфологічних груп. Тоді як у пацієнтів, що лікувалися за стандартною схемою з додаванням метформіну, індекс НОМА-

IR у всіх групах дослідження зменшився у 1,5 раза й склав 2,40–2,74 од, що практично відповідає референтному значенню 2,7.



Примітки:

- * – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після першого курсу РІТ ($p < 0,05$);
- ** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РІТ ($p < 0,05$);
- *** – вірогідність відмінностей у I-II групи пацієнтів після другого курсу РІТ з метформіном ($p < 0,05$);
- † – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після першого курсу РІТ ($p < 0,05$);
- Δ – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РІТ ($p < 0,05$);
- * – вірогідність відмінностей у II-III групи пацієнтів після другого курсу РІТ з метформіном ($p < 0,05$).

Рис. 3.8 Значення індексу НОМА-IR у хворих на ПРЦЗ з ІР, $n = 37$ ($p = 0,95$)

Отже, в результаті проведеного дослідження виявлено, що у хворих на ПРЦЗ без ІР на тлі проведеного протипухлинного лікування спостерігалось збільшення рівнів інсуліну, С-пептиду та індексу НОМА-IR, особливо на етапі другого курсу РІТ. Достовірне збільшення індексу НОМА-IR для всіх хворих на ПРЦЗ без ІР у 1,3–1,5 раза ($p < 0,05$) спостерігалось в динаміці протипухлинного лікування між першим та другим курсами РІТ, що

свідчить про наростання ІР та потребує корегування терапії. Особливо це спостерігається в групах хворих із більш агресивними формами пухлини.

Треба зазначити, що в групі хворих на ПРЦЗ з ІР показник інсуліну початково як і при 2-му курсі РЙТ також не мав достовірних відмінностей в залежності від агресії пухлини. Водночас у хворих, що отримували метформін, спостерігалася зменшення його рівня пропорційно ступеню агресії пухлини в 1,4–1,7 раза. Позитивний вплив метформіну спостерігали при порівняльному аналізі медіани значень індексу НОМА-ІР: у всіх пацієнтів додавання метформіну сприяло нормалізації рівня цього показника знижуючи його в 1,5 раза, незалежно від ступеня пухлинної агресії.

Аналогічна динаміка спостерігалася і при аналізі рівня С-пептиду. На 2-му курсі РЙТ його рівень збільшився на 10 %, при прийомі метформіну знизився у 1,2–1,4 раза і став нижчим за вихідний рівень, за винятком 3 групи, де зазначено зниження до вихідного.

Показники глікозильованого гемоглобіну збільшився у 1,2 раза перед 2-м курсом РЙТ тільки у 2-й т а 3-й групах, однак, прийом метформіну знизив їх нижче за вихідний рівень у всіх групах пацієнтів.

Отже, додавання до схеми протипухлинного лікування метформіну впливало як на зменшення, так і нормалізацію цих показників у сироватці крові, що свідчить про нормалізацію вуглеводного обміну у цих хворих.

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДЕЯКИМИ ПОКАЗНИКАМИ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ ТА ПОКАЗНИКОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ЕТАПАХ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТФОРМІНУ

Для досягнення поставленої у роботі задачі з оцінювання результатів комплексного протипухлинного лікування з використанням метформіну у хворих на ПРЩЗ з ІР та дослідження їхнього зв'язку з експресією компонентів ІФР проведено аналіз змін показника ІР та компоненту системи сигнального шляху ІФР-1 у 64 пацієнтів, хворих на ПРЩЗ без та з ІР.

Усім хворим на ПРЩЗ після проведеного хірургічного лікування досліджували у сироватці крові рівень ІФР-1, інсуліну та визначали індекс НОМА-ІР перед проведенням першого та другого курсів РЙТ. Також досліджували ІФР-1 у групі 10 умовно здорових осіб.

Для подальшого аналізу результатів дослідження хворі розподілені на 3 групи:

- 1 група – хворі без ІР (27 пацієнтів);
- 2 група – хворі з ІР (37 пацієнтів):
 - підгрупа 2 А – отримували тільки супресивну гормонотерапію L-тироксином (12 пацієнтів);
 - підгрупа 2 Б – додатково до супресивної терапії L-тироксином призначено метформін (25 пацієнтів);
- 3 група порівняння – 10 пацієнтів (без онкологічної патології).

На рисунку 4.1 подано схему обстеження при динамічному спостереженні хворих на ПРЦЗ.

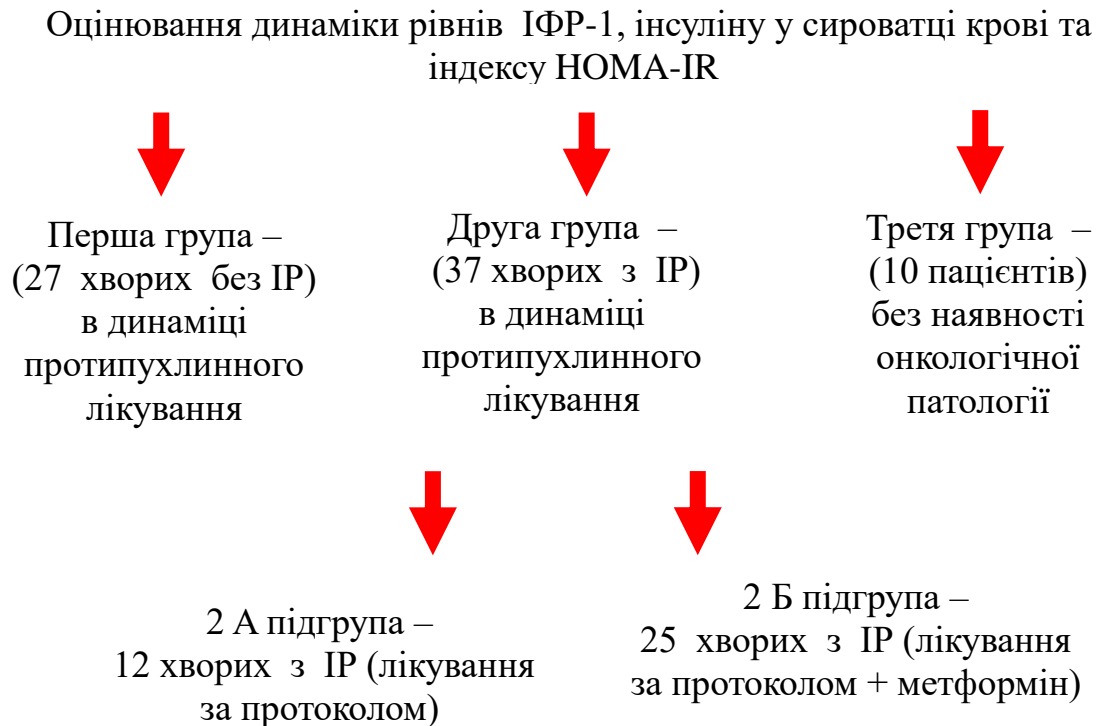


Рис. 4.1 Схема обстеження при динамічному спостереженні хворих на ПРЦЗ за групами

Зведена інформація динамічного спостереження по визначенню вмісту ІФР-1, інсуліну в сироватці крові та індексу НОМА-ІР хворих на ПРЦЗ приведено у таблиці 4.1.

Як видно з табл. 4.1, до лікування рівень ІФР-1 в 1 групі (без ІР) становив від 39,0 до 55,0 (медіана 46,0 пг/мл). У 3 групі цей рівень був у межах від 20,0 до 23,0 (медіана 21,5 пг/мл).

Таблиця 4.1

Вміст ІФР-1, інсуліну та показник ІР (індекс НОМА-ІР) на етапах протипухлинного лікування

№ з/п	Група дослідження хворих на ПРЦЗ	Термін дослідження	Статист. показник	К-ть хворих, n	ІФР-1, пг/мл	Інсулін, мкМО/мл	Індекс НОМА-ІР
1	1 група – без ІР (лікування за протоколом)	До лікування	Me±σ [LQ; UQ]	27	46,0±2,56† [39,0; 55,0]	7,22±2,63† [5,12; 8,98]	1,65±2,45† [1,34; 2,34]
		Після лікування	Me±σ [LQ; UQ]	27	55±1,86* [39,7; 61,0]	7,59±0,88* [4,01; 25,59]	2,12±0,94* [1,73; 3,60]
2	2 А підгрупа – з ІР (лікування за протоколом)	До лікування	Me±σ [LQ; UQ]	12	98±3,11* [50,5; 142,1]	16,83±1,17* [9,28; 24,3]	3,98±1,78* [3,38; 5,17]
		Після лікування	Me±σ [LQ; UQ]	12	125±4,99** [65,6; 175,6]	12,54±3,68* * [6,83; 18,75]	4,54±1,69** [3,22; 4,67]
3	2 Б підгрупа з ІР (лікування за протоколом + метформін)	До лікування	Me±σ [LQ; UQ]	25	142,1±7,22 ** [88,3; 207,9]	19,53±4,56 ** [12,42; 24,30]	5,55±1,56** [4,64; 5,62]
		Після лікування	Me±σ [LQ; UQ]	25	39,7±3,16• [20,4; 57,5]	12,60±3,38• [9,40; 19,60]	2,87±1,33• [1,54; 3,29]
4	3 група порівняння		Me±σ [LQ; UQ]	10	21,5±2,98 [20,0; 23,0]	17,4±2,15 [12,18; 24,32]	2,4±0,16 [1,81; 2,72]

Примітки:

* – достовірність відмінностей між показниками хворих 1 групи до та після лікування ($p < 0,05$);

** – достовірність відмінностей між показниками хворих 2А групи до та після лікування ($p < 0,05$);

• – достовірність відмінностей між показниками хворих 2Б групи до та після лікування ($p < 0,01$);

† – достовірність відмінностей між показниками 3 групи порівняння та 1 групи до лікування ($p < 0,01$);

* – достовірність відмінностей між показниками 3 групи порівняння та 2А групи до лікування ($p < 0,05$);

** – достовірність відмінностей між показниками 3 групи порівняння та 2Б групи до лікування ($p < 0,05$).

Отже у всіх пацієнтів 1 групи рівень ІФР був вищим ніж у групі порівняння у 2,13 раза.

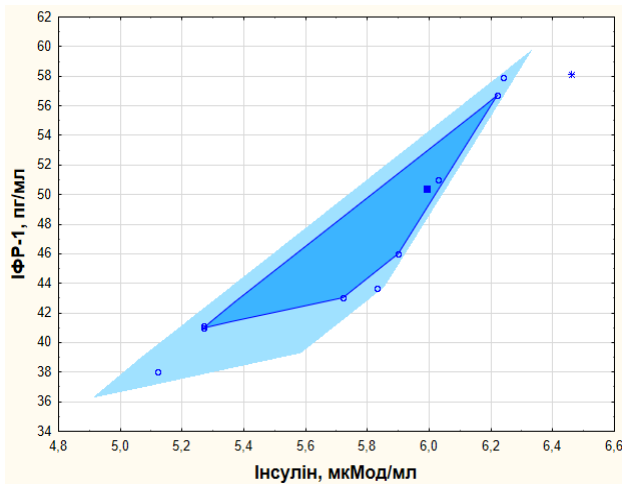
Після проведеного спеціального лікування у хворих 1 групи (без ІР) рівень ІФР-1 незначно підвищувався в 1,2 раза, при цьому показник ІР також збільшувався в 1,3 раза, що призводило до набуття частиною хворих ІР (25,9 %).

Аналогічну картину, тільки більш виражену, спостерігали у хворих 2 А підгрупи (з ІР – лікування за протоколом). Рівень ІФР-1 до 1 курсу лікування ¹³¹I був вищий, ніж у 1 групі (без ІР) і коливався від 50,5 пг/мл до 142,1 пг/мл (медіана 98,0 пг/мл).

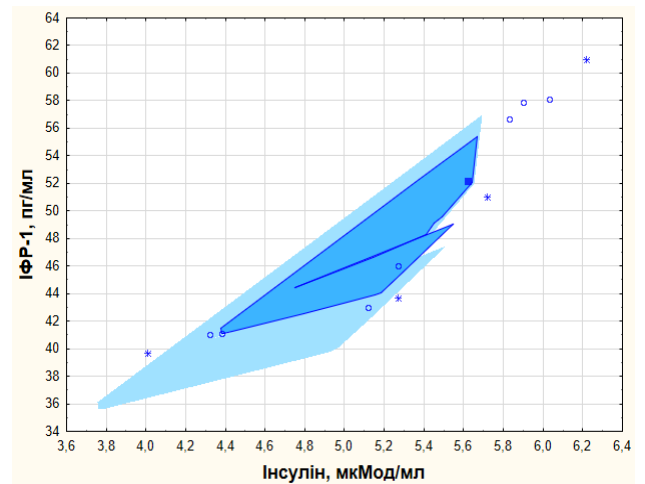
У 2 Б підгрупі хворих на ПРЩЗ (з ІР, лікування за протоколом + метформін), рівень ІФР-1 був вищим до 1 курсу РЙТ (медіана 142,1 пг/мл) у порівнянні як з групою (медіана 21,5 пг/мл), так і з показником 1 групи (медіана 46,0 пг/мл). Після проведеного лікування за протоколом та з додаванням призначених доз метформіну рівень ІФР-1 знизився в 2 Б підгрупі у 3,5 раза, при цьому в підгрупі 2 А (лікування за протоколом) він збільшився у 1,3 раза.

Оскільки сигнальна система відіграє важливу роль в канцерогенезі, нами проведено аналіз кореляційних зв'язків між рівнем інсуліну, індексом НОМА-ІР та інсуліноподібним фактором росту І.

Використання непараметричного критерію Спірмана дало змогу встановити кореляційні зв'язки між підвищеними рівнями ІФР-1, інсуліну та показником ІР та має статистично значимий вплив метформіну на їхнє зниження, що свідчить про доцільність призначення хворим на ПРЩЗ з ІР бігуанідів. Порівняльний аналіз вмісту ІФР-1, інсуліну та показнику індексу НОМА-ІР за групами подано на рис. 4.2–4.8.

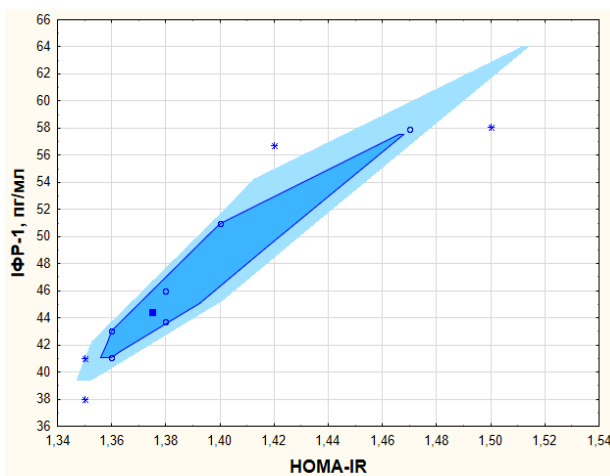


А – до 1 курсу лікування ^{131}I
 ($r = 0,287$; $p = 0,0460$)

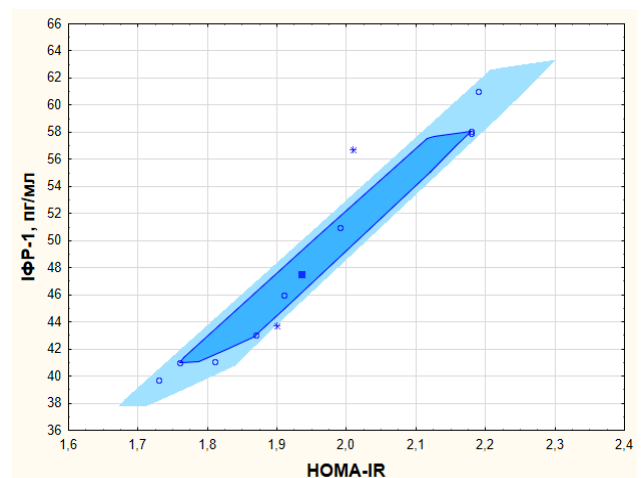


Б – до 2 курсу лікування ^{131}I
 ($r = 0,154$; $p = 0,0196$)

Рис. 4.2 Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом показника рівня ІФР-1 з показником рівня інсуліну у хворих на ПРЦЗ без ІР (1 група) в динаміці протипухлинного лікування



А – до 1 курсу лікування ^{131}I
 ($r = 0,103$; $p = 0,0121$)

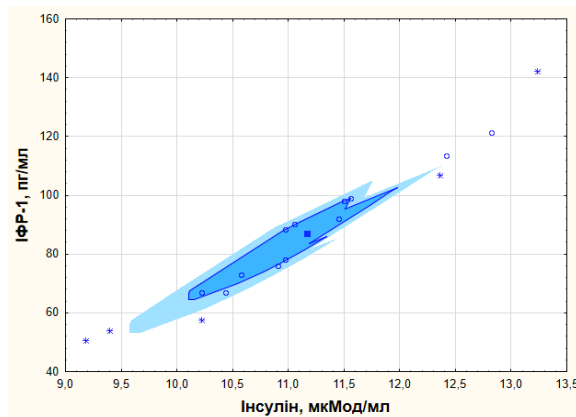


Б – до 2 курсу лікування ^{131}I
 ($r = 0,201$; $p = 0,0215$)

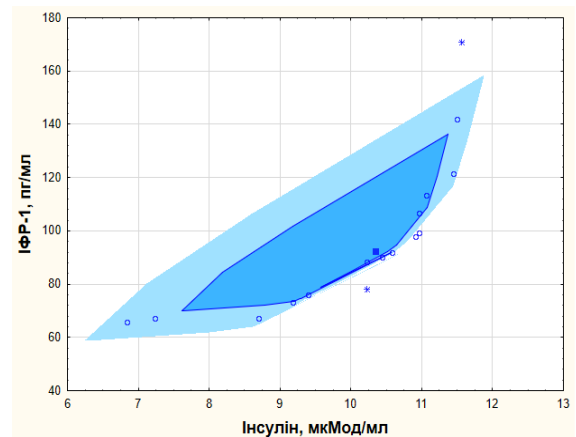
Рис. 4.3 Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом показника рівня ІФР-1 з показником НОМА-ІР у хворих на ПРЦЗ без ІР (1 група) в динаміці протипухлинного лікування

Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом демонструють, що зміна рівня ІФР-1 прямо корелює зі

збільшенням рівня інсуліну й індексу НОМА-ІR до та після лікування ^{131}I у хворих на ПРЦЗ без ІР, при оцінюванні за шкалою Чеддока усі показники мають слабкий кореляційний взаємозв'язок (рис. 4.2 –4.3).

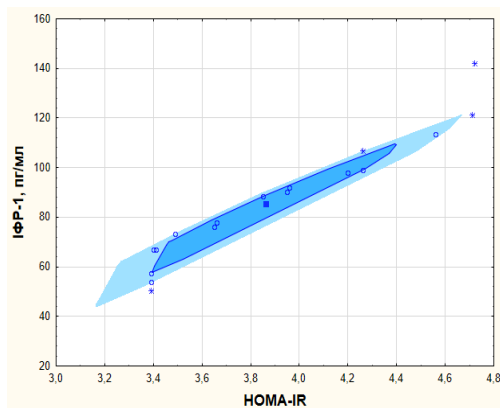


А – до 1 курсу лікування ^{131}I
($r = 0,297$; $p = 0,0146$)

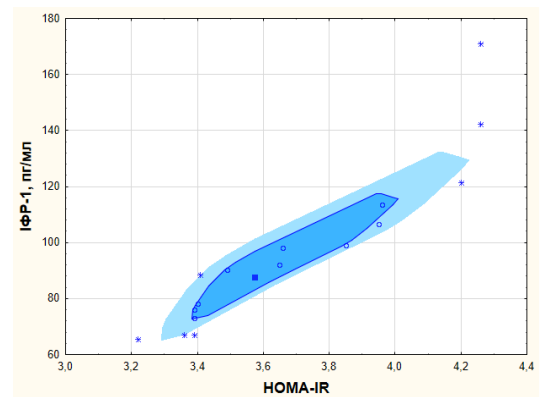


Б – до 2 курсу лікування ^{131}I
($r = 0,529$; $p = 0,0113$)

Рис. 4.4 Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом показника рівня ІФР-1 з показником рівня інсуліну у хворих на ПРЦЗ з ІР (2 А підгрупа) в динаміці протипухлинного лікування



А – до 1 курсу лікування ^{131}I
($r = 0,551$; $p = 0,0156$)

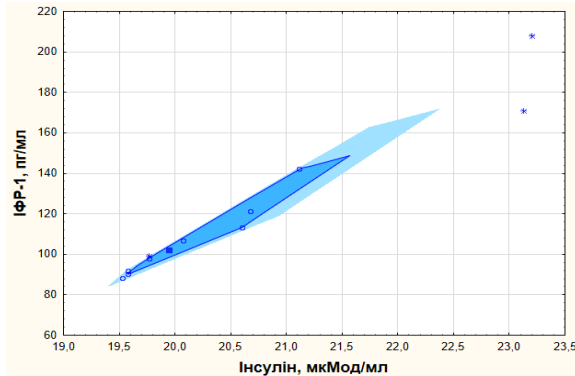


Б – до 2 курсу лікування ^{131}I
($r = 0,671$; $p = 0,0103$)

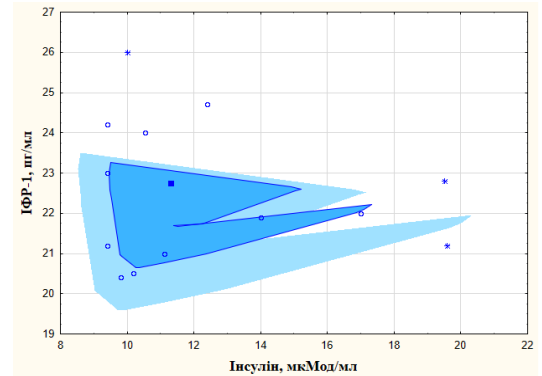
Рис. 4.5 Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом показника рівня ІФР-1 з показником НОМА-ІR у хворих на ПРЦЗ з ІР (2-А підгрупа) в динаміці протипухлинного лікування

Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом показують, що збільшення рівня ІФР-1 корелює зі збільшенням

показників рівня інсуліну, індексу НОМА-IR у хворих на ПРЦЗ з ІР (лікування за протоколом) після лікування ^{131}I . Згідно зі шкалою Чеддока усі показники мають сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок (рис. 4.4–4.5).

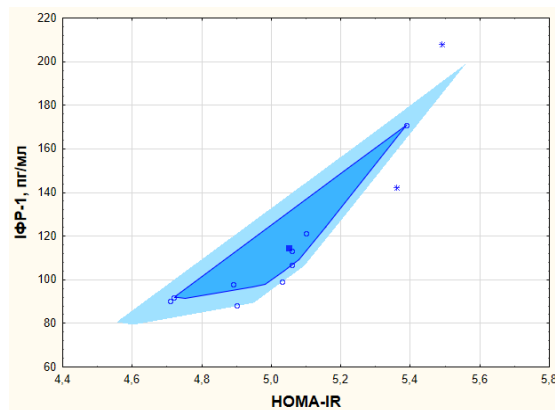


А – до 1 курсу лікування ^{131}I
($r = 0,471$; $p = 0,0252$)

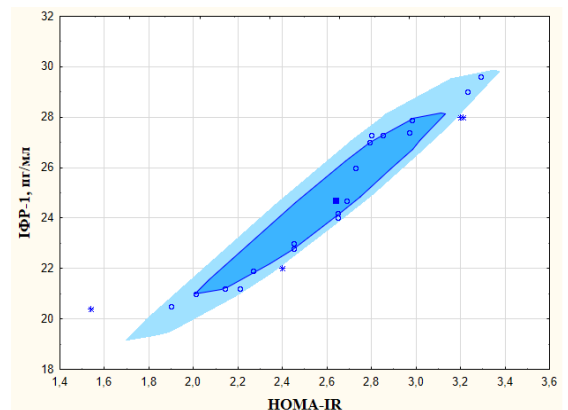


Б – до 2 курсу лікування ^{131}I
($r = 0,523$; $p = 0,0117$)

Рис. 4.6 Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом показника рівня ІФР-1 з показником рівня інсуліну у хворих на ПРЦЗ з ІР (2 Б підгрупа) в динаміці протипухлинного лікування



А – до 1 курсу лікування ^{131}I
($r = 0,401$; $p = 0,0325$)



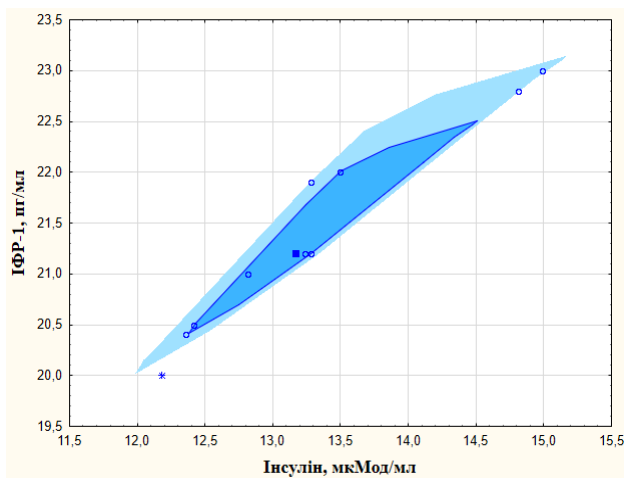
Б – до 2 курсу лікування ^{131}I
($r = 0,512$; $p = 0,0116$)

Рис. 4.7 Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом показника рівня ІФР-1 з показником НОМА-IR у хворих на ПРЦЗ з ІР (2 Б підгрупа) в динаміці протипухлинного лікування

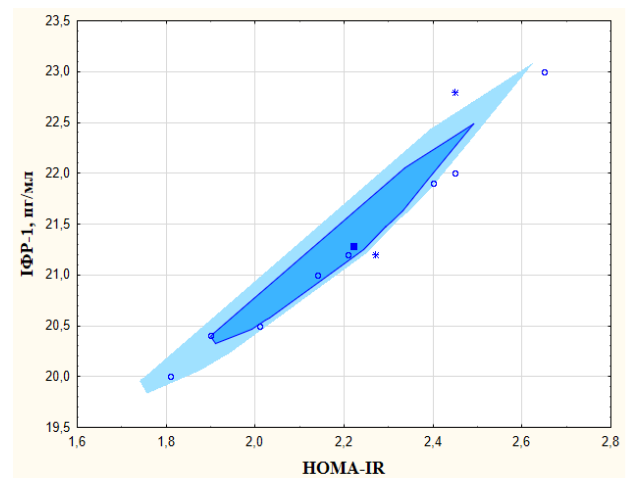
Проведений кореляційний аналіз параметрів за допомогою інтерактивних графіків, де критеріями були показники рівня ІФР-1, рівня інсуліну та індексу НОМА-ІR у хворих з ІР (2 Б підгрупа) до 1 курсу лікування ^{131}I . Графіки демонструють пряму кореляційну залежність, за шкалою Чеддока сильний кореляційний зв'язок, причому дані були статистично значущими ($p < 0,05$) – рис. 4.6–4.7.

Водночас кореляційний аналіз параметрів показників ІФР-1, рівня інсуліну та індексу НОМА-ІR у хворих з ІР (лікування за протоколом + метформін) після лікування ^{131}I , показує сильний позитивний взаємозв'язок та доводить ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1.

Треба зазначити, що у 3 підгрупі (підгрупа порівняння або зіставлення) виявлена схожість між змінними з дуже високими зв'язками та відповідає лінійним коефіцієнтам кореляції між ними (рис. 4.8).



А – група зіставлення
($r = 0,924$; $p = 0,0126$)



Б – група зіставлення
($r = 0,968$; $p = 0,0163$)

Рис. 4.8 Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірманом показника рівня ІФР-1 з показниками рівня інсуліну та НОМА-ІR у хворих на ПРЦЗ групи порівняння (3 підгрупа, зіставлення) в динаміці протипухлинного лікування

Для оцінювання результативності застосування метформіну у хворих на ПРЦЗ з ІР ми проводили спостереження на виявлення побічних явищ та змін з боку шлунково-кишкової системи та інших органів і систем. Так, 13,8 % пацієнтів були виключені з дослідження у зв'язку з непереносимістю призначеного метформіну із наявністю скарг на диспептичні явища.

Для виявлення ефекторних точок предикторів протективної дії метформіну у підгрупі хворих 2 Б вирішено використати метод логістичної регресії, а також ROC-аналіз із побудовою характеристичних кривих з розрахунком AUC (площі під кривою).

Чутливістю до терапії метформіном оцінювали за критерієм Хосмера–Лемешова (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Оцінювання моделі за критерієм Хосмера–Лемешова

Класифікація	Goodness-of-fit-test
Хі-квадрат	11,32
Число ступенів свободи	17
Рівень значущості	0,221

У цьому випадку, як бачимо з таблиці, для поданої моделі досягнутий рівень значущості був $p > 0,05$, тобто приймається нульова гіпотеза про сходження моделі та реальних даних.

Для підбору оптимального порогу поділу для моделі за обраними показниками (індекс НОМА-IR, рівень інсуліну, ІФР-1), побудованими за допомогою покрокової логістичної регресії, використовували критерій максимальної сумарної чутливості та специфічності (рис. 4.9–4.11).

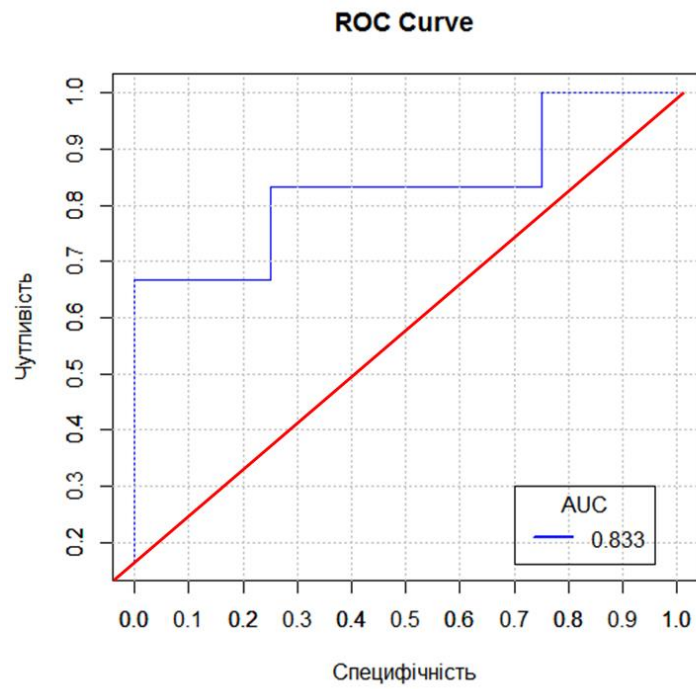


Рис. 4.9 ROC-крива для рівня інсуліну у хворих на ПРЦЗ з ІР (підгрупа 2 Б)

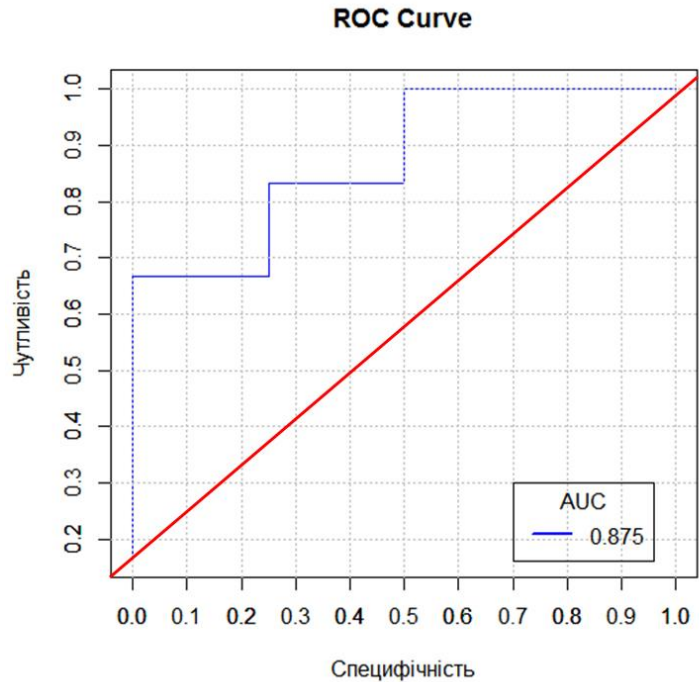


Рис. 4.10 ROC-крива для індексу НОМА-ІР у хворих на ПРЦЗ з ІР (підгрупа 2 Б)

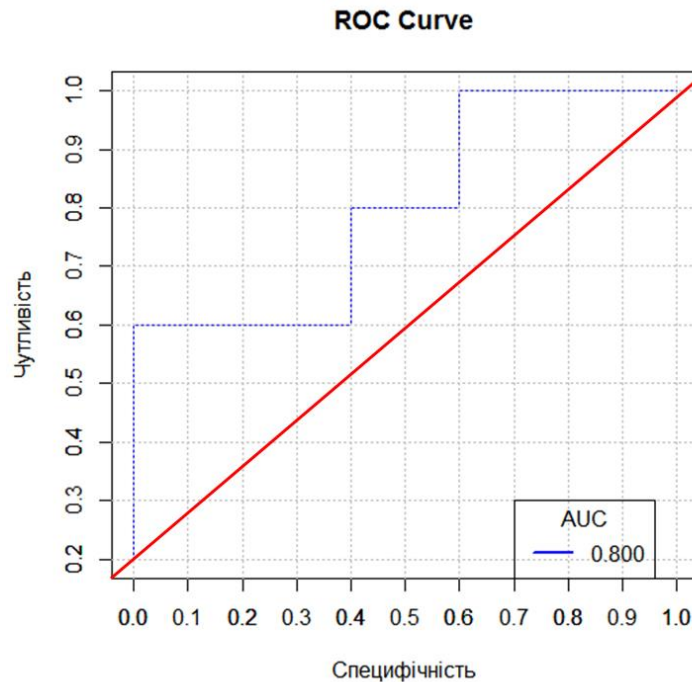


Рис. 4.11 ROC-крива для рівня ІФР-1 у хворих на ПРЦЗ з ІР (підгрупа 2 Б)

За даними ROC-аналізу, маркери чутливості до призначеного курсу лікування з додаванням метформіну хворим з ПРЦЗ показали такі результати: рівень інсуліну (cut off 26,33 мкМО/мл, чутливість 0,82, специфічність 0,75, AUC ROC 0,833), індекс НОМА (cut off 6,32, чутливість 0,83, специфічність 0,82, AUC ROC 0,875) та ІФР-1 (cut off 6,32 пг/мл, чутливість 0,80, специфічність 0,74, AUC ROC 0,800).

Обчислені площі під ROC-кривими відповідають «дуже гарній» якості створеної моделі (AUC ROC 0,875; 0,800; 0,833; при 95% ДІ 0,71–0,97), згідно з експертною шкалою AUC, та доводять найбільшу прогностичну цінність ефективності терапії метформіном.

Результати перевірки валідизації моделі у вибірках за показниками були за специфічністю не менше 0,75 (або 75 %), за чутливістю не менше 0,80 (або 80 %), на підставі цього можна зробити висновок, що побудовані логістичні ROC-криві стабільно працюють у даній вибірці.

Таким чином, кореляційний аналіз параметрів показників ІФР-1, рівня інсуліну та індексу НОМА-ІР у хворих з ІР (лікування за протоколом +

метформін) після лікування ^{131}I , показує сильний позитивний взаємозв'язок та доводять результативність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1. Це дає змогу застосування метформіну в програмі протипухлинного лікування та рекомендувати визначення індексу НОМА-ІР та рівня ІФР-1 в клінічній практиці у хворих на ПРЦЗ.

РОЗДІЛ 5

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ІСТОРІЙ ХВОРОБ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ПАПЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З РЕЦИДИВНИМ ТА АГРЕСИВНИМ ПЕРЕБІГОМ

5.1 Клінічна характеристика хворих рецидивного перебігу за результатами ретроспективного аналізу та на етапі моніторингу

Більшість випадків рецидивного перебігу виявляється у перші три роки після встановлення діагнозу, водночас локальні рецидиви та регіонарні метастази прогнозу не погіршують [88]. У поодиноких випадках можливий розвиток рецидиву і через 20 років [76].

Для досягнення поставленої мети дослідження проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів, хворих на ПРЩЗ із рецидивним перебігом захворювання за даними клініки ДУ «ІМРО НАМН України» впродовж останніх 20 років.

За повний ефект лікування вважали відсутність ультразвукових ознак місцевого та регіонарного рецидиву в разі відсутності патологічних утворень на рентгенограмі легень, фізіологічному розподілі ізотопу при діагностичній скінтиграфії та нормалізації рівня тиреоглобуліну (ТГ).

Неповний (частковий) ефект лікування або стабілізацію вважали в разі наявності місцевого та регіонарного рецидиву з одночасним зменшенням розмірів пухлинного вогнища, стабілізацією або зменшенням розмірів метастазів у легенях, зниженням титру ТГ.

Послідовне сходянкове збільшення лікувальної активності дало змогу щоразу ефективно подолати поріг підвищеної радіорезистентності тих груп тиреоїдних клітин, які залишилися неушкодженими після попереднього етапу РЙТ.

Наявність рецидиву або прогресування захворювання оцінювали при вияві пухлини в ділянці ший, появі або збільшенні в розмірах метастатичних

вогнищ у легенях та/або середостінні, кістяку. Пацієнтам призначали традиційне лікування з пероральним прийманням активного радіоїоду в кілька етапів з інтервалом 6 міс. і більше до повного зникнення візуалізації метастатичного ураження.

Усім без винятку пацієнтам виконували УЗД-контроль ложа ЩЗ та лімфатичних колекторів. При підозрі на метастатичне ураження лімфовузлів або віддалені метастази обстеження доповнювали КТ та/або МРТ. У разі виявлення персистенції захворювання за даними проведених досліджень, пацієнтам проводили РЙТ, що також давало змогу виконати сцинтиграфію всього тіла. Виявлення вогнища продукції ТГ визначало тактику та вибір подальшого методу лікування. Динамічний моніторинг рівня сироваткового ТГ проводили кожні 6 міс.

У дослідження ввійшло 23 хворих на ПРЩЗ із рецидивним перебігом захворювання: 6 чоловіків і 17 жінок (середній вік – $47,87 \pm 1,53$ року). Зазначеним пацієнтам було проведено комплексне лікування, яке складалося з хірургічного лікування, РЙТ та супресивної гормонотерапії.

Обсяг оперативного лікування залежав від деяких чинників: локалізації новоутворення, розмірів первинної пухлини та об'єму ураження регіонарних лімфатичних вузлів, наявності інвазії в ті чи інші анатомічні структури, морфологічного типу пухлини (за даними УЗД-ТАПБ). Розподіл хворих за характером втручання подано в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл хворих за характером втручання

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих	
	абс.	%
Одноразове радикальне хірургічне втручання — тиреоїдектомія	6±0,23	26,09
Нерадикальне хірургічне втручання + остаточна тиреоїдектомія	4±0,86	17,39
Тиреоїдектомія + лімфодисекція	13±0,11	56,52
Загалом	23±0,16	100

За результатами морфологічного аналізу ПРЦЗ та для дослідження агресивності клінічного перебігу ПРЦЗ було проаналізовано наданий матеріал за висновками гістологів за основними морфологічними ознаками (табл. 5.2) на етапі первинного лікування .

Таблиця 5.2

Розподіл за основною морфологічною ознакою ПРЦЗ

ПРЦЗ за морфологічною ознакою	Кількість хворих	
	абс.	%
Інкапсульований рак	7±0,30	30,44
Неінкапсульований рак	3±0,16	13,04
Наявність метастатичного ураження	13±0,12	56,52
Загалом	23±0,18	100

Отже, при аналізі ПРЦЗ за основною морфологічною ознакою виявлено, що переважало метастатичне ураження (56,52 %), частота якого була більшою, ніж сумарно інкапсульованого (30,44 %) та неінкапсульованого (13,04 %) раку.

Дані щодо розподілу хворих за міжнародною класифікацією TNM та стадією процесу подано в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Наявність віддалених метастазів РЦЗ в залежності від розмірів первинної пухлини за даними TNM

Метастази у лімфатичні вузли та/або легені	Розмір первинної пухлини щитоподібної залози за TNM									
	T1		T2		T3		T4		Загалом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
N (-)	2	8,7	1	4,35	5	21,73	2	8,7	10	43,48
N (+)	1	4,35	5	21,73	1	4,35	5	21,73	12	52,17
N(+) та M (+)							1	4,35	1	4,35
Загалом	3	13,0	6	26,1	6	26,1	8	34,8	23	100

Як видно з табл. 5.3, більшість хворих мали пухлину розміром T4 – 8 хворих (34,8 %); пухлину розміром T2 та T3 – по 6 хворих (26,1 % випадків, відповідно), T1 – 3 хворих (13,0 %), тобто тільки 13 % пацієнтів мали пухлину малих розмірів – T1.

Ураження лімфовузлів на момент встановлення діагнозу спостерігалось у 13 хворих (56,52 % випадків), тобто в половини досліджуваних пацієнтів, які отримали радикальне хірургічне лікування в обсязі тиреоїдектомії та лімфодисекції шиї, з них у 1 хворого (4,35 % випадків) метастази в легені виявлено рентгенологічно.

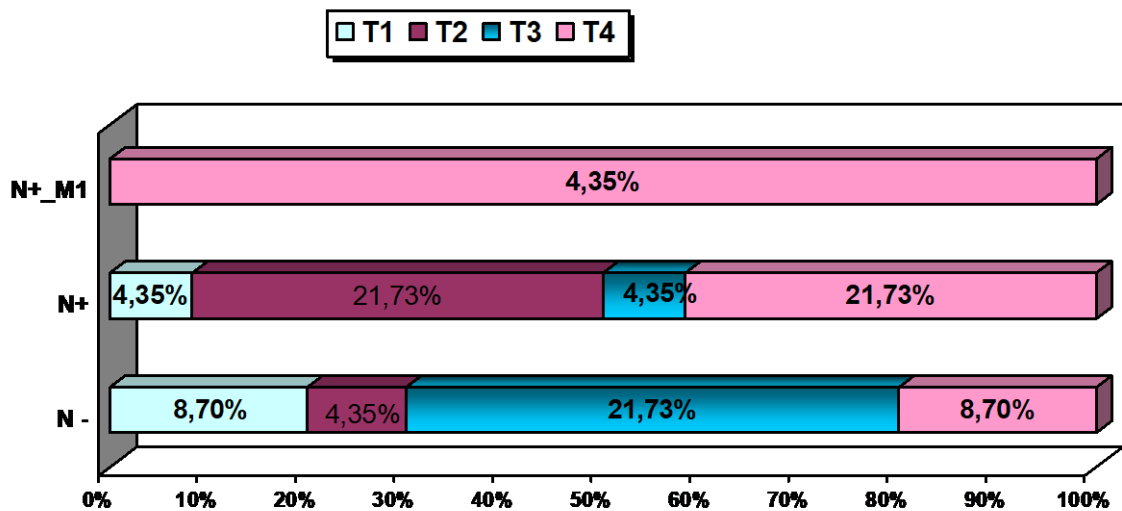


Рис. 5.1 Розподіл хворих рецидивної групи після хірургічного лікування за розміром пухлини (T) та наявністю метастазів у лімфовузлах шиї

За стадією захворювання хворі розподілялися в такий спосіб: I стадія – 6 хворих (26,1 % випадків); II – 2 (8,7 % випадків); III – 6 (26,1 % випадків); IV стадія – 9 хворих (39,1 % випадків). Тобто, IV стадія захворювання спостерігалася практично у 40 % хворих (рис. 5.2).

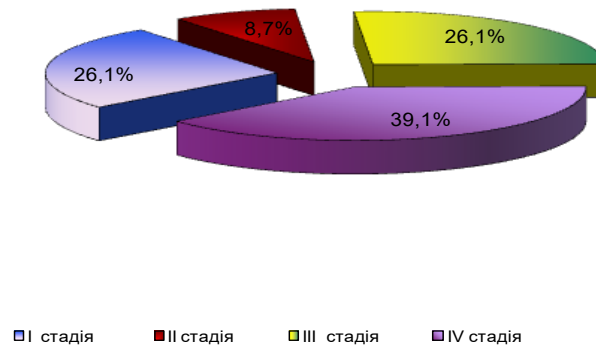


Рис. 5.2 Розподіл хворих рецидивної групи за стадією

Метастази в легені на момент встановлення діагнозу виявлено рентгенологічно в 1 хворого (4,35 % випадків), наявність метастатичного ураження легенів у 8 хворих (34,8 %) було встановлено надалі у процесі скінтиграфії грудної клітки на «залишкових» активностях ^{131}I після видачі лікувальних активностей ^{131}I , або рентгенологічно.

Втім, результат комплексного лікування хворих на диференційований РЦЗ залежить від таких чинників, як гістологічна структура пухлини, вік хворого, кількість і розміри метастазів у лімфовузлах, розмір залишкової тканини ЩЗ тощо.

Але при аналізі архівних даних досліджуваних хворих на ПРЦЗ із виявленими рецидивами захворювання, які отримали комплексне лікування та досягли абляції залишкової тканини, було виявлено, що перебіг лікування суттєво визначався величиною першої та другої активності, тривалістю перерви між курсами РЙТ. Тривалість проведеного комплексного лікування до виявлення рецидиву захворювання коливалася від 1 року до 3 років.

Метастази в лімфовузи виявлено в 10 хворих (43,5 %), у легені та лімфовузлах – у 5 хворих (21,73 %), у легені – у 8 хворих (34,8 %), що надалі було підтверджено різними діагностичними методами. Отже, рецидивування в лімфовузлах шиї трапилося майже в половині досліджуваних хворих.

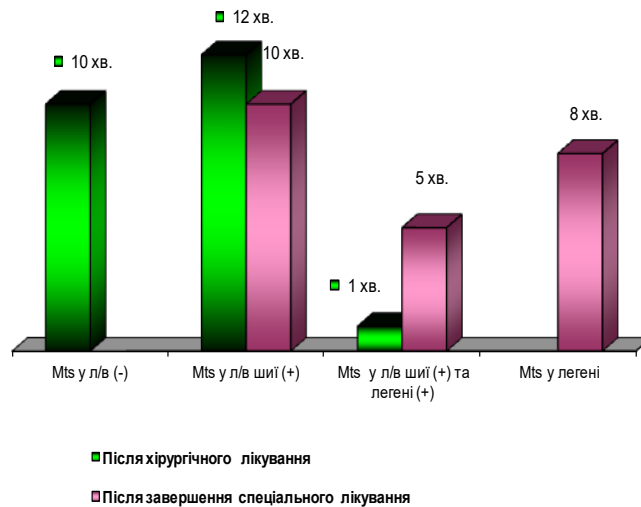


Рис. 5.3 Розподіл хворих рецидивної групи за наявністю метастатичного ураження

Згідно з протоколом лікування, хворі на диференційований РЩЗ при появі метастазів у лімфовузли або легені проходили декілька курсів РЙТ для повної абляції всіх осередків метастатичного ураження, здатних накопичувати радіоїод. Сумарні лікувальні активності радіоїоду досліджуваних хворих на ПРЩЗ коливалась у межах від 3701 до 7400 МБк.

5.2 Дослідження вмісту ІФР-2 у хворих із встановленим рецидивним та агресивним перебігом папілярного раку щитоподібної залози

На сьогодні у деяких дослідженнях встановлено, що аберантна передача сигналів ІФР має критичне значення у патогенезі та прогресуванні раку. Підвищену експресію лігандів і рецепторів ІФР спостерігали в пухлинах молочної залози, легень, підшлункової залози, товстої кишки, простати, яєчників і щитоподібної залози, водночас відзначали зв'язок з несприятливим прогнозом захворювання [70, 85, 118]. Доведено участь ІФР в апоптозі, трансформації, інвазії та метастазуванні пухлинних клітин.

Водночас роль циркулюючої периферичної крові ІФР при ПРЦЗ недостатньо вивчена.

Для отримання нових даних щодо циркулюючого ІФР-2 у сироватці крові хворим на ПРЦЗ та виконання поставлених завдань у процесі проведення дослідження сформовано групи хворих на ПРЦЗ: рецидивний перебіг захворювання на етапі моніторингу (7 пацієнтів), агресивний перебіг після проведеного хірургічного лікування (4 пацієнти). Цим хворим було проведено забір сироватці крові для визначення рівнів ІФР-2 з метою можливого пошуку новітніх прогностичних маркерів агресивного або рецидивного перебігу ПРЦЗ. Групами порівняння стали 27 хворих на ПРЦЗ без ІР та умовно здорові пацієнти без онкологічних захворювань (10 хворих) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Вміст ІФР-2 у сироватці крові хворих із рецидивним та агресивним перебігом ПРЦЗ

Показник	Група порівняння	Перша група (без ІР)		Група агресивного перебігу (з ІР)	Група рецидивного перебігу (з ІР)
		N+	N-		
Наявність агресії	–	N+	N-	–	–
Кількість хворих, n	10	11	16	4	7
Рівні ІФР-2, пг/мл	102,5±2,65* [95,1; 112,0]	432,0±7,16** [239,0; 1131,2]	354,0±6,78 [213,0; 706,6]	886,2±9,15† [773,2; 1666,0]	508,4±7,42 [382,3; 626,9]

Примітки:

* — значущість розходжень групи порівняння з групою хворих з ІР без метастазів в лімфатичні вузли ($p < 0,05$);

** — значущість розходжень при порівнянні групи хворих з ІР та метастазами у лімфатичні вузли з групою хворих у період агресивною стадії ($p < 0,05$);

● — значущість розходжень при порівнянні групи хворих у період агресивною стадії та з рецидивною групою ($p < 0,001$).

Отже, аналіз вмісту ІФР-2 у сироватці крові хворих із рецидивним та агресивним перебігом ПРЦЗ виявив його найбільший рівень у групах агресивного (від 773,2 пг/мл до 1666,0 пг/мл; медіана – 886,2 пг/мл) та рецидивного (від 382,3 пг/мл до 626,9 пг/мл; медіана – 508,4 пг/мл) перебігу (з ІР). До лікування рівень ІФР-2 у групі (без ІР) за даними морфологічного висновку з підтвердженим метастатичним ураженням лімфовузлів ший (N+) становив від 239,0 до 1131,0 (медіана 432,0 пг/мл). У разі відсутності метастатично змінених лімфовузлів в наданому післяопераційному матеріалі (N–) – від 213,0 до 706,6 (медіана 354,0 пг/мл). Водночас у групі порівняння цей рівень був у межах від 95,1 до 112,0 (медіана 102,5 пг/мл).

Отже у всіх пацієнтів першої групи рівень ІФР був вищий ніж у групі порівняння у 4 та 3,5 рази, відповідно.

У групі хворих з агресивним перебігом (мало місце метастатичне ураження лімфовузлів, легенів або кісток) перед першим курсом РІТ рівень ІФР-2 склав від 773,2 до 1666,0 (медіана 886,2), що у 8,8 рази був вищим, ніж у групі порівняння (без онкологічної захворюваності) та у 2,5 рази вищим, ніж у групі порівняння пацієнтів на ПРЦЗ без ІР (N–) та у 2,0 рази (N+).

У хворих рецидивного перебігу захворювання (на етапі планового моніторингу після закінченого комплексного лікування) відмічалися підвищені рівні ІФР-2 залежно від умовно здорових у 5 разів, та у 1,4 рази від хворих без ІР без ураження лімфовузлів ший (табл. 5.4).

Для аналізу зв'язку віддалених результатів лікування груп хворих на ПРЦЗ з концентраціями ІФР-2 у сироватці крові пацієнти були розділені на 3 групи, орієнтуючись на медіану та квартилі показника:

- 1) група – менше 308 пг/мл;
- 2) група – від 322 до 453 пг/мл;
- 3) група від 463 пг/мл та більше.

Розраховували відносні ризики та відношення шансів щодо ризику метастазів в лімфовузлах вказаних груп хворих на ПРЦЗ з різними вихідними рівнями ІФР-2 у сироватці крові. У таблиці 5.5 наведено значення

отриманих прогностичних показників щодо прогнозу метастазів ПРЦЗ залежно від вихідного рівня ІФР-2 у сироватці крові.

Таблиця 5.5

Значення прогностичних показників, ранжованих за відносним ризиком (Risk Ratio) щодо метастазів ПРЦЗ залежно від вихідного рівня ІФР-2 у сироватці крові

Рівні ІФР-2, пг/мл	Хворі без ІР		Агресія		Рецидив		Середнє значення		p
	RR	Відн. шансів (OD)	RR	Відн. шансів (OD)	RR	Відн. шансів (OD)	RR	Відн. шансів (OD)	
< 308	0,48	5,34	0,852	6,52	0,77	6,35	0,70	6,07	0,012
322–453	1,45	7,29	1,51	8,65	1,62	9,55	1,53	8,49	
> 463	1,15	11,69	1,88	12,51	1,71	10,80	1,58	11,67	

Як видно з табл. 5.5, достовірне підвищення показників відносних ризиків (RR) та відносних шансів (OD) щодо метастазування у хворих на ПРЦЗ виявлено лише при високих рівнях сироваткового ІФР-2 від 463 пг/мл та більше. Так, середні значення RR та OD є значно високими.

Результати розрахунків рівнів ІФР-2 (табл. 5.5) як величини прогностичних показників, за відносним ризиком (Risk Ratio) 1,58, за відношенням шансів 11,67, показали, що рівень ІФР-2 при пороговому значенні більш ніж 463 пг/мл є прогностично значущим щодо ризику розвитку метастазів.

Згідно з квантиль–квантиль графіком (рис. 5.4), можна встановити, що дані підпорядковуються нормальному розподілу, так як точки даних лежать практично на прямій. Отже, модель має високе прогностичне значення критичних рівнів значень ІФР-2, як предикторів маніфестації метастазування раку. Ці значення можуть бути використані для прогнозування наявності прихованого метастазування у хворих на ПРЦЗ і свідчити про доцільність виконання дослідження на ІФР-2.

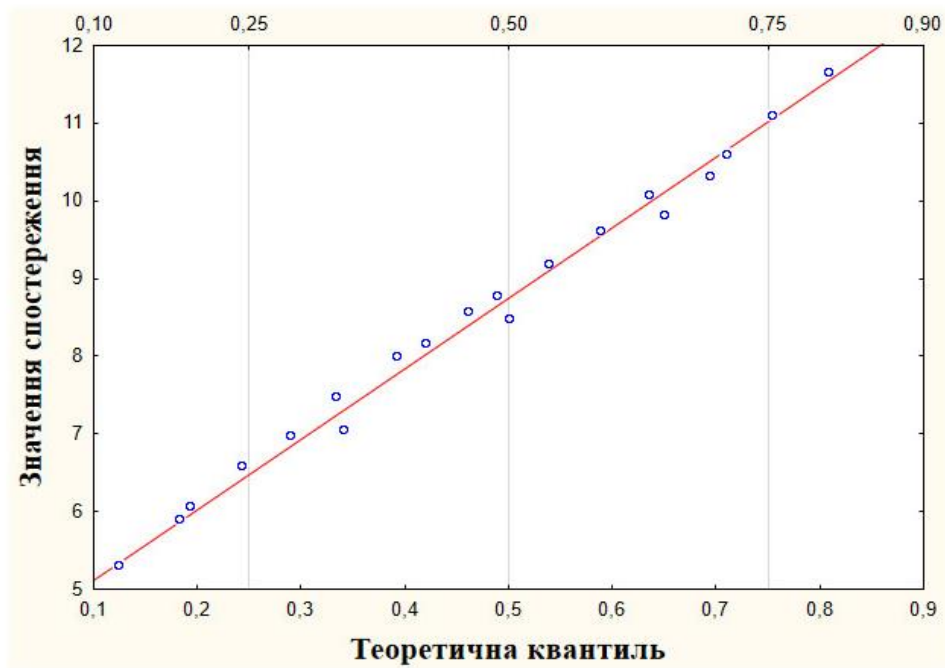


Рис. 5.4 Графік Q-Q для прогнозування прогресії злоякісних пухлин

Отже, за результатами ретроспективного аналізу груп рецидивного й агресивного перебігу ПРЦЗ і груп порівняння та вмісту сироваткового циркулюючого ІФР-2 усіх досліджуваних груп встановлено порогове значення збільшення ІФР-2 – 463 пг/мл, яке може вважатися прогностично значущим щодо ризику розвитку метастатичних уражень ПРЦЗ.

Таким чином, сигнальна система ІФР-2 відіграє важливу роль у виникненні та прогресії злоякісних пухлин, зокрема, ПРЦЗ, тому її компоненти можна розглядати у якості потенціальних діагностичних та прогностичних маркерів захворювання та мішеней для протипухлинної терапії.

Наводимо клінічне спостереження.

Пацієнтка М., 64 років, мешканка України. Вважає себе хворою з квітня 2021 р., коли помітила «потовщення шиї», болі в лівій частині тазової ділянки.

Звернулася за медичною допомогою до Полтавського обласного онкологічного диспансеру, де після обстеження встановлено діагноз РЦЗ.

Згідно з протоколом лікування виявленого захворювання, першим етапом лікування стало проведення 18.05.2021 р. тиреоїдектомії.

За даними імуногістохімічного дослідження видаленого післяопераційного матеріалу за № 21CN00870 від 01.06.2021 р. у наданих на дослідження та повторно виготовлених мікропрепаратах № 19483–92/2021 наявні фрагменти тканини щитоподібної залози з інвазивними комплексами пухлини папілярної будови. Клітини пухлини з дещо варіабельною блідо-еозинофільною цитоплазмою та нечіткими межами, ядра клітин видовжені, просвітлені з крайовою конденсацією хроматину та неправильним контуром ядерної мембрани, у частині ядер наявні внутрішньоядерні «борозни», відзначається феномен накопичення та перекриття ядер. Наявні ознаки лімфоваскулярної інвазії. Патоморфологічний висновок: мікропрепарати № 19483–92/2021 – інвазивний ПРЦЗ. 10.06.2021 р. хвора звернулася до ДУ «ІМРО НАМН України», де було продовжено обстеження. Зважаючи на скарги хворої на біль у лівій половині тазової ділянки та підозру на екстратироїдне розповсюдження захворювання, 11.06.2021 р. було проведено магнітно-резонансну томографію кульшових суглобів без контрастного підсилення (рис. 5.5).

Отже, дослідження виявило МР-ознаки вторинного ураження кісток тазу та голівки лівої стегнової кістки.

Для діагностики можливого ураження інших органів та систем, 17.06.2021 р. проведено комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза з внутрішньовенним контрастуванням томогексом-350.



Рис. 5.5 МРТ кульшових суглобів від 11.06.2021 р. хворої М., 64 років із діагнозом ПРЦЗ: метастатичне ураження кістяка

Дослідження проведено на МР-томографі з потужністю магнітного поля 1,5 Т. На рівні крила лівої клубової кістки встановлено утворення 95 x 80 мм та утворення до 12 мм, у тілі лівої клубової кістки – утворення до 25 мм, у голівці лівої стегнової кістки – утворення 17 мм. У крижі ліворуч встановлено утворення до 166 мм, у правій частині крижі – вогнище до 10 мм. У правій сідничній кістці – вогнище до 10 мм. Кортикальний шар правої та лівої стегнової кістки склерозований. Суглобовий хрящ помірно стоншений. Суглобова поверхня вертлюжної западини «нависає» над головкою стегнової кістки. **Заключення:** МР-ознаки метастатичного ураження кісток тазу та головки лівої стегнової кістки.

За КТ-томограмою виявлено стан після резекції щитоподібної залози: помірно збільшені лімфовузли заочеревинної групи до 9 мм, також загальні та зовнішні клубові лімфовузли збільшені до 24 x 11 мм, за структурою та формою більш відповідають метастатичному ураженню. У крилі лівої клубової кістки виявляється деструкція з великим гетерогенним м'якотканинним компонентом 85 x 90 x 100 мм. Пухлина має чіткі ознаки неангіогенезу, кровопостачання здійснюється із зовнішньої клубової артерії. Також вогнище деструкції поряд у крилі 11 мм, у правій лопатці – 17 мм, у

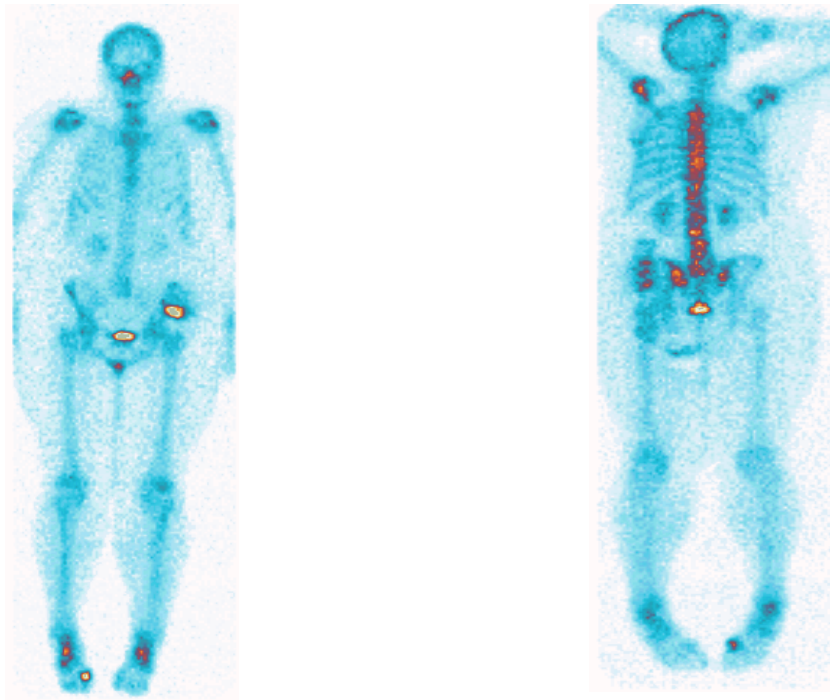
шийці плечової кістки праворуч – 20 мм. За КТ-томограмами не встановлено метастатичні ураження внутрішніх органів.

Для морфологічної верифікації цих множинних метастатичних змін 30.06.2021 р. під місцевою анестезією 0,25 % розчином лонгокаїну й УЗ-наведенням та з використанням голки 14G проведена трепан-біопсія м'якотканинного утворення лівої клубової кістки. За даними цитологічного дослідження № 7938/21 від 30.06.2021 р. встановлено метастаз ПРЦЗ. Патоморфологічне дослідження біоптату утворення лівої клубової кістки від 05.07.2021 року за № 21SP084821: у трепан-біопсійному матеріалі виявлено тканину пухлини, яка побудована з численних фолікулярних структур, у центрі цих структур – накопичення колоїду. Ядра без відвертих ознак, характерних для ПРЦЗ. Отже, будова пухлини відповідає метастазу ПРЦЗ.

З огляду на виражену екстратироїдну розповсюдженість РЦЗ у хворої М., для більш детальної діагностики розповсюдженості метастатичного ураження кістяка, а також встановлення біохімічних змін у кістяку, як потенційно можливого метастатичного ураження кістяка, 13.07.2021 р. проведено планарну остеосцинтиграфію після внутрішньовенного введення 600 МБк ^{99m}Tc -MDP (рис. 5.6).

Таким чином, на остеосцинтиграмах кістяка в передній та задній прямих проєкціях візуалізується вогнище патологічної гіперфіксації радіофармацевтичного препарату в проєкції крила лівої клубової кістки (522 %).

Численні вогнища гіперфіксації остеотропного радіофармацевтичного препарату в різних ділянках кістяка (максимальна фіксація – 522 % в порівнянні з контрлатеральною ділянкою). SPECT-зображення в передній прямій (а) та задній прямій (б) проєкціях через 3,5 год після внутрішньовенного введення РФП (^{99m}Tc -MDP).



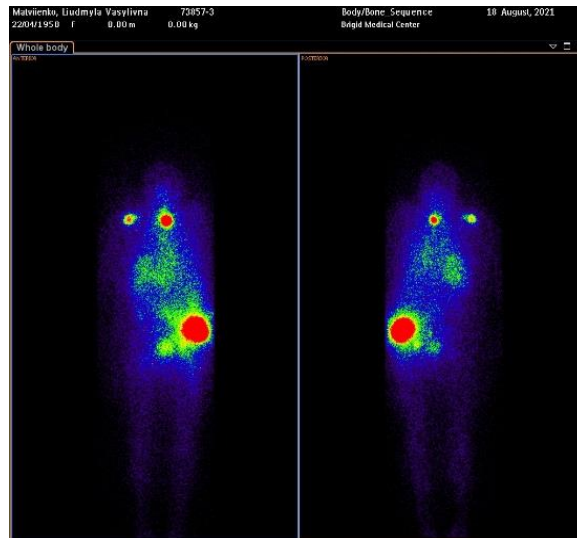
а - передня пряма проєкція

б – задня пряма проєкція

Рис. 5.6 Остеосцинтиграми хворої М., 64 років із діагнозом ПРЦЗ: множинні кісткові метастази від 13.07.2021 р. (перед РЙТ)

Крім радіологічних досліджень також проведено низку лабораторних тестів для підтвердження належності встановлених патологічних змін у кістці та м'яких тканинах до РЦЗ. Так, рівень ТГ у сироватці крові хворої від 25.06.2021 р. склав понад 1000 нг/мл (референтні значення 0,7–75,8); антитіл до ТГ – 1495 Мод/мл (референтні значення – до 115); ТТГ – 23,079 мМод/мл (референтні значення – 0,4–3,6). Рівень загального кальцію в сироватці крові від 25.06.2021 р. склав 2,3 ммоль/л (референтні значення 2,20–2,55). У клінічних аналізах крові та сечі суттєвих відмінностей від нормальних показників не встановлено. Крім того, визначені параметри вуглеводного обміну: інсулін – 16,3 мМОд/мл (референтні значення – 2,6–24,9); Індекс НОМА – 3,52 (референтні значення до 2,77); С-пептид – 3,52 нг/мл (референтні значення 0,9–7,1); цукор крові 5,19 ммоль/л (референтні значення 4,56–6,38); глікозильований гемоглобін – 6,1% (референтні значення 4,0–6,0); ІФР-1 – 92,3 пг/мл та ІФР-2 – 1257,1 пг/мл.

Згідно з програмою лікування 11.08.2021 року хворій проведено РЙТ з використанням 5995 МБк ^{131}I натрію йодиду *per os*. Після завершення зовнішньої дозиметрії через 7 днів проведено планарну сцинтиграфію всього тіла на так званих «залишкових» активностях ^{131}I натрію йодиду (рис. 5.7).



а

б

а – передня пряма проєкція б – задня пряма проєкція

Рис. 5.7 Відповідь на РЙТ хворої М., 64 років із діагнозом ПРЦЗ після першого курсу 18.08.2021 р.

На сцинтиграмах в передній (а) та задній (б) проєкціях візуалізуються кілька «гарячих вогнищ» фіксації РФП на шиї та плечі праворуч, кістках таза, в лівій і правій легені за результатами сканування всього тіла після терапії на 7-й день після початкового введення 5995 MBq ^{131}I натрію йодиду. SPECT-зображення показує функціональні активні метастази ПРЦЗ.

У процесі проведення сцинтиграфії всього тіла на «залишкових» активностях ^{131}I натрію йодиду після видачі лікувальної активності радіюоду встановлено вогнища фіксації радіюоду в проєкції щитоподібної залози, правій плечовій кістці, у кістках тазу ліворуч, сумнівна фіксація РФП у правій легені.

Отже, отримані зображення функціонально-активних метастазів РЦЗ та ділянки функціонуючої тиреоїдної тканини в типовому місці.

Також проведено SPECT-СТАС-С1 (рис. 5.8).



а

б

Рис. 5.8 Відповідь на РЙТ хворої М., 64 років з ДРЦЗ (після першого курсу РЙТ 18.08.2021 р.)

SPECT-CTAC-S1-скани показують вогнища фіксації ^{131}I (а, б) в проекції розташування «залишкової» тканини щитовидної залози, в проекції плечового суглобу праворуч, які були виконані через 7 діб після прийому 5995 МБк ^{131}I *per os*.

Хвора задовільно перенесла лікування. Потім хворій призначена супресивна гормонотерапія в дозі 200 мкг на добу з контрольним визначенням рівня ТТГ у сироватці крові через 1 місяць після початку приймання L-тироксину. Подальший курс лікування призначений через 8–9 місяців. За період між першим та другим курсом РЙТ хвора приймала 200–150 мкг L-тироксину з дотриманням супресивних рівней ТТГ та препарат групи бігуаніду – метформін у дозі 850 мг х 2 р/день з метою подолання ІР. Для інгібування остеокластної активності, проліферації клітин та індукції апоптозу метастатичних осередків у кістковій тканині призначено препарат групи бісфосфонатів – золедренова кислота 4 мг (кожні 28 днів). Також проводилась супровідна терапія: премедикація – глюконат кальцію 10,0 на

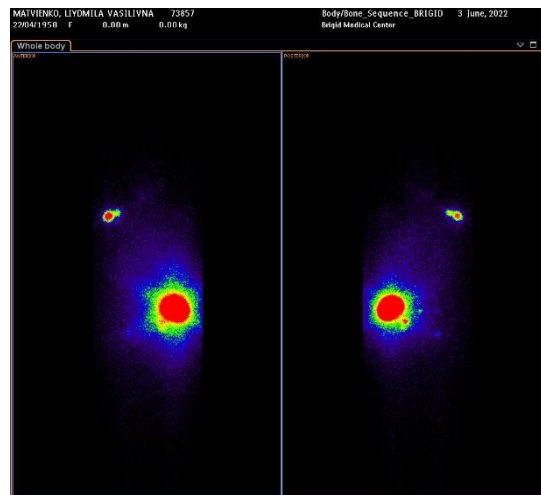
10,0 фіз р-ра в/в струминно, дексаметазон – 4 мг в/м, дексалгін – 2,0 в/м 1 раз у 28 днів.

Повторно звернулася до клініки ДУ «ІМРО НАМН України» 22.05.2022 р. Скарги на болі в лівій частині тазової ділянки залишилися без змін. У процесі лабораторних досліджень після чотиритижневого скасування гормонотерапії L-тироксинам отримані такі дані від 25.05.2022 р.: рівень ТГ в сироватці крові склав понад 1000 нг/мл (референтні значення 0,7–75,8); антитіл до ТГ – понад 4000 Мод/мл (референтні значення – до 115); ТТГ – 83,989 мМод/мл (референтні значення – 0,4–3,6). Рівень загального кальцію в сироватці крові від 25.06.2021 р. склав 2,23 ммоль/л (референтні значення 2,20–2,55). До того визначені параметри вуглеводного обміну: інсулін – 6,76 мМод/мл (референтні значення – 2,6–24,9); індекс НОМА-IR – 1,57 (референтні значення до 2,77); С-пептид – 2,5 нг/мл (референтні значення 0,9–7,1); цукор крові – 5,24 ммоль/л (референтні значення 4,56–6,38); глікозильований гемоглобін – 5,9% (референтні значення 4,0–6,0), ІФР-1 – 43,7 нг/мл та ІФР-2 – 29,7 нг/мл.

Також клінічні аналізи крові та сечі та біохімічний аналіз крові без суттєвих змін.

25.05.2022 р. хворій проведено РЙТ з використанням 5995 МБк ¹³¹I натрію йодиду *per os*. Після завершення зовнішньої дозиметрії через 7 днів проведено планарну сцинтиграфію всього тіла на «залишкових» активностях ¹³¹I натрію йодиду (рис. 5.9).

Передня (а) й задня (б) проєкції візуалізуються кілька «вогнищ фіксації» на шиї та плечі праворуч, кістках таза, за результатами сканування всього тіла після РЙТ на 7-й день після початкового введення 5995 МВq ¹³¹I натрію йодиду. SPECT-скани показують функціональні активні метастази ПРЩЗ.



а

б

а – передня пряма проєкція б – задня пряма проєкція

Рис. 5.9 Відповідь на РЙТ хворої М., 64 років із діагнозом ПРЦЗ після другого курсу 25.05.2022 р.

При планарній сцинтиграфії всього тіла на «залишкових» активностях ^{131}I натрію йодиду після видачі лікувальної активності радіюду встановлено вогнища фіксації радіюду в проєкціях правої плечової кістки, у кістках тазу ліворуч, сумнівна фіксація РФП у правій легені. Тобто, отримані зображення функціонально-активних метастазів РЦЗ. Досягнуто радіонуклідної абляції «остаточної» тиреоїдної тканини в типовому місці. Хвора задовільно перенесла лікування. Також хворій призначена супресивна гормонотерапія L-тироксином із підтриманням рівня ТТГ у сироватці крові 0–0,1 мМод/мл. До того призначено продовжити внутрішньовенне введення 4 мг золедронової кислоти. Наступний курс РЙТ заплановано через 6–8 місяців з метою подальшого лікування функціонально активних метастазів ДРЦЗ поза тиреоїдної локалізації.

У цьому випадку ми повідомили про агресивний перебіг диференційованого раку щитоподібної залози у хворої з ІР, що супроводжувалося розвитком метастазів у кісткову систему. Наведені сцинтиграми–відповіді на «залишкових активностях» $^{131}\text{I}\text{-Na-I}$ на РЙТ. Основними цілями лікування на кожному етапі РЙТ було зменшення вогнищ

метастатичного ураження кісток за їх кількістю, об'ємом та зниження ІР як чинника ризику, що впливає на інсуліноподібні фактори росту.

Отже, РЙТ може бути корисною для контролю захворювання у випадках із потенційно агресивними варіантами диференційованого раку щитоподібної залози, а ця когорта пацієнтів вимагає ретельного спостереження за ІР та ІФР та відповідного протипухлинного лікування.

РОЗДІЛ 6

ПРОГРАМА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ПОКАЗНИКОМ ІНДЕКСА НОМА-ІR

Проблема лікування злоякісних новоутворень ЩЗ та їхнє метастазування пов'язана не тільки з морфологічними, клінічними та молекулярно-біологічними особливостями самих пухлин, а також із недостатнім вивченням впливу, чинників ризику, зокрема, ІР [25, 80, 159], абдомінального ожиріння, збільшення індексу маси тіла, високої калорійності раціону та вживання поліненасичених жирів, канцерогенів навколишнього середовища [59, 107, 117], які значуще пов'язані з молекулярними змінами, специфічними для раку ЩЗ [57, 106, 136].

Для оцінювання ризику несприятливих результатів лікування захворювання та індивідуальної корекції тактики лікування нині триває пошук різних маркерів прогнозу та рецидивування (в тому числі й молекулярно-генетичних) та нових підходів до індивідуалізації лікування ПРЩЗ.

У зв'язку з цим визнано важливим дослідження ролі ІР як потенційного чинника ризику і прогнозу розвитку рецидивування у хворих на тиреоїдну карциному.

Відомо, що інсулін-сенсibiliзатори можуть сприятливо впливати на перебіг ПРЩЗ у інсулінорезистентних пацієнтів. Одним з них є метформін [160]. Метформін діє двома способами. По-перше, він зменшує печінковий глюконеогенез, тим самим знижуючи рівень циркулюючого інсуліну; зменшує ІР. По-друге, це активатор аденозину монофосфат-активууючої протеїнкінази), який призводить до пригнічення mTOR за допомогою прямого фосфорилування, а також за допомогою активації комплексу TSC1 / TSC2, який призводить до зниження рівня білка, і тим самим зменшує зростання новоутворень [163].

Отримання адекватної характеристики ПРЦЗ у хворих з ІР на тлі власних досліджень дасть можливість розв'язати актуальну проблему підвищення ефективності комплексного лікування ПРЦЗ та зменшення рецидивування пухлини.

Саме тому у роботі розроблено науково обґрунтовані рекомендації на тлі отриманих нових знань про особливості молекулярно-морфологічні характеристики пухлини, що дозволить підвищити результативність комплексного протипухлинного лікування ПРЦЗ у хворих з ІР.

Лікування хворих на ПРЦЗ здійснюється згідно з програмою протипухлинного лікування диференційованих форм раку з додаванням до комплексу обстежень вуглеводного статусу (індекс НОМА-ІР, глікозильований гемоглобін, інсулін, цукор натще, С-пептид) на етапах:

- через 4 тижні після хірургічного лікування (на етапі 1 курсу РЙТ);
- через 6 місяців (на етапі 2 курсу РЙТ).

Пацієнтам з ІР (підвищений індекс НОМА-ІР) після першого та другого курсу РЙТ до базової терапії L-тироксинам призначається бігуанід – метформін по 1 капсулі (500–850 мг) двічі на добу під час прийому їжі. Призначену дозу бігуаніду корелюють за результатом показника індексу НОМА-ІР. Також проводиться моніторинг клінічного стану пацієнта протягом 3–6 міс.

Після завершення комплексного лікування хворим на етапі радіаційного моніторингу проводиться оцінювання вуглеводного статусу та, за потребою, призначається метформін за показником індексу НОМА-ІР. На рис. 6.1 подано алгоритм індивідуалізації лікування хворих на ПРЦЗ з ІР.

Індивідуалізований алгоритм з використанням метформіну в програмі комплексного протипухлинного лікування ПРЦЗ дає змогу зменшити або ліквідувати ІР, яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та гіперсекреції ІФР-1 в печінці, який, в свою чергу, стимулює проліферацію клітин.

Включення бігуанідів у комплексне лікування таких хворих призводить до більш ефективного лікування основного захворювання.

Зважаючи на показник індексу НОМА-IR розроблено індивідуалізовану комплексну програму лікування та постлікувального спостереження хворих на ПРЦЗ з ІР, у якій науково обґрунтовано необхідний комплекс діагностичних досліджень, спрямований на підвищення ефективності виявлення ПРЦЗ, що сприяє більш результативному лікуванню та зниженню можливого рецидивування та метастазування (рис. 6.1).

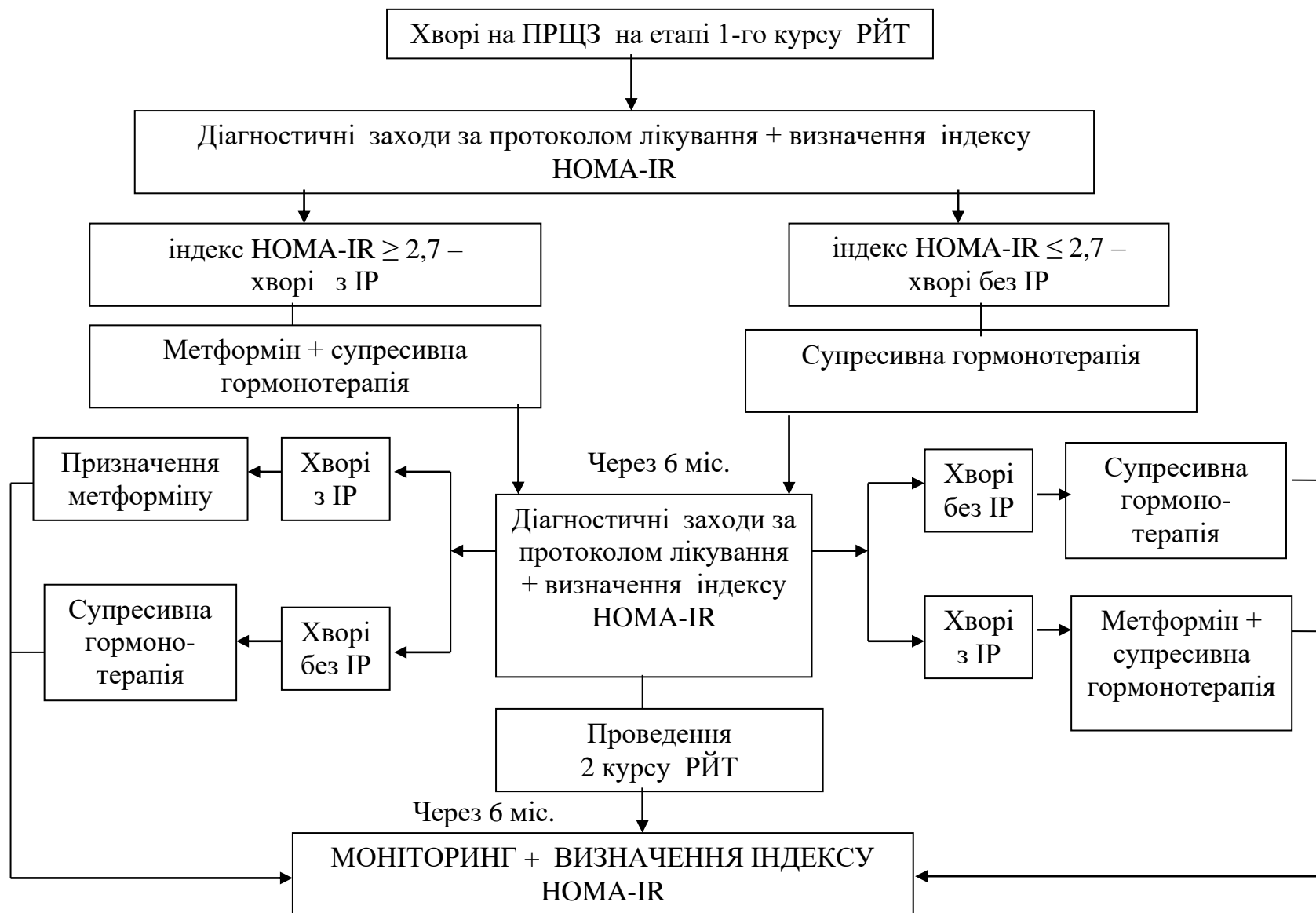


Рис. 6.1 Алгоритм лікування хворих на ПРЦЗ за показником індексу НОМА-ІР

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рак щитоподібної залози є одним із найпоширеніших типів ендокринного раку [95], причому диференційований папілярний підтип трапляється частіше, ніж низькодиференційований [116, 121]. За оцінками, у 2020 році РЩЗ становив 586 000 нових випадків (посідає 9 місце за захворюваністю) і 44 000 смертей [182]. Лікування РЩЗ є мультидисциплінарним і складається з хірургічного, хіміотерапевтичного та променевого лікування [170]. 15-річна загальна виживаність і специфічне виживання пацієнтів з ПРЩЗ (найчастішим підтипом) становить 90 і 99 %, відповідно [196].

Хоча РЩЗ загалом має добрий прогноз, в окремі підгрупи пацієнтів розвиваються метастази [127]. Метастази в кінцевому підсумку виявляються приблизно у 5 % пацієнтів з РЩЗ [76]. У багатьох хворих процес метастазування починається задовго до моменту виявлення первинної пухлини та початкових віддалених мікрOMETASTAZIV, які не завжди можна знайти за допомогою сучасних методів дослідження. Довгострокові дослідження показують, що 11,3 % хворих на диференційований РЩЗ мали віддалені метастази [88]. Треба зазначити, що рівень смертності становив до 37,5 % у пацієнтів, у яких розвинулися віддалені метастази [86]. Основними локалізаціями метастазування є легені та кістки. Менш поширені ділянки включають печінку, мозок, шкіру, яєчники та надниркові залози [76].

Згідно з даними, наведеними у вітчизняній та іноземній літературі, 5- і 10-річна виживаність хворих на диференційований рак щитоподібної залози з метастазами в легені після курсів РІТ складає 50,0–92,6 % та 42–86 %, а при поєднаному ураженні легень та лімфовузлів середостіння – 88 % та 72 %, відповідно [23]. Використання ¹³¹I займає провідне місце в лікуванні віддалених метастазів РЩЗ.

Проблема ефективності лікування злоякісних новоутворень щитоподібної залози та їхнього метастазування пов'язана не тільки з

морфологічними, клінічними та молекулярно-біологічними особливостями самих пухлин, а також із недостатнім вивченням впливу чинників ризику, зокрема, це інсулінорезистентність (ІР) [77], абдомінальне ожиріння, збільшення індексу маси тіла, висока калорійність раціону та зменшення вживання поліненасичених жирів, канцерогени доквілля [59, 83, 117], які значуще пов'язані з молекулярними змінами, специфічними для РЩЗ [57, 104].

Для оцінювання ризику розвитку несприятливих результатів лікування захворювання та індивідуальної корекції тактики лікування нині триває пошук різних маркерів прогнозу та рецидивування (зокрема, і молекулярно-генетичних) та нових підходів до індивідуалізації лікування ПРЩЗ.

У зв'язку із цим визнано важливим дослідження ролі ІР як потенційного чинника ризику та прогнозу розвитку рецидивування у хворих на тиреоїдну карциному.

Відомо, що інсулін-сенсibiliзатори можуть сприятливо впливати на перебіг ПРЩЗ в інсулінорезистентних пацієнтів, одним із яких є метформін [73, 75, 85]. Метформін діє двома способами. По-перше, він зменшує печінковий гліюконеогенез, тим самим знижуючи рівень циркулюючого інсуліну; зменшує ІР. По-друге, це активатор аденозину-монофосфатактивуюча протеїнкіназа (АМРК), який спричиняє пригнічення mTOR внаслідок прямого фосфорилування, що активує комплекс TSC1/TSC2, який призводить до зниження рівня білка, і тим самим зменшує зростання новоутворень [163].

Отже, розроблення науково обґрунтованих рекомендацій на тлі отримання нових знань про особливості молекулярно-морфологічних характеристик пухлини дасть змогу підвищити ефективність комплексного протипухлинного лікування ПРЩЗ у хворих з ІР.

Мета роботи полягає в підвищенні ефективності комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю внаслідок обґрунтування використання метформіну,

зважаючи на особливості системи інсуліноподібних факторів росту, вміст інсуліну.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі завдання дослідження:

1. Проаналізувати стан вуглеводного обміну у хворих на ПРЦЗ за клініко-лабораторними показниками (цукор крові натще, інсулін, С-пептид, індекс Нома, глікозильований гемоглобін), зокрема, частоту виявлення ІР, та провести аналіз зв'язку цих показників з морфологічними характеристиками.

3. Визначити експресію ключових компонентів системи інсуліноподібного фактора росту (ІФР-І) у сироватці крові хворих на папілярний рак щитоподібної залози та оцінити вплив метформіну на рівень ІФР-І в процесі протипухлинного лікування.

3. Проаналізувати особливості рецидивування пухлини папілярного раку щитоподібної залози в залежності за клініко-морфологічними характеристики первинної пухлини

4. Оцінити рівні інсуліноподібного фактора росту (ІФР-2) та визначити його роль в прогнозуванні пухлинної агресії та рецидивування.

5. Індивідуалізувати програму протипухлинного комплексного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю на підставі отриманих даних.

Відповідно до завдання дослідження за звітний період обстежено 142 хворих із гістологічно підтвердженим ПРЦЗ, з них жінок 83,8 %, чоловіків — 16,2%, тобто жінок було в 5,2 раза більше ніж чоловіків. Вікових відмінностей між ними не було виявлено, середній вік хворих склав $47,87 \pm 1,53$ року.

Діагноз усіх хворих — РЦЗ — був встановлений за місцем хірургічного лікування. Матеріал, а саме патогістологічні мікропрепарати видаленої щитоподібної залози, був наданий для дослідження одному або двом незалежним морфологам ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». Після підтвердження діагнозу ПРЦЗ

хворих направляли до відділення ядерної медицини, де вони за програмою протипухлинного лікування отримали радіонуклідну терапію, метою якої було досягнення абляції залишкової тиреоїдної тканини. Активність радіоїоду на один курс визначалася згідно із чинними протоколами лікування.

Радіонуклідна терапія проводиться з дотриманням норм і правил радіаційної безпеки. Після проведення РЙТ ^{131}I -натрієм йодидом проводилася зовнішня радіометрія хворих із використанням дозиметра-радіометра «Терра»-МКС-05 в одиницях потужної еквівалентної дози (мкЗв/год) з дотриманням стандартної геометрії розташування детектора радіометра від пацієнта. Час перебування хворих у «закритому» режимі складав від 3 д до 7 д, що визначалося показаннями дозиметричних вимірювань. Коли дані поверхневої дозиметрії дорівнювали 10 мкЗв/год на тіло, проводили сцинтиграфію всього тіла на «залишкових» активностях ^{131}I .

Згідно з програмою протипухлинного лікування, а саме після проведення першого курсу РЙТ хворим була призначена супресивна терапія L-тироксином у дозі, що розраховувалася за показниками ваги пацієнта. У подальшому, упродовж 6 місяців хворий проходив супресивну терапію L-тироксином під контролем рівня ТТГ.

Пацієнтам з інсулінорезистентністю після першого курсу РЙТ у поєднанні з базовою терапією L-тироксином призначали Метформін по 1 капсулі (500–850 мг) двічі на добу під час приймання їжі. Призначену дозу метформіну корегували за результатом показника індексу НОМА-IR. Також проводили моніторинг клінічного стану пацієнтів упродовж 6 місяців.

Під час дослідження проводили спостереження на виявлення побічних дій та змін із боку шлунково-кишкової системи та інших органів та систем для оцінювання переносимості препарату.

За результатами вимірювання антропометричних показників при первинній госпіталізації пацієнтів було розподілено на 5 груп (G-1–G-5)

за індексом маси тіла, причому в першій групі тільки 4,23 % хворих мали нормальну вагу ($18,5 \leq \text{ІМТ} < 24,9$).

Переважає більшість хворих (44,36 %) мала ожиріння II ступеня – четверта група ($35,0 \leq \text{ІМТ} < 39,9$); надлишкову вагу та ожиріння I ступеня мали приблизно однаково кількість хворих 25,35 % та 24,65 %, відповідно.

Аналіз розподілу хворих на ПРЦЗ за віком, статтю та ІМТ показав, що у віці 18–44 роки – 30 із 60 хворих мали нормальну або надмірну вагу, інші 29 хворих – I–II ступінь ожиріння. У віковому періоді 45–59 роки – 44 з 49 хворих мали ожиріння I–II ступеня. В даній віковій категорії нормальна або надлишкова маса спостерігалась тільки у 4 хворих. У віковій категорії 60–75 роки превалював II ступінь ожиріння – 19 із 33 хворих.

Хворих розподілено на дві групи дослідження залежно від показника індексу НОМА-ІР: показник індексу НОМА-ІР $\geq 2,7$ оцінювався як підвищений і відповідав наявності інсулінорезистентності ІР. У першу групу увійшло 80 хворих на ПРЦЗ без ІР (індекс НОМА-ІР – до 2,7), у другу – 62 хворих (індекс НОМА-ІР $\geq 2,7$) – з ІР.

У групі без ІР переважно знаходились молоді пацієнти віком до 44 років – 51,25 %, тоді як у другій групі (з ІР) 69 % пацієнтів мали вік понад 44 роки; жінки превалюють в обох групах – 86,25 та 80,64 %. Медіана віку в групах складала 47,0 та 49,5 роки відповідно.

Аналіз розподілу хворих за стадіями пухлинного процесу, за розміром пухлин та наявністю ураження лімфовузлів показав, що не спостерігається суттєвих розбіжностей між групами.

Таким чином, на тлі вивчених параметрів клінічні групи були ідентичними ($p > 0,05$).

Треба зазначити, що зі збільшенням кількості курсів РІТ збільшується частота виявлення ІР.

Рівень ІР у групі інкапсульованого ПРЦЗ становив 46,64 %, неінкапсульованого ПРЦЗ – 21,62 %, з метастатичним ураженням – 29,74 %, що корелює з даними літератури [79], де відсоток ІР складає 43,3%.

За основною морфологічною ознакою ПРЦЗ сформовано три групи дослідження: інкапсульований рак (перша група) – 47,0 % випадків; неінкапсульований рак (друга група) – 23,0 %; наявність метастатичного ураження (третья група) – 30,0 %.

У зв'язку з різними причинами кількість досліджених хворих зменшилась. Із 142 досліджуваних хворих на ПРЦЗ оцінено рівні тиреоїдного статусу та показники вуглеводного обміну в динаміці комплексного лікування та проаналізовано дані в 77 хворих без та з ІР: 40 та 37 хворих, відповідно.

Для дослідження змін показників вуглеводного обміну у динаміці комплексного лікування у хворих на ПРЦЗ без ІР проведено оцінювання ефективності лікування цих хворих на ПРЦЗ за групами основних патоморфологічних ознак.

Рівень інсуліну у хворих на ПРЦЗ без ІР між групами за агресивністю пухлини на другому курсі РІТ – зростав в 1,23 раза в 1-й групі, в 1,44 раза – в 2-й групі, в 1,48 раза – в 3-й групі, проте як на першому курсі – рівень інсуліну не відрізнявся між групами, тобто пацієнти ставали інсулінорезистентними й потребували подальшого коригування терапії.

Також спостерігалось незначне збільшення показників С-пептиду у 1,1 раза (5–10 %) між групами, що корелює з підвищенням інсуліну в даних групах.

Прі аналізі показника індексу НОМА-ІР перед 2-м курсом РІТ він збільшувався в 1-й групі – в 1,33 раза, в 2-й групі – в 1,46 раза, в 3-й групі – в 1,45 раза. Показник індексу НОМА-ІР на 1 та 2 курсах був вищим у групах з більш агресивною патоморфологічною ознакою (2 та 3 групи).

Таким чином, на тлі лікування спостерігалось зростання рівня інсуліну та індексу НОМА-ІР. Скоріше за все це пов'язано з призначенням за протоколами лікування супресивної гормонотерапії L-тироксину та активацією наднирникової осі, яка відіграє одну з провідних ролей у формуванні інсулінорезистентності.

При вивченні динаміки лабораторних показників пацієнтів з ІР (медіанні значення розподілу) на першому та другому курсах РІТ без та з додаванням до стандартної схеми лікування метформіну виявлено, що показник глюкози на першому курсі РІТ складав 5,60–5,83 ммоль/л для усіх груп дослідження й не мав достовірних відмінностей. Після РІТ показник глюкози збільшувався у 1,05 раза й склав 5,67–5,83 ммоль/л, що перевищувало референтне значення у 5,5 ммоль/л. У групі, що приймали метформін спостерігалось зменшення рівня глюкози у 1,1–1,2 раза. Медіанні значення складали 4,95–5,19 ммоль/л.

Показник глікозильованого гемоглобіну в першій групі складає 5,50 % на першому курсі РІТ, та 5,65 % — на другому, тобто достовірно не змінюється. Тоді як у другій та третій морфологічних групах цей показник на другому курсу РІТ збільшується у 1,2 раза.

Для пацієнтів, що приймали метформін спостерігалось зменшення показника глікозильованого гемоглобіну порівняно з групою, що отримувала стандартну схему лікування у 1,1–1,3 раза.

Для усіх морфологічних груп на другому курсі РІТ спостерігалось збільшення С-пептиду. У другій та третій морфологічних групах С-пептид збільшився у 1,2–1,23 раза (на 10 %) порівняно з показниками на першому курсу РІТ.

У групі пацієнтів, що отримували лікування за стандартною схемою та з додаванням метформіну спостерігалось зменшення рівня С-пептиду у 1,28–1,5 раза, порівняно зі стандартною схемою лікування. Слід звернути увагу на те, що в третій групі цей показник не змінюється.

Показник рівня інсуліну на першому курсі РІТ складав 15,82–16,32 мкМод/мл й не мав достовірних відмінностей в залежності від ознак агресії пухлини. У всіх трьох морфологічних групах спостерігалось підвищення рівнів інсуліну у 1,1–1,2 раза у хворих, які одержували лікування за стандартною схемою лікування.

Водночас у групі, що отримувала метформін спостерігалось зменшення рівня інсуліну (інкапсульовані пухлини) у 1,4 раза, та у 1,5–1,7 раза (неінкапсульовані пухлини та пухлини з метастазуванням).

Медіанні значення індексу НОМА-ІР пацієнтів з ІР на першому курсу РЙТ складали 3,96–4,27 од для морфологічних груп дослідження, тобто були вище референтного значення 2,7 одиниць. На другому курсі РЙТ індекс НОМА-ІР збільшився на 5 % для усіх морфологічних груп. Тоді як у пацієнтів, що лікувалися за стандартною схемою з додаванням метформіну індекс НОМА-ІР у всіх групах дослідження зменшувався у 1,5 раза й складав 2,40–2,74 од, що практично відповідає референтному значенню 2,7.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження виявлено, що у хворих на ПРЩЗ без ІР на фоні проведеного протипухлинного лікування спостерігалось збільшення рівнів інсуліну, С-пептиду та індексу НОМА-ІР, особливо на етапі другого курсу РЙТ. Спостерігається достовірне збільшення індексу НОМА-ІР для всіх хворих на ПРЩЗ без ІР у 1,3–1,5 раза ($p < 0,05$), статистичні показники показують динаміку протипухлинного лікування між першим та другим курсами РЙТ, що свідчить про наростання ІР та потребує корегування терапії. Особливо це спостерігається в групах хворих з більш агресивними формами пухлини.

Треба зазначити, що в групі хворих на ПРЩЗ з ІР показник інсуліну початково як і при 2-му курсі РЙТ також не мав достовірних відмінностей в залежності від агресії пухлини. Водночас у хворих, що отримували метформін, спостерігалось зменшення його рівня пропорційно ступеню агресії пухлини в 1,4–1,7 разів. Позитивний вплив метформіну спостерігався при порівняльному аналізі медіани значень індексу НОМА-ІР: у всіх пацієнтів додавання метформіну сприяло нормалізації рівня цього показника знижуючи його в 1,5 разів незалежно від ступеня пухлинної агресії.

Аналогічна динаміка спостерігається і при аналізі рівня С-пептиду. На 2-му курсі РЙТ його рівень збільшується на 10 %, при застосуванні прийомі

метформіну знижується у 1,2–1,4 раза і стає нижчим за вихідний рівень, за винятком 3 групи, де зазначено зниження до вихідного.

Показники глікозильованого гемоглобіну збільшуються у 1,2 раза перед 2-м курсом РЙТ тільки у 2-й та 3-й групах, однак, прийом метформіну знижує їх нижче за вихідний рівень у всіх групах пацієнтів.

Таким чином, додавання до схеми протипухлинного лікування метформіну, впливало як на зменшення, так і нормалізацію цих показників у сироватці крові, що свідчить про нормалізацію вуглеводного обміну у цих хворих.

Для оцінювання результатів комплексного протипухлинного лікування з використанням метформіну у хворих на ПРЦЗ з інсулінорезистентністю та дослідження їх зв'язку з експресією компонентів ІФР, проведено аналіз змін показника ІР та компоненту системи сигнального шляху ІФР-1 – у 64 пацієнтів, хворих на ПРЦЗ без та з інсулінорезистентністю.

Усім хворим на ПРЦЗ після проведеного хірургічного лікування досліджували у сироватці крові рівень ІФР-1, інсуліну та визначали індекс НОМА-ІР до 1 курсу РЙТ та перед проведенням 2 курсу РЙТ.

Для подальшого аналізу результатів дослідження хворі були розподілені в такий спосіб:

1 група — хворі без інсулінорезистентності (27 пацієнтів);

2 група — хворі з інсулінорезистентністю (37 пацієнтів):

— підгрупа 2 А — отримували тільки супресивну гормонотерапію L-тироксином (12 пацієнтів);

— підгрупа 2 Б — додатково до супресивної терапії L-тироксином призначено метформін (25 пацієнтів);

3 група порівняння — 10 умовно здорових пацієнтів.

До лікування рівень ІФР-1 в 1 групі (без ІР) становив від 39,0 до 55,0 (медіана 46,0 пг/мл). У 3 групі цей рівень був у межах від 20,0 до 23,0 (медіана 21,5 пг/мл). Отже у всіх пацієнтів 1 групи рівень ІФР був вищим ніж у групі порівняння у 2,13 раза. Після проведеного спеціального лікування у

хворих 1 групи (без ІР) рівень ІФР-1 незначно підвищувався в 1,2 раза, при цьому показник ІР також збільшувався в 1,3 раза, що призводило до набуття частини хворих інсулінорезистентності (25,9 %).

Аналогічну картину, тільки більш виражену, спостерігали у хворих 2 А підгрупи (з ІР – лікування за протоколом). Рівень ІФР-1 до лікування був вищий, ніж у 1 групі (без ІР) і коливався від 55 пг/мл до 153 пг/мл.

У 2 Б підгрупі хворих на ПРЦЗ (з ІР, лікування за протоколом + метформін), рівень ІФР-1 був вищим до РІТ (медіана 142,1 пг/мл) у порівнянні як з групою (медіана 21,5 пг/мл), так і з показником 1 групи (медіана 46 пг/мл). Після проведеного лікування за протоколом та з додаванням призначених доз метформіну рівень ІФР-1 знизився в 2 Б підгрупі у 3,5 раза, при цьому в підгрупі 2 А (лікування за протоколом) він збільшився у 1,3 раза.

Оскільки сигнальна система відіграє важливу роль в канцерогенезі, нами проведено аналіз кореляційних зв'язків між рівнем інсуліну, індексом НОМА-ІР та інсуліноподібним фактором росту І.

Для дослідження кореляційних зв'язків між рівнями ІФР-1, інсуліном та показником інсулінорезистентності (для парних відносин) використовували методи розрахунку кореляції за Спірменом (r), інтерактивні графіки бета-розподілення та шкалу Чеддока для оцінювання сили кореляційного зв'язку.

Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірменом, доводять, що зміна рівня ІФР-1 прямо корелює зі збільшенням рівня інсуліну й індексу НОМА-ІР до та після лікування ^{131}I у хворих на ПРЦЗ без ІР, при оцінюванні за шкалою Чеддока усі показники мають слабкий кореляційний взаємозв'язок.

Інтерактивні графіки бета-розподілення кореляційних зв'язків за Спірменом показують, що збільшення рівня ІФР-1 корелює зі збільшенням показників рівня інсуліну, індексу НОМА-ІР у хворих на ПРЦЗ з ІР (лікування за протоколом) після лікування ^{131}I . Згідно зі шкалою Чеддока усі показники мають сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок.

Проведений кореляційний аналіз параметрів за допомогою інтерактивних графіків, де критеріями були показники рівня ІФР-1, рівня інсуліну та індексу НОМА-ІR у хворих з ІР (2 Б підгрупа) до лікування ^{131}I . Графіки доводять пряму кореляційну залежність, за шкалою Чеддока сильний кореляційний зв'язок, причому дані були статистично значущими ($p < 0,05$). Водночас кореляційний аналіз параметрів показників ІФР-1, рівня інсуліну та індексу НОМА-ІR у хворих з ІР (лікування за протоколом + метформін) після лікування ^{131}I , показує сильний позитивний взаємозв'язок та доказує ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1.

Для визначення оцінювання застосування метформіну у хворих на ПРЦЗ з ІР ми проводили спостереження на виявлення побічних явищ та змін з боку шлунково-кишкової системи та інших органів і систем. Так, 13,8 % пацієнтів були виключені з дослідження у зв'язку з непереносимістю призначеного метформіну із наявністю скарг на диспептичні явища.

Для виявлення ефекторних точок предикторів протективної дії метформіну у підгрупі хворих 2 Б використано метод логістичної регресії, а також ROC-аналіз із побудовою характеристичних кривих з розрахунком AUC (площі під кривою).

Для перевірки узгодженості моделі з вихідними даними використовували критерій Хосмера–Лемешова, який вказує, наскільки передбачені та спостережувані результати мають бути однаковими. Водночас є припустимими незначні розбіжності між фактичною та модельною класифікацією за чутливістю до терапії метформіном. Подана модель передбачає досягнутий рівень значущості $p > 0,05$, тобто приймається нульова гіпотеза про сходження моделі та реальних даних.

За даними ROC-аналізу, маркери чутливості до призначеного курсу лікування з додаванням метформіном у хворих з ПРЦЗ показали такі результати: рівень інсуліну (cut off 26,33 мкМО/мл, чутливість 0,82, специфічність 0,75, AUC ROC 0,833), індекс НОМА (cut off 6,32, чутливість

0,83, специфічність 0,82, AUC ROC 0,875) та ІФР-1 (cut off 6,32 пг/мл, чутливість 0,80, специфічність 0,74, AUC ROC 0,800).

Обчислені площі під ROC-кривими відповідають до «дуже гарної» якості створеної моделі (AUC ROC 0,875; 0,800; 0,833; при 95% ДІ 0,71–0,97), згідно з експертною шкалою AUC, та доказують найбільшу прогностичну цінність ефективності терапії метформіном.

Результати перевірки валідизації моделі у вибірках за показниками були за специфічністю не менше 0,75 (або 75 %), за чутливістю не менше 0,80 (або 80 %), на підставі цього можна зробити висновок, що побудовані логістичні ROC-криві стабільно працюють у даній вибірці.

Отже, виявлені закономірності відповідають даним літератури про вміст ІФР-1 у хворих на злоякісні захворювання [70, 85, 118]. На теперішній час пацієнтам з інсулінорезистентністю, незважаючи на основний діагноз, призначається метформін. Важливим напрямом щодо властивостей метформіну є його антионкогенний ефект. Експериментальні та клінічні дослідження останніх років переконливо засвідчують можливість застосування препарату в лікуванні злоякісних новоутворень. Підтвердженням цього є експериментальні дослідження [213, 187]. Вченими переконливо доведено, що інкубація з метформіном культури клітин блокує їхню проліферацію з початку й на тлі стимуляції ІФР-1 [105, 204].

Скоріше за все, протипухлинна дія метформіну обумовлена його можливістю збільшувати цАМФ-активовану протеїнкіназу, що грає важливу роль, майже, головну в енергетичному балансі клітини. Її активація можлива також шляхом фосфолірування треонінового залишку в α -субодиниці ензиму, за яке відповідальний супресор пухлинного росту LKB-1. Втрата функції призводить до формування доброякісних новоутворень гамартом, а також деяких типів раку. Не виключено, що саме метформін впливає на LKB-залежний туморогенез [134].

Треба зазначити, що ІФР-1 є провідником біологічної дії соматотропного гормону і має інсуліноподібну дію. Синтез ІФР-1 в печінці

збільшується під дією інсуліну. При наявності інсулінорезистентності та гіперінсулінемії має місце збільшення продукції ІФР-1, який в свою чергу стимулює проліферацію, а метаболічні порушення в таких випадках зменшує здатність клітин до репарації і супресивній функції імунної системи [91, 153].

Отримані нами дані співпадають з клінічними даними щодо екстратиреоїдного розповсюдження ПРЩЗ та перебігу тиреоїдного раку [63, 128, 200].

Як відомо, у переважній більшості випадків ПРЩЗ ефективно лікується завдяки застосуванню терапії радіоїодом. Летальні випадки фіксують досить рідко (в 4–6 % випадків), 5-річне виживання хворих на рак ЩЗ складає біля 98 %, а 20-30-річне виживання перевищує 90 %. Дуже високими є й показники безрецидивного 10-20-30-річного виживання – більше 70 %, 60 % і 50 % відповідно [76, 86]. Такі позитивні результати обумовлені впровадженням у клінічну практику всебічно обґрунтованого стандартного протоколу лікування пацієнтів з диференційованим раком ЩЗ, який включає: радикальне видалення всієї ЩЗ (тотальна тиреоїдектомія, часто доповнена дисекцією лімфатичних колекторів), з наступною радіоїодною абляцією остаточної тиреоїдної тканини та супресивною терапією L-тироксином.

Ключовим моментом успішного лікування диференційованого раку ЩЗ та його метастазів є використання РЙТ – специфічного високоефективного таргетного методу терапії цього захворювання. РЙТ базується на унікальній здатності клітин ЩЗ уловлювати радіоїод та використовувати в синтезі тиреоїдних гормонів, що є основою знищення клітин тиреоїдних папілярних карцином та їх метастазів. Проте тріумфальне застосування РЙТ в лікуванні тиреоїдного раку ускладнюється появою метастазів, клітини яких не мають або з часом втрачають здатність до акумуляції радіоїоду. За результатами Shumberger et al, 20–25 % метастатичних тиреоїдних карцином втрачають здатність до накопичення радіоїоду та стають радіоїодрезистентними (або радіоїодрефрактерними).

За даними дослідників, радіоїодрефрактерний тиреоїдний рак зустрічається в 2/3 випадках віддалених метастазів, втрачання тиреоїдним раком здатності до накопичення радіоїоду корелює з тривалістю виживання хворих, середня медіана виживання у яких складає лише 2,5–3,5 роки [23].

Більшість випадків рецидивного перебігу виявляється у перші три роки після встановлення діагнозу. Для ретроспективного аналізу відібрано 23 хворих на ПРЩЗ із рецидивним перебігом захворювання.

За результатами морфологічного аналізу та для дослідження агресивності клінічного перебігу ПРЩЗ проаналізовано наданий матеріал за висновками гістологів за основними морфологічними ознаками: інкапсульований ПРЩЗ склав у 30,44 % випадків, неінкапсульований – 13,04 %, з наявністю метастатичного ураження – 56,52 %.

Більшість хворих мали пухлину розміром T4 – 34,8 %; пухлину розміром T2 та T3 – по 26,1 % випадків, відповідно, T1 – 13,0 %, тобто тільки 13 % пацієнтів мали пухлину малих розмірів – T1.

Ураження лімфовузлів на момент встановлення діагнозу спостерігалось у 56,52 % випадків, тобто в половини досліджуваних пацієнтів, які отримали радикальне хірургічне лікування в обсязі тиреоїдектомії та лімфодисекції шиї.

За стадією захворювання хворі розподілялися в такий спосіб: I стадія – 26,1 % випадків; II – 8,7 % випадків; III – 26,1 % випадків; IV стадія – 39,1 % випадків. Тобто, IV стадія захворювання спостерігалася практично у 40 % хворих.

Метастази в легені на момент встановлення діагнозу виявлено рентгенологічно в 4,35 % випадків, наявність метастатичного ураження легенів – 34,8 % було встановлено надалі у процесі сцинтиграфії грудної клітки на «залишкових» активностях ^{131}I після видачі лікувальних активностей ^{131}I , або рентгенологічно.

При аналізі архівних даних досліджуваних хворих на ПРЩЗ із виявленими рецидивами захворювання, які отримали комплексне лікування

та досягли абляції залишкової тканини, було виявлено, що перебіг лікування суттєво визначався величиною першої та другої активності, тривалістю перерви між курсами РЙТ. Тривалість проведеного комплексного лікування до виявлення рецидиву захворювання коливалася від 1 року до 3 років.

Метастази в лімфовузи виявлено в 43,5 %, у легені та лімфовузли – у 5 хворих 21,73 %, у легені – у 8 хворих 34,8 %, що надалі було підтверджено різними діагностичними методами. Отже, рецидивування в лімфовузли шиї трапилося майже в половині досліджуваних хворих.

Згідно з протоколом лікування, хворі на диференційований РЩЗ при появі метастазів у лімфовузли або легені проходили декілька курсів РЙТ для повного знищення всіх осередків метастатичного ураження, здатних накопичувати радіойод. Сумарні лікувальні активності радіоїоду досліджуваних хворих на ПРЩЗ коливались у межах від 3701 до 7400 МБк.

Для отримання нових даних щодо циркулюючого ІФР-2 у сироватці крові хворих на ПРЩЗ обстежено 7 пацієнтів з рецидивним перебігом захворювання на етапі моніторингу, та 4 пацієнти з агресивним перебігом після проведеного хірургічного лікування. Групами порівняння стали 27 хворих на ПРЩЗ без інсулінорезистентності та умовно здорові пацієнти без онкологічних захворювань (10 хворих).

До проведення протипухлинного лікування рівень ІФР-2 в першій групі (без ІР) за даними морфологічного висновку з підтвердженим метастатичним ураженням лімфовузлів шиї (N+) становив від 239,0 до 1131,0 (медіана 432,0 пг/мл). У разі відсутності метастатично змінених лімфовузлів в наданому післяопераційному матеріалі (N–) рівень ІФР-2 становив від 213,0 до 706,6 (медіана 354,0 пг/мл). У групі порівняння (умовно здорові) цей рівень був у межах від 95,1 до 112,0 (медіана 102,5 пг/мл).

Отже у всіх пацієнтів першої групи рівень ІФР був вищий ніж у групі порівняння у 4 та 3,5 раза, відповідно.

У групі хворих з агресивним перебігом (мало місце метастатичне ураження лімфовузлів, легенів або кісток) перед першим курсом РЙТ рівень

ІФР-2 склав від 773,2 до 1666,0 (медіана 886,2), що у 8,8 раза був вищий, ніж у групі порівняння (без онкологічної захворюваності) та у 2,5 раза вищим, ніж у групі порівняння пацієнтів на ПРЦЗ без ІР (N-) та у 2,0 раза (N+).

У хворих рецидивного перебігу захворювання (на етапі планового моніторингу після закінченого комплексного лікування) відмічалися підвищені рівні ІФР-2 залежно від умовно здорових у 5 раза, та у 1,4 раза від хворих без ІР без ураження лімфовузлів шиї.

Для аналізу зв'язку віддалених результатів лікування груп хворих на ПРЦЗ з концентраціями ІФР-2 у сироватці крові пацієнти були розділені на 3 групи, орієнтуючись на медіану та квартилі показника:

- 1) група – менше 308 пг/мл;
- 2) група – від 322 до 453 пг/мл;
- 3) група від 463 пг/мл та більше.

Розраховували відносні ризики та відношення шансів щодо ризику метастазів в лімфовузлах вказаних групах хворих на ПРЦЗ з різними вихідними рівнями ІФР-2 у сироватці крові.

Достовірне підвищення показників відносних ризиків (RR) та відносних шансів (OD) щодо метастазування у хворих ПРЦЗ виявлено лише при високих рівнях сироваткового ІФР-2 від 463 пг/мл та більше. Так, середні значення RR та OD значно високі, тоді як при нижчих рівнях ІФР-2 були значно менші.

Результати розрахунків рівнів ІФР-2 як величини прогностичних показників, за відносним ризиком (Risk Ratio) 2,26, за відношенням шансів 16,67, показали, що рівень ІФР-2 при пороговому значенні більш ніж 707 пг/мл є прогностично значущим щодо ризику розвитку метастазів.

Таким чином, встановлено критичні значення ІФР-2 як предикторів маніфестації метастазування раку у лімфовузлах й поширеність глибини процесу по типу N+. Ці значення можуть бути використані для прогнозування наявності прихованого метастазування у хворих і свідчити про доцільність виконання дослідження на ІФР-2. Виходячи з цього,

визначення ІФР-2 у сироватці крові можна використовувати для уточнення ризиків метастазування по типу N+ поряд з іншими маркерами.

Отже, за результатами ретроспективного аналізу груп рецидивного й агресивного перебігу ПРЦЗ і груп порівняння та вмісту сироваткового циркулюючого ІФР-2 усіх груп дослідження встановлено порогове значення збільшення ІФР-2 – 463 пг/мл, яке може вважатися прогностично значущим щодо ризику розвитку метастатичних уражень ПРЦЗ.

Отримані нами результати в процесі проведеного дослідження дали змогу розробити та індивідуалізувати програму комплексного лікування хворих на ПРЦЗ з ІР.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове рішення науково-практичної задачі в онкології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) з інсулінорезистентністю шляхом обґрунтування використання метформіну на тлі особливостей системи інсуліноподібних факторів росту та рівня інсуліну.

1. Визначено частоту інсулінорезистентності у хворих на ПРЩЗ перед проведенням спеціального лікування — РЙТ, яка становить 43,6% і не залежить від індексу маси тіла.

2. У хворих без ІР виявлено достовірне збільшення індексу НОМА-ІР для всіх хворих на ПРЩЗ у 1,3–1,5 рази в динаміці протипухлинного лікування між першим та другим курсами РЙТ, що свідчить про наростання ІР та потребує корегування терапії. Особливо це спостерігається в групах хворих з більш агресивними формами пухлини.

3. Доведено, що включення метформіну до стандартної схеми протипухлинної терапії в групі хворих на ПРЩЗ з ІР, сприяє зниженню індексу НОМА-ІР у 1,5 рази, який склав 2,4–2,7 одиниць, що відповідає референтним значенням і свідчить про ефективність лікування та подолання інсулінорезистентності, що дає нову можливість підвищити ефективність лікування цих хворих.

4. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнями ІФР-1, інсуліну та індексу НОМА-ІР в процесі комплексного лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЩЗ з ІР, що доводить ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1. Це дає змогу застосування метформіну в програмі протипухлинного лікування та рекомендувати визначення індексу НОМА-ІР та рівня ІФР-1 в клінічній та лабораторній практиці у хворих на ПРЩЗ. Визначена специфічність застосування метформіну — 75%, чутливість — 80%.

5. Встановлено, що компонент інсуліноподібного фактора росту (ІФР-2) є маркером негативного прогнозу щодо ризику розвитку метастатичного ураження ПРЦЗ при пороговому його значенні 463 пг/мл.

6. Обґрунтовано індивідуалізовану програму протипухлинного комплексного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю, яка дає змогу зменшити або ліквідувати інсулінорезистентність, яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та гіперсекреції ІФР-1, що стимулює проліферацію клітин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Комплекс діагностичних заходів щодо виявлення інсулінорезистентності у хворих на ПРЦЗ на етапах протипухлинного лікування є незаперечно важливим для своєчасного корегування виявлених порушень, що є доведеним за результатами дослідження.

Є доцільним визначення інсуліноподібних факторів росту (ІФР-2) для прогнозу пухлинної агресії та рецидивування у хворих на ПРЦЗ з інсулінорезистентністю.

Для індивідуалізації комплексного протипухлинного лікування розроблено та обґрунтовано програму лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з інсулінорезистентністю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Астап'єва ОМ, Ткаченко ГІ, Підченко НС. Агресивний перебіг місцево розповсюдженого диференційованого тироїдного раку (клінічний випадок). Мат. VIII з'їзду українського товариства фахівців з ядерної медицини (18-19 вересня 2023 р), с. 57–58.
2. Васильєв ЛЯ, Підченко НС, Мітряєва НА. Деякі компоненти інсуліноподібного фактору росту при папілярному раку щитовидної залози Мат. VIII з'їзд Українського товариства фахівців з ядерної медицини (18-19 вересня 2023 р), с. 64–65.
3. Костюк В. О. Прикладна статистика. Навчальний посібник. Харків: ХНУМГ ім. О. М. Бекетова; 2015. Доступно: <https://dut.edu.ua/ua/lib/1/category/2139/view/1631>
4. Лучицький ЄВ, Соколова ЛК, Лучицький ВЄ, Бельчина ЮВ, Зубкова ГА, Червякова СА, Рибальченко ВМ, Пушкарьов ВВ, Вацеба ТС, Складанна П., Пушкарьов ВМ. Рівні ендотеліну-1 та тестостерону в крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. Ендокринологія. 2020; 25(4):291-296
5. Любота РВ, Чешук В., Верещако РІ, Зотов ОС, Анікусько МФ, Любота П. Ефективність застосування метформіну у хворих на рак грудної залози з метаболічним синдромом. Клініч. онкологія; 2016; 2:26-30.
6. Любота РВ, Зотов ОС, Верещако РІ, Чешук ВЄ, Любота П. Роль метформіну в лікуванні злоякісних новоутворень. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015; 3:36-43.
7. Любота РВ, Чешук ВЄ, Верещако РІ, Зотов ОС, Анікусько МФ, Любота П. Ефективність метформіну в неoad'ювантній терапії раку молочної залози у хворих з метаболічним синдромом. Клінічна онкологія. 2016; 2: 26-30.
8. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2015 рік. Ендокринологія. 2016; 1(21). 38 с.

9. Підченко НС, Астап'єва ОМ, Грушка ГВ. Взаємозв'язок між статевими гормонами екстрену та передачею сигналів інсуліноподібного фактора росту у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. В: Сучасні питання променевої діагностики та радіонуклідного лікування в онкології та терапії. Матер. науково-практ. конф. (м. Харків, 25 травня 2021 р. Харків, 2021, с. 16-17.

10. Підченко НС, Васильєв ЛЯ, Астап'єва ОМ. Показники вуглеводного обміну у динаміці протипухлинного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023; 31(4)6: 427-439. doi:10.46879/ukroj.3.2020.00-00

11. Підченко НС, Мітряєва НА. Вміст інсуліноподібних факторів росту в крові у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. У: Актуальні питання сучасної медицини. Матер. XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців, присвяченої 25-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків 22–22 квітня 2021 р.), Харків, 2021, с. 128-129.

12. Підченко НС. Застосування L-тироксину при лікуванні патологій щитоподібної залози та проблеми контролю терапії (огляд літератури). Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020; 28(4): 387-402. doi: 10.46879/ukroj.4.2020.387-402

13. Підченко НС, Васильєв ЛЯ, Астап'єва ОМ. Показники вуглеводного обміну у динаміці протипухлинного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023; 31(4)6: 427-439. doi:10.46879/ukroj.4.2023.427-439

14. Паньків ІВ. Плейотропні ефекти метформіну в сучасному менеджменті цукрового діабету 2-го типу: акцент на онкопротекцію. Газета "Новини медицини та фармації" 21-22 (523-524) 2014

15. Сидоренко ОМ, Сидоренко МО, Тимошев МП. Епідеміологія раку щитовидної залози наприкінці ХХ та на початку ХХІ століття в Україні та Запорізькій області. Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2018; 3(28): 322-325.
16. Ткач СМ. Застосування метформіну в лікуванні гастроінтестинального раку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021; 3: 60-69. doi: 10.30978/Cees-2021-3-60
17. Чукур ОО. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019; 4: 19-25.
18. Шепіль ОВ, Висоцький АГ, Сивак ЛА. Протипухлинна терапія хворих на цукровий діабет. Клиническая онкология. 2017; 4: 63-68.
19. Ali A, Mirza Y, Faizan U, Zahid N, Awan MS. Association of Obesity and Thyroid Cancer at a Tertiary Care Hospital in Pakistan. Cureus. 2018; 10(3): e2364. doi: 10.7759/cureus.2364
20. Alibakhshi A, Sheikhi S, Meshkati Yazd SM, Ardekani A, Ranjbar K, Shahriarirad R. The incidence and features of Delphian lymph node involvement in patients with papillary thyroid carcinoma. BMC Surg. 2022; 22(1): 320. doi: 10.1186/s12893-022-01742-5
21. Allard JB, Duan C. Igf-binding proteins: Why do they exist and why are there so many? Front. Endocrinol. (Lausanne) 2018; 9: 117. doi: 10.3389/fendo.2018.00117
22. Amin S, Lux A, O'Callaghan F. The journey of metformin from glycaemic control to mTOR inhibition and the suppression of tumour growth. Br J Clin Pharmacol. 2019; 85(1): 37-46. doi: 10.1111/bcp.13780
23. Astapieva OM, Grushka GV, Paskevych OI, Fedulenkova YY, Maksimishyn OV. Retrospective analysis of the course of thyroid carcinoma with lung metastases after radioiodine therapy. Periodico Tche Quimica (Online). 2020; 17(35): 728-738.

24. Bae MJ, Kim SS, Kim WJ, Yi YS, Jeon YK, Kim BH, et al. High prevalence of papillary thyroid cancer in Korean women with insulin resistance. *Head Neck*. 2016; 38(1): 66-71. doi: 10.1002/hed.23848
25. Balkan F, Onal ED, Usluogullari A, Tuzun D, Ozdemir D, Inancli SS, et al. "Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer?: A case control study". *Endocrine*. 2014; 45(1):5 5-60. doi: 10.1007/s12020-013-9942-x
26. Bechthold A, Boeing H, Tetens I, Schwingshackl L, Nöthlings U. Perspective: Food-Based Dietary Guidelines in Europe-Scientific Concepts, Current Status, and Perspectives. *Adv Nutr*. 2018; 9(5): 544-560. doi: 10.1093/advances/nmy033
27. Becker C, Jick SS, Meier CR, Bodmer M. No evidence for a decreased risk of thyroid cancer in association with use of metformin or other antidiabetic drugs: a case-control study. *BMC Cancer*. 2015; 1: 5719. doi:10.1186/s12885-015-1719-6
28. Beijersbergen RL. Old drugs with new tricks. *Nat Cancer*. 2020; 1(2): 153-155. doi:10.1038/s43018-020-0024-8
29. Belfiore A, Pandini G, Vella V, Squatrito S, Vigneri R. Insulin/IGF-I hybrid receptors play a major role in IGF-I signaling in thyroid cancer. *Biochimie*. 1999; 81(4): 403-407. doi:10.1016/s0300-9084(99)80088-1
30. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a novel perspective for on old antidiabetic drug? *Mol. Cancer Ther*. 2010; 9: 1092-1099. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1186
31. Ben Sahra I, Regazzetti C, Robert G, Laurent K, Le Marchand-Brustel Y, Auberger P, Tanti JF, et al. Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer Res*. 2011; 71(13): 4366-4372. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1769.
32. Bikas A, Jensen K, Patel A, Costello J, Jr, McDaniel D, Klubo-Gwiedzinska J, et al. Glucose-deprivation increases thyroid cancer cells

sensitivity to metformin. *Endocrine-related cancer*. 2015; 22: 919-32. doi: 10.1530/ERC-15-0402

33. Bogović Crnčić T, Ilić Tomaš M, Giroto N, Grbac Ivanković S. Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far?. *Acta Clin Croat*. 2020; 59(Suppl 1): 66-72. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.08

34. Boland BB, Rhodes CJ, Grimsby JS. The dynamic plasticity of insulin production in β -cells. *Mol Metab*. 2017; 6(9): 958-973. doi: 10.1016/j.molmet.2017.04.010

35. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 77. doi: 10.3389/fendo.2015.00077

36. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492

37. Bridges HR, Jones AJ, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J*. 2014; 462: 475-487. doi: 10.1042/BJ20140620

38. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18(8): 75. doi:10.1007/s11886-016-0755-4

39. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2021; 18(1): 88. doi: 10.1186/s12986-021-00613-9

40. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009; 115(16): 3801-3807. doi:10.1002/cncr.24416

41. Chen K, Li Y, Guo Z, Zeng Y, Zhang W, Wang H. Metformin: current clinical applications in nondiabetic patients with cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(4): 3993-4009. doi:10.18632/aging.102787
42. Chen Y, Mushashi F, Son S, Bhatti P, Dummer T, Murphy RA. Diabetes medications and cancer risk associations: a systematic review and meta-analysis of evidence over the past 10 years. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 11844. doi: 10.1038/s41598-023-38431-z
43. Chiefari E, Mirabelli M, La Vignera S, Tanyolaç S, Foti DP, Aversa A, et al. Insulin Resistance and Cancer: In Search for a Causal Link. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20): 11137. doi:10.3390/ijms222011137
44. Cho SW, Yi KH, Han SK, Sun HJ, KimYA, Oh BC, et al. Therapeutic potential of metformin in papillary thyroid cancer in vitro and in vivo. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014; 39: 324-29. doi: 10.1016/j.mce.2014.05.021
45. Clamp LD, Hume DJ, Lambert EV, Kroff J. Enhanced insulin sensitivity in successful, long-term weight loss maintainers compared with matched controls with no weight loss history. *Nutr Diabetes*. 2017; 7(6): e282. doi: 10.1038/nutd.2017.31
46. Coperchini F, Leporati P, Rotondi M, Chiovato L. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: from diabetes to cancer. *J Endocrinol Invest*. 2015, 38: 1047-1055. doi: 10.1007/s40618-015-03
47. Corsello SM, Nagari RT, Spangler RD, Rossen J, Kocak M, Bryan JG, et al. Discovering the anti-cancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling. *Nat Cancer*. 2020; 1(2): 235-248. doi: 10.1038/s43018-019-0018-6.
48. Crudden C, Girnita A, Girnita L. Targeting the igf-1r: The tale of the tortoise and the hare. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015; 6: 64. doi: 10.3389/fendo.2015.00064
49. Cufi S, Corominas-Faja B, Vazquer-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Dorca J, Bosch-Barrera J, et al. Metformin induced preferential killing of breast cancer initiating CD44+ CD24-/low cells is sufficient to overcome primary

resistance to trastuzumab in HER2+ human breast cancer xenografts. *Oncotarget*. 2012; 3: 395-398. doi:10.18632/oncotarget.488

50. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. 2017; 23: 804-14. doi: 10.1038/nm.4350

51. Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S, et al. A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer Causes Control*. 2000; 11(2): 137-144. doi: 10.1023/a:1008938520101

52. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650

53. De Santi M, Baldelli G, Diotallevi A, Galluzzi L, Schiavano GF, Brandi G. Metformin prevents cell tumorigenesis through autophagy-related cell death. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 66. doi: 10.1038/s41598-018-37247-6

54. Devanathan N, Kimble-Hill AC. Systematic Survey of the Role of IGF in the Link Between Diabetes and Cancer. *Indiana Univ J Undergrad Res*. 2018; 4(1): 17-26. doi: 10.14434/ijur.v4i1.24499

55. Drzewoski J, Hanefeld M. The Current and Potential Therapeutic Use of Metformin-The Good Old Drug. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):122. doi: 10.3390/ph14020122

56. Eketunde AO. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. *Cureus*. 2020; 12(5): e8010. doi:10.7759/cureus.8010

57. Eom YS, Wilson JR, Bernet VJ. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab J*. 2022; 46(2): 239-256. doi:10.4093/dmj.2022.0013

58. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005; 330: 1304-1305. doi: 10.1136/bmj.38415.708634.F7

59. Fénichel P, Chevalier N. Environmental endocrine disruptors: New diabetogens? *C R Biol*. 2017; 340(9-10): 446-452. doi: 10.1016/j.crv.2017.07.003

60. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144(8): 1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937
61. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 824-854. doi: 10.1210/er.2001-0033
62. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol*. 2023; 19(8): 460-476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4
63. Franchini F, Palatucci G, Colao A, Ungaro P, Macchia PE, Nettore IC. Obesity and Thyroid Cancer Risk: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(3): 1116. doi:10.3390/ijerph19031116
64. Fridman M, Krasko O, Levin L, Veyalkin I, Lam AK. Second primary malignancies in patients with papillary thyroid carcinoma after effect of post-chernobyl irradiation: A risk analysis of more than two decades of observations. *Cancer Epidemiol*. 2021; 70: 101860. doi: 10.1016/j.canep.2020.101860
65. Gadducci A, Biglia N, Tana R, Cosio S, Gallo M. Metformin use and gynecological cancers: A novel treatment option emerging from drug repositioning. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 105: 73-83. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.006
66. García-Sáenz M, Lobaton-Ginsberg M, Ferreira-Hermosillo A. Metformin in Differentiated Thyroid Cancer: Molecular Pathways and Its Clinical Implications. *Biomolecules*. 2022; 12(4): 574. doi: 10.3390/biom12040574
67. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023; 402(10397): 203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6
68. Ghavami G, Kiasari RE, Pakzad F, Sardari S. Effect of metformin alone and in combination with etoposide and epirubicin on proliferation, apoptosis,

necrosis, and migration of B-CPAP and SW cells as thyroid cancer cell lines. *Res Pharm Sci.* 2023; 18(2): 185-201. doi:10.4103/1735-5362.367797.

69. Girnita L, Smith TJ, Janssen JAMJL. It Takes Two to Tango: IGF-I and TSH Receptors in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(Suppl. 1): S1-S12. doi: 10.1210/clinem/dgac045

70. Gligorijević N, Dobrijević Z, Šunderić M, Robajac D, Četić D, Penezić A, Miljuš G, Nedić O. The Insulin-like Growth Factor System and Colorectal Cancer. *Life (Basel).* 2022; 12(8): 1274. doi: 10.3390/life12081274

71. Gonzalez-Lopez C, Wojack BS. Role of metformin in the management of type 2 diabetes: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133(6): 16511. doi: 10.20452/pamw.16511

72. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015; 36(6): E1-E150. doi: 10.1210/er.2015-1010

73. Graham GG, Punt J, Arora M. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50(2): 81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000

74. Guo X, Chen X, Zhang C, Zhang J, Zhang C. Hyperinsulinemia and thyroid peroxidase antibody in Chinese patients with papillary thyroid cancer. *Endocr J.* 2019; 66(8): 731-737. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0358

75. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19(1):160-164. doi: 10.4103/2230-8210.146874

76. Hahn SY, Shin JH, Na DG, Ha EJ, Ahn HS, Lim HK, et al. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2019; 20(4): 609-620. doi: 10.3348/kjr.2018.0696

77. Harikrishna A, Ishak A, Ellinides A, Saad R, Christodoulou H, Spartalis E, Paschou SA. The impact of obesity and insulin resistance on thyroid

cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2019; 125: 45-49. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.022

78. He Y, Cao L, Wang L, Liu L, Huang Y, Gong X. Metformin Inhibits Proliferation of Human Thyroid Cancer TPC-1 Cells by Decreasing LRP2 to Suppress the JNK Pathway. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 45-50. doi: 10.2147/OTT.S227915.

79. Heckman-Stoddard BM, Gandini S, Puntoni M, Dunn BK, DeCensi A, Szabo E. Repurposing old drugs to chemoprevention: the case of metformin. *Semin Oncol*. 2016; 43(1): 123-133. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.009

80. Heidari Z, Abdani M, Mansournia M A. Insulin Resistance Associated With Differentiated Thyroid Carcinoma: Penalized Conditional Logistic Regression Analysis of a Matched Case-Control Study Data, *Int J Endocrinol Metab*. 2017; 16(1): e14545. doi:10.5812/ijem.14545

81. Hijazi MA, Gessner A, El-Najjar N. Repurposing of Chronically Used Drugs in Cancer Therapy: A Chance to Grasp. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(12): 3199. doi: 10.3390/cancers15123199

82. Hua Y, Zheng Y, Yao Y, Jia R, Ge S, Zhuang A. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *J Transl Med*. 2023; 21(1): 403. doi: 10.1186/s12967-023-04263-8

83. Huo S, Liu Y, Sun A, Zhang B. Environmental and social determinants of thyroid cancer: A spatial analysis based on the Geographical Detector. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1052606. doi: 10.3389/fendo.2022.1052606

84. Hyemi K, Kyung-Do H, Cheol-Young P. Weight change is significantly associated with risk of thyroid cancer: A nationwide population-based cohort study. *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 1546. doi: 10.1038/s41598-018-38203-0

85. Ianza A, Sirico M, Bernocchi O, Generali D. Role of the IGF-1 Axis in Overcoming Resistance in Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 641449. doi: 10.3389/fcell.2021.641449

86. Iñiguez-Ariza NM, Brito JP. Management of Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33(2): 185-194. doi:10.3803/EnM.2018.33.2.185
87. Islam S, Wang S, Bowden N, Martin J, Head R. Repurposing existing therapeutics, its importance in oncology drug development: Kinases as a potential target. *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(1): 64-74. doi: 10.1111/bcp.14964
88. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. *World J Surg*. 2018; 42(3): 615-622. doi: 10.1007/s00268-018-4479-z
89. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol*. 2016; 34(35): 4270-4276. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4283.
90. Jang SK, Hong SE, Lee DH, Kim JY, Kim JY, Ye SK, et al. Inhibition of mTORC1 through ATF4-induced REDD1 and Sestrin2 expression by Metformin [published correction appears in *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 881. doi:10.1186/s12885-021-08346-x
91. Janssen JAMJL. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(15): 7797. doi: 10.3390/ijms22157797
92. Jaune E, Rocchi S. Metformin: Focus on Melanoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:472. doi: 10.3389/fendo.2018.0047
93. Jeon HY, Moon CH, Kim EB, Sayyed ND, Lee AJ, Ha KS. Simultaneous attenuation of hyperglycemic memory-induced retinal, pulmonary, and glomerular dysfunctions by proinsulin C-peptide in diabetes. *BMC Med*. 2023; 21(1): 49. doi: 10.1186/s12916-023-02760-7
94. Jovanović M, Kovačević S, Brkljačić J, Djordjevic A. Oxidative Stress Linking Obesity and Cancer: Is Obesity a 'Radical Trigger' to Cancer? *Int J Mol Sci*. 2023; 24(9): 8452. doi: 10.3390/ijms24098452

95. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022; 37(5): 703-718. doi: 10.3803/EnM.2022.1553
96. Kaiser AB, Zhang N, Van der Pluijm W. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018–2028). *Diabetes*. 2019; 67(Supplement 1): 202-LB. doi: 10.2337/db18-202-LB
97. Kaliszewski K, Diakowska D, Nowak Ł, Wojtczak B, Rudnicki J. The age threshold of the 8th edition AJCC classification is useful for indicating patients with aggressive papillary thyroid cancer in clinical practice. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 1166. doi: 10.1186/s12885-020-07636-0
98. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. The impact of age on thyroid cancer staging. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25(5): 330-334. doi: 10.1097/MED.0000000000000430
99. Khin PP, Lee JH, Jun H-S. Pancreatic Beta-cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. *European Journal of Inflammation*. 2023; 21: 1-13. doi: 10.1177/1721727X231154152
100. Khoperia VG, Vasko VV. Effect of metformin on the medullary thyroid cancer cells. *International journal of endocrinology*. 2013; 5: 26-32.
101. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2019. doi: 10.1038/s41574-019-0263-x
102. Klubo-Gwiedzinska J, Costello J, Jr, Patel A, Bauer A, Jensen K, Mete M, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013; 98: 3269-79. doi: 10.1210/jc.2012-3799
103. Krajewska J, Kukulska A, Oczko-Wojciechowska M, Kotecka-Blicharz A, Drosik-Rutowicz K, Haras-Gil M, et al. Early Diagnosis of Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Results Rather in Overtreatment Than a Better Survival. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 571421. doi: 10.3389/fendo.2020.571421

104. Kruger E, Toraih EA, Hussein MH, Shehata SA, Waheed A, Fawzy MS, Kandil E. Thyroid Carcinoma: A Review for 25 Years of Environmental Risk Factors Studies. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(24): 6172. doi: 10.3390/cancers14246172
105. Kurelac I, Umesh Ganesh N, Iorio M, Porcelli AM, Gasparre G. The multifaceted effects of metformin on tumor microenvironment. *Semin Cell Dev Biol*. 2020; 98: 90-97. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.010
106. Le Magueresse-Battistoni B, Labaronne E, Vidal H, Naville D. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World J Biol Chem*. 2017; 8(2): 108-119. doi: 10.4331/wjbc.v8.i2.108
107. Lecube A, Zafon C, Gromaz A, Fort JM, Caubet E, Baena JA, et al. Iodine deficiency is higher in morbid obesity in comparison with late after bariatric surgery and non-obese women. *Obes Surg*. 2015; 25(1): 85-89. doi:10.1007/s11695-014-1313-z
108. Lee C, An D, Park J. Hyperglycemic memory in metabolism and cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016; 26(2): 77-85. doi: 10.1515/hmbci-2016-0022
109. Leitner BP, Siebel S, Akingbesote ND, Zhang X, Perry RJ. Insulin and cancer: a tangled web. *Biochem J*. 2022; 479(5): 583-607. doi: 10.1042/BCJ20210134
110. LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett*. 2003; 195(2): 127-137. doi: 10.1016/s0304-3835(03)00159-9
111. Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012; 51(1): 64-74. doi:10.1002/mc.20771
112. Li M, Brito JP, Vaccarella S. Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age-Period-Cohort Analysis. *Thyroid*. 2020; 30(6): 838-846. doi: 10.1089/thy.2019.0684

113. Li M, Li X, Zhang H, Lu Y. Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. *Front Physiol.* 2018; 9: 1039. doi:10.3389/fphys.2018.01039
114. Li P, Ding Y, Liu M, Wang W, Li X. Sex disparities in thyroid cancer: a SEER population study. *Gland Surg.* 2021; 10(12): 3200-3210. doi: 10.21037/gs-21-545
115. Li W, Zhang X, Sang H, Wang Y, Zhu H. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): 327. doi: 10.1186/s13046-019-1309-6.
116. Limaïem F, Rehman A, Anastasopoulou C, et al. Papillary Thyroid Carcinoma. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536943/>
117. Liu G, Liang L, Bray GA, Qi L1, Hu FB, Rood J, et al. Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: the POUNDS LOST trial. *Int J Obes (Lond).* 2017; 41(6): 878-886. doi: 10.1038/ijo.2017.28
118. Liu G, Zhu M, Zhang M, Pan F. Emerging Role of IGF-1 in Prostate Cancer: A Promising Biomarker and Therapeutic Target. *Cancers (Basel).* 2023; 15(4): 1287. doi: 10.3390/cancers1504128
119. Liu YJ, Qiang W, Shi J, Lv SQ, Ji MJ, Shi BY. Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules. *Endocrine.* 2013; 44(1): 158-164. doi: 10.1007/s12020-012-9864-z
120. Lord SR, Harris AL. Is it still worth pursuing the repurposing of metformin as a cancer therapeutic?. *Br J Cancer.* 2023; 128(6): 958-966. doi: 10.1038/s41416-023-02204-2
121. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, Vaccarella S. Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer.* 2019; 144(9): 2082-2087. doi: 10.1002/ijc.3188

122. Lu CC, Chu PY, Hsia SM, Wu CH, Tung YT, Yen GC. Insulin induction instigates cell proliferation and metastasis in human colorectal cancer cells. *Int J Oncol*. 2017; 50(2): 736-744. doi: 10.3892/ijo.2017.3844
123. Lu Y, Tao J. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Bladder Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 699732. doi: 10.3389/fendo.2021.699732
124. Malaguarnera R, Belfiore A. The insulin receptor: A new target for cancer therapy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2011; 2: 93. doi: 10.3389/fendo.2011.00093
125. Manzella L, Massimino M, Stella S, Tirrò E, Pennisi MS, Martorana F, et al. Activation of the IGF Axis in Thyroid Cancer: Implications for Tumorigenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13). pii: E3258. doi: 10.3390/ijms20133258
126. Martinez JA, Chalasani P, Thomson CA, Roe D, Altbach M, Galons JP, et al. Phase II study of metformin for reduction of obesity-associated breast cancer risk: a randomized controlled trial protocol. *BMC Cancer*. 2016; 16: 500. doi: 10.1186/s12885-016-2551-3
127. Mathai AM, Preetha K, Valsala Devi S, Viclioph S, Pradeep R, Shaick A. Analysis of Malignant Thyroid Neoplasms with a Striking Rise of Papillary Microcarcinoma in an Endemic Goiter Region. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 71(Suppl 1): 121-130. doi: 10.1007/s12070-017-1156-8
128. Matrone A. Risk factors in thyroid cancer: is the obesity pandemic an important factor? *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022; 17(6): 463-466. doi: 10.1080/17446651.2022.2144832
129. Megwalu UC, Moon PK. Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States: 2000-2018. *Thyroid*. 2022; 32(5): 560-570. doi: 10.1089/thy.2021.0662.
130. Menakuru SR, Priscu A, Dhillon VS, Salih A. Diabetic Ketoacidosis as the Initial Presenting Symptom of Pancreatic Adenocarcinoma: A Discussion about Screening Utilizing ENDPAC Scoring Coupled with CT Scans and

Endoscopic Ultrasound. *Case Rep Oncol.* 2022; 15(3): 942-949. doi: 10.1159/000526198

131. Milano AF. Thyroid Cancer: 20-Year Comparative Mortality and Survival Analysis of Six Thyroid Cancer Histologic Subtypes by Age, Sex, Race, Stage, Cohort Entry Time-Period and Disease Duration (SEER*Stat 8.3.2) A Systematic Review of 145,457 Cases for Diagnosis Years 1993-2013. *J Insur Med.* 2018; 47(3): 143-158. doi: 10.17849/in-sm-47-03-143-158.1

132. Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T, Koshizaka M, Hanaoka H, Shozu M. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2016, 27: 262-266. doi: 10.1093/annonc/mdv539

133. Montagnese C, Santarpia L, Buonifacio M, Nardelli A, Caldara AR, Silvestri E, et al. European food-based dietary guidelines: a comparison and update. *Nutrition.* 2015; 31(7-8): 908-15. doi: 10.1016/j.nut.2015.01.00

134. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med.* 2015; 66: 17-29. doi: 10.1146/annurev-med-062613-093128

135. Mottini C, Napolitano F, Li Z, Gao X, Cardone L. Computer-aided drug repurposing for cancer therapy: Approaches and opportunities to challenge anticancer targets. *Semin Cancer Biol.* 2021; 68: 59-74. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.023

136. Nettore IC, Colao A, Macchia PE. Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(8): 1735. doi:10.3390/ijerph15081735

137. Nimptsch K, Pischon T. Obesity Biomarkers, Metabolism and Risk of Cancer: An Epidemiological Perspective. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 208: 199-217. doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_11

138. Noakes TD. So What Comes First: The Obesity or the Insulin Resistance? And Which Is More Important? *Clinical Chemistry.* 2018; 64(1): 7-9. doi: 10.1373/clinchem.2017.282962

139. Ochnik AM, Baxter RC. Combination therapy approaches to target insulin-like growth factor receptor signaling in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(11): R513-R536. doi: 10.1530/ERC-16-0218
140. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(4): 287-298. doi:10.3322/caac.21663
141. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus*. 2019; 11(2): e4127. doi: 10.7759/cureus.4127
142. Park J, Kim WG, Zhao L, Enomoto K, Willingham M, Cheng SY. Metformin blocks progression of obesity-activated thyroid cancer in a mouse model. *Oncotarget*. 2016; 7: 34832–34844. doi: 10.18632/oncotarget.8989
143. Park S, Willingham MC, Qi J, Cheng SY. Metformin and JQ1 synergistically inhibit obesity-activated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25(10): 865-877. doi:10.1530/ERC-18-0071
144. Pidchenko NS, Astapieva OM, Vasyliiev LY, Grushka GV, Paskevych OI, Pushkar OS, Pidlisnyi RA, Fedulenkova YY, Myroshnychenko MS. Aggressive course of differentiated thyroid gland cancer in a patient with insulin resistance: case analysis from practice. *Wiadomości Lekarskie*. 2022; 75(11 pt 2): 2878-2883. doi: 10.36740/WLek202211227
145. Pidchenko NS, Krasnoselskyi MV, Mitriaieva NA, Grebenik LV, Astapieva OM, Grushka GV, Paskevych OI, Fedulenkova YY, Myroshnychenko MS. Insulin-like growth factors in the serum of patients with papillary thyroid cancer. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; 74(8): 1925-1930. doi: 10.36740/WLek202108126
146. Pidchenko NS, Krasnoselskyi MV, Mitriaieva NA, Hrebinyk L, Astapieva O, Hrushka H, Dunaieva IP, Paskevich OI, Fedulenkova YuYa. The role of the signaling system of insulin-like growth factors in the progress of papillary thyroid cancer. In: *Scientific Collection «InterConf»*. 2022; 119: 124–132.

Available from: <https://archive.interconf.center/index.php/conference-proceeding/article/view/1079>

147. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 3693-3700. doi: 10.1172/JCI67232

148. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: An update. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12: 159-169. doi: 10.1038/nrc3215

149. Prasad G, Bandesh K, Giri AK, Kauser Y, Chanda P, Parekatt V, et al. Genome-Wide Association Study of Metabolic Syndrome Reveals Primary Genetic Variants at CETP Locus in Indians. *Biomolecules.* 2019; 9(8): 321. doi: 10.3390/biom9080321

150. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *The Biochemical Journal.* 2015; 471 (3): 307-322. doi: 10.1042/BJ20150497

151. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18(1): 41-58. doi: 10.1038/nrd.2018.168

152. Pusztaszeri MP, Tamilia M, Payne RJ. Active surveillance for low-risk small papillary thyroid cancer in North American countries: past, present and future (bridging the gap between North American and Asian practices). *Gland Surg.* 2020; 9(5): 1685-1697. doi: 10.21037/gs-20-389

153. Qian F, Huo D. Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Risk of Total and 19 Site-Specific Cancers: Cohort Study Analyses from the UK Biobank. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020; 29(11): 2332-2342. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0743

154. Rabin-Court A, Rodrigues MR, Zhang XM, Perry RJ. Obesity-associated, but not obesity-independent, tumors respond to insulin by increasing mitochondrial glucose oxidation. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0218126. doi: 10.1371/journal.pone.0218126

155. Rahmanian K, Shojaei M, Sotoodeh Jahromi A. Prevalence and clinical characteristics of metabolically unhealthy obesity in an Iranian adult population. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12: 1387-1395.
156. Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK. Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. *Cancers (Basel).* 2019; 11(9): 1402. doi: 10.3390/cancers11091402
157. Reiners C, Drozd V. Editorial: Radiation as Risk Factor, Early Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 797969. doi:10.3389/fendo.2021.797969
158. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371(9612): 569-578. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X
159. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcz H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009; 7(4): 375-80. doi: 10.1089/met.2008.0062
160. Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, Magri F, Chiovato L. Metformin reverts the secretion of CXCL8 induced by TNF- α in primary cultures of human thyroid cells: an additional indirect anti-tumor effect of the drug. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(3): E427-E432. doi: 10.1210/jc.2014-3045
161. Ruze R, Song J, Yin X, Chen Y, Xu R, Wang C, et al. Mechanisms of obesity- and diabetes mellitus-related pancreatic carcinogenesis: a comprehensive and systematic review. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 139. doi: 10.1038/s41392-023-01376-w
162. Saed L, Varse F, Baradaran HR, Moradi Y, Khateri S, Friberg E, et al. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 527. doi: 10.1186/s12885-019-5748-4

163. Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018; 50(2): 133-143. doi: 10.1093/abbs/gmx106
164. Santos JAR1, Christoforou A, Trieu K, McKenzie BL, Downs S, Billot L, et al. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2: CD010734. doi: 10.1002/14651858.CD010734.pub2
165. Saraei P, Asadi I, Kakar MA, Moradi-Kor N. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 3295-3313. doi: 10.2147/CMAR.S200059
166. Sarmiento-Cabral A, L-López F, Gahete MD, Castaño JP, Luque RM. Metformin Reduces Prostate Tumor Growth, in a Diet-Dependent Manner, by Modulating Multiple Signaling Pathways. *Mol Cancer Res*. 2017; 15(7): 862-874. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0493
167. Sbraccia P, D'Adamo M, Guglielmi V. Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. *Eat Weight Disord*. 2021; 26(8): 2429-2441. doi: 10.1007/s40519-021-01109-4.
168. Schein CH. Repurposing approved drugs for cancer therapy. *Br Med Bull*. 2021; 137(1): 13-27. doi: 10.1093/bmb/ldaa045
169. Schmidt JA, Allen NE, Almquist M, Franceschi S, Rinaldi S, Tipper SJ, et al. Insulin-like growth factor-i and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(6): 976-985. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1210-T
170. Sciacca L, Vella V, Frittitta L, Tumminia A, Manzella L, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. Long-acting insulin analogs and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28(5): 436-443. doi: 10.1016/j.numecd
171. Setiawati R, Wulanhandarini T, Hayati F, Erawati D, Jaya MG, Thoriq AA, et al. Clinical and ultrasonography evaluation of thyroid tumor screening in symptomatic patient of Bajulmati primary care center, Banyuwangi,

East Java, Indonesia. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(52): e32546. doi: 10.1097/MD.00000000000032546

172. Shen CT, Wei WJ, Qiu ZL, Song HJ, Zhang XY, Sun ZK, et al. Metformin reduces glycometabolism of papillary thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *J Mol Endocrinol*. 2017; 58(1): 15-23. doi: 10.1530/JME-16-0134

173. Shu X, Wu L, Khankari NK, Shu XO, Wang TJ, Michailidou K, et al. Associations of obesity and circulating insulin and glucose with breast cancer risk: a Mendelian randomization analysis. *Int J Epidemiol*. 2019; 48(3): 795-806. doi: 10.1093/ije/dyy201

174. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021 [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):359]. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(1): 7-33. doi: 10.3322/caac.21654

175. Simpson A, Petnga W, Macaulay VM, Weyer-Czernilofsky U, Bogenrieder T. Insulin-Like Growth Factor (IGF) Pathway Targeting in Cancer: Role of the IGF Axis and Opportunities for Future Combination Studies. *Target Oncol*. 2017; 12(5): 571-597. doi: 10.1007/s11523-017-0514-5

176. Singh P, Gupta N, Dass A, Handa U, Singhal S. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology in patients undergoing thyroid surgery. *Otolaryngol Pol*. 2020; 75(2): 1-5. doi: 10.5604/01.3001.0014.3433

177. Skrypnyk NV. Correlation between adipocytokines with iodine deficiency criteria in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in Carpathians region. *Lik Sprava*. 2010; 1-2: 70-7.

178. Smith TJ. Insulin-Like Growth Factor Pathway and the Thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 653627. doi: 10.3389/fendo.2021.653627

179. Smulever A, Pitoia F. Conservative management of low-risk papillary thyroid carcinoma: a review of the active surveillance experience. *Thyroid Res*. 2023; 16(1): 6. doi: 10.1186/s13044-023-00148-6

180. Son H, Lee H, Kang K, Lee I. The risk of thyroid cancer and obesity: A nationwide population-based study using the Korea National Health Insurance

Corporation cohort database. *Surg Oncol.* 2018; 27(2): 166-171. doi: 10.1016/j.suronc.2018.03.001

181. Suissa S, Azoulay L. Metformin and cancer: mounting evidence against an association. *Diabetes Care.* 2014; 37(7): 1786-1788. doi: 10.2337/dc14-0500

182. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660

183. Supabphol S, Wattanasukchai L, Nasomjit S, Seubwai W, Wongkham S, Saengboonmee C. Effects of Metformin on Prevention and Treatment of Biliary Tract Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Gene Expr.* 2023; 22(2): 115-122. doi: 10.14218/GE.2022.00006S.

184. Taha A, Taha-Mehlitz S, Nadyrov EA, Zinovkin D, Veyalkin I, Levin L, et al. Second Primary Cancer Among Patients With Papillary Thyroid Carcinoma Following the Chernobyl Disaster. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(8): e2329559. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.29559.

185. Tan XL, Bhattacharyya KK, Dutta SK, Bamlet WR, Rabe KG, Wang E, et al. Metformin supresses pancreatic tumor growth with inhibition of NFkB/STAT3 inflammatory signal. *Pancreas.* 2015; 44: 636-647. doi: 10.1097/MPA.0000000000000308

186. Thakur S, Daley B, Gaskins K, Vasko VV, Boufraquech M, Patel D, et al. Metformin Targets Mitochondrial Glycerophosphate Dehydrogenase to Control Rate of Oxidative Phosphorylation and Growth of Thyroid Cancer In Vitro and In Vivo. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(16): 4030-4043. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3167

187. Top WMC, Kooy A, Stehouwer CDA. Metformin: A Narrative Review of Its Potential Benefits for Cardiovascular Disease, Cancer and Dementia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15(3): 312. doi: 10.3390/ph15030312

188. Trevellin E, Bettini S, Pilatone A, Vettor R, Milan G. Obesity, the Adipose Organ and Cancer in Humans: Association or Causation?. *Biomedicines*. 2023; 11(5): 1319. doi: 10.3390/biomedicines11051319
189. Vella V, Malaguarnera R. The Emerging Role of Insulin Receptor Isoforms in Thyroid Cancer: Clinical Implications and New Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(12): 3814. doi: 10.3390/ijms19123814
190. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R, Squatrito S, Vigneri R, et al. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol*. 2001; 54(3): 121-4. doi: 10.1136/mp.54.3.121
191. Vigneri R, Goldfine ID, Frittitta L. Insulin, insulin receptors, and cancer. *J. Endocrinol. Investig*. 2016; 39: 1365-1376. doi: 10.1007/s40618-016-0508-7
192. Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: Why is incidence increasing? *Curr. Opin. Oncol*. 2015; 27: 1-7. doi: 10.1097/CCO.0000000000000148
193. Wagner EF, Petruzzelli M. Cancer metabolism: a waste of insulin interference. *Nature*. 2015; 521(7553): 430-431. doi: 10.1038/521430a
194. Wang Y, Liu X, Yan P, Bi Y, Liu Y, Zhang ZJ. Association between type 1 and type 2 diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Metab*. 2020; 46(1): 8-19. doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.006
195. Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, Soberanes S, Sullivan LB, Anso E. et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife*. 2014; 3: e02242. doi: 10.7554/eLife.02242
196. Wirth S, Syleouni ME, Karavasiloglou N, Rinaldi S, Korol D, Wanner M, Rohrmann S. Incidence and mortality trends of thyroid cancer from 1980 to 2016. *Swiss Med Wkly*. 2021; 151: w30029. doi: 10.4414/smw.2021.w30029
197. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016; 124(5): 263-75. doi: 10.1055/s-0042-100910

198. Wu H, Huang D, Zhou H, Sima X, Wu Z, Sun Y, et al. Metformin: A promising drug for human cancers. *Oncol Lett.* 2022; 24(1): 204. doi:10.3892/ol.2022.13325
199. Wu Z, Qu B, Huang X, Gao P, Shi J, Zhou C, et al. The potential adjunctive benefit of adding metformin to standard treatment in inoperable cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med.* 2020; 8(21): 1404. doi: 10.21037/atm-20-4441
200. Xu N, Liu H, Wang Y, Xue Y. Relationship between insulin resistance and thyroid cancer in Chinese euthyroid subjects without conditions affecting insulin resistance. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22(1): 58. doi: 10.1186/s12902-022-00943-6
201. Yan KL, Li S, Tseng CH, et al. Rising Incidence and Incidence-Based Mortality of Thyroid Cancer in California, 2000-2017. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): dgaa121. doi: 10.1210/clinem/dgaa121
202. Young Shin Song, Eun Young Kim, Hyun Jin Sun, Young Joo Park, Do Joon Park, Sun Wook Cho. Effects of metformin on papillary thyroid cancer apoptosis and autophagy. [abstract]. In: *Proceedings of the AACR Special Conference: Metabolism and Cancer; Jun 7-10, 2015; Bellevue, WA. Philadelphia (PA): AACR; Mol Cancer Res 2016;14(1_Suppl): Abstract nr B61.*
203. Yu H, Zhong X, Gao P, Shi J, Wu Z, Guo Z, Wang Z, Song Y. The Potential Effect of Metformin on Cancer: An Umbrella Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10 :617. doi: 10.3389/fendo.2019.00617
204. Yu X, Mao W, Zhai Y, Tong C, Liu M, Ma L, et al. Anti-tumor activity of metformin: from metabolic and epigenetic perspectives. *Oncotarget.* 2017; 8: 5619-5628. doi: 10.18632/oncotarget.13639
205. Zaridze D, Maximovitch D, Smans M, Stilidi I. Thyroid cancer overdiagnosis revisited. *Cancer Epidemiol.* 2021; 74: 102014. doi: 10.1016/j.canep.2021.102014
206. Zhang D, Zhao Y, Wang T, Xi Y, Li N, Huang H. Diabetes mellitus and long-term mortality of ovarian cancer patients. A systematic review and meta-

analysis of 12 cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33(4): 10.1002/dmrr.2868. doi: 10.1002/dmrr.2868.

207. Zhang HH, Guo XL. Combinational strategies of metformin and chemotherapy in cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; 78(1): 13-26. doi: 10.1007/s00280-016-3037-3

208. Zhang Z, Zhou L, Xie N, Nice EC, Zhang T, Cui Y, et al. Overcoming cancer therapeutic bottleneck by drug repurposing. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1): 113. doi: 10.1038/s41392-020-00213-8

209. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1149239. doi: 10.3389/fendo.2023.1149239

210. Zhou S, Meng X, Wang S, Ren R, Hou W, Huang K, et al. A 3-year follow-up study of β -cell function in patients with early-onset type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2016; 12(2): 1097-1102. doi: 10.3892/etm.2016.3394

211. Zhou T, Xu X, Du M, Zhao T, Wang J. A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 1227-1235. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.085

212. Zhu H, Jia Z, Li YR, Danelisen I. Molecular mechanisms of action of metformin: latest advances and therapeutic implications. *Clin Exp Med.* 2023; 23(7): 2941-2951. doi: 10.1007/s10238-023-01051-y

213. Zi F, Zi H, Li Y, He J, Shi Q, Cai Z. Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy. *Oncol Lett.* 2018; 15(1): 683-690. doi:10.3892/ol.2017.7412

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. **Підченко НС.** Застосування L-тироксину при лікуванні патологій щитоподібної залози та проблеми контролю терапії (огляд літератури). Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020; 28(4): 387-402. doi: 10.46879/ukroj.4.2020.387-402

Здобувач самостійно провела аналіз вітчизняних і закордонних джерел, зібрала, опрацювала та проаналізувала інформацію, написала текст статті.

2. **Pidchenko NS, Krasnoselskyi MV, Mitriaieva NA, Grebenik LV, Astapieva OM, Grushka GV, Paskevych OI, Fedulenkova YY, Myroshnychenko MS.** Insulin-like growth factors in the serum of patients with papillary thyroid cancer. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(8):1925-1930. doi: 10.36740/WLek202108126

Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку.

Участь співавторів: – Krasnoselskyi MV – Koreгування даної роботи; Mitriaieva NA – Koreгування даної роботи, аналіз отриманих результатів; Grebenik LV – проведення імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартного набору реактивів «Human ІФР-1 та ІФР-2; Astapieva OM – лікування та спостереження за хворими на ПРЦЗ згідно програми протипухлинного лікування; Grushka GV – лікування та спостереження за хворими на ПРЦЗ згідно програми протипухлинного лікування; Paskevych OI – лікування та спостереження за хворими на ПРЦЗ згідно програми протипухлинного лікування; Fedulenkova YY –

опрацювання та аналіз інформації; Myroshnychenko MS – підготовка статті до друку

3. **Pidchenko NS**, Astapieva OM, Vasyliiev LY, Grushka GV, Paskevych OI, Pushkar OS, Pidlisnyi RA, Fedulenkova YY, Myroshnychenko MS. Aggressive course of differentiated thyroid gland cancer in a patient with insulin resistance: case analysis from practice. *Wiadomości Lekarskie*. 2022; 75(11 pt 2): 2878-2883. doi: 10.36740/WLek202211227

Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, лікування хворої, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку/

Участь співавторів: Astapieva OM – аналіз наукових джерел, підготовка та написання тексту статті; Vasyliiev LY – Корегування даної роботи, нагляд за дотриманням програми протипухлинного лікування хворих на ПРЦЗ; Grushka GV – проведення діагностичних заходів з візуалізації та аналіз отриманих результатів; Paskevych OI – проведення діагностичних заходів з візуалізації та аналіз отриманих результатів; Pushkar OS – лікування та спостереження за хворою на ПРЦЗ з кістковими метастазами згідно програми протипухлинного лікування; Pidlisnyi RA- опрацювання та аналіз інформації; Fedulenkova YY- опрацювання та аналіз інформації; Myroshnychenko MS-підготовка статті до друку

4. **Підченко НС**, Васильєв ЛЯ, Астап'єва ОМ. Показники вуглеводного обміну у динаміці протипухлинного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023; 31(4)6: 427-439. doi:10.46879/ukroj.4.2023.427-439

Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку.

Участь співавторів: Васильєв Леонід Якович – аналіз літературних джерел, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті; Астап'єва Ольга Миколаївна – збір, опрацювання та аналіз інформації.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. **Підченко НС**, Мітряєва НА. Вміст інсуліноподібних факторів росту в крові у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. У: Актуальні питання сучасної медицини. Матер. XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців, присвяченої 25-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків 22–22 квітня 2021 р.), Харків, 2021, с. 128-129. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

6. **Підченко НС**, Астап'єва ОМ, Грушка ГВ. Взаємозв'язок між статевими гормонами екстрену та передачею сигналів інсуліноподібного фактора росту у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. В: Сучасні питання променевої діагностики та радіонуклідного лікування в онкології та терапії. Матер. науково-практ. конф. (м. Харків, 25 травня 2021 р. Харків, 2021, с. 16-17. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

7. **Pidchenko NS**, Krasnoselskyi MV, Mitriaieva NA, Hrebinyk L, Astapieva O, Hrushka H, Dunaieva IP, Paskevich OI, Fedulenkova YuYa. The role of the signaling system of insulin-like growth factors in the progress of papillar thyroid cancer. In: Scientific Collection «InterConf». 2022; 119: 124–132. Available from: <https://archive.interconf.center/index.php/conference-proceeding/article/view/1079> *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

8. Астап'єва ОМ, Ткаченко ГІ, **Підченко НС**. Агресивний перебіг місцево розповсюдженого диференційованого тироїдного раку (клінічний

випадок). Мат. VIII з'їзду українського товариства фахівців з ядерної медицини (18-19 вересня 2023 р), с. 57–58. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

9. Васильєв ЛЯ, Підченко НС, Мітряєва НА. Деякі компоненти інсуліноподібного фактору росту при папілярному раку щитовидної залози Мат. VIII з'їзд Українського товариства фахівців з ядерної медицини (18-19 вересня 2023 р), с. 64–65. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:03:29 19.06.2024

Назва файлу з підписом: Pidchenko_diss.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 2.1 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Pidchenko_diss.pdf
Розмір файлу без підпису: 2.4 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ПІДЧЕНКО НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА
П.І.Б.: ПІДЧЕНКО НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 3119503804
Організація (установа): ДО ДУ ІМРО НАМН УКРАЇНИ
Код ЄДРПОУ: 02012177
Посада: СПІВРОБІТНИК
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:03:24 19.06.2024
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000FA4B5C018AB20505
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00