

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: КЛІНІКО-ПАТОМОРОФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ 677 ВИПАДКІВ

Гульчій М. В., Дінець А. В.

*Київський міський клінічний ендокринологічний центр*

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) — це злоякісна пухлина, частота якої становить близько 1,7% серед всіх злоякісних новоутворень в країнах Європи та Північної Америки [1], а стандартизований показник захворюваності, згідно даних Національного канцер-реєстру України, визначається на рівні 4,6 (світовий стандарт) [2]. Серед всіх патологогістологічних типів РЩЗ переважають високо-диференційовані карциноми, 70–80% яких складають папілярний рак (ПРЩ) та 10–15% — фолікулярний рак (ФРЩ), включаючи карциному Гюртле, що характеризуються, також, сприятливим прогнозом в більшості випадків. Несприятливими в прогностичному плані є медулярна карцинома (МРЩ), що походить з парафолікулярних клітин щитоподібної залози, та анапластичний (недиференційований) рак щитоподібної залози (АРЩ), частка яких складає 1–3 та 3–5%, відповідно [1]. Стандартом підходу до прогнозування РЩЗ є визначення стадії злоякісного процесу завдяки застосуванню системи TNM, в якій враховані основні клініко-патоморфологічні показники: вік, розмір первинної пухлини, метастази в локорегіонарні лімфатичні вузли (ЛР-МЕТ) та віддалені метастази. Про-

те, результати багатьох досліджень демонструють можливість визначення та використання додаткових клінічних та молекулярно-генетичних параметрів, що можуть впливати на прогноз для пацієнтів з РЩЗ [3–5]. Зокрема, дискутується застосування додаткових до TNM клініко-патоморфологічних факторів, зокрема наявності чи відсутності супутньої тиреоїдної патології [6]. За даними літератури, РЩЗ часто діагностується на фоні автоімунного тиреоїдиту (до 40%), нетоксичного (4–9%) та токсичного (3–8%) багатовузлових зобів, а також при хворобі Грейвса (2–5%) [6, 7], з тенденцією до зростання частки інсидентальних мікрокарцином на фоні цих доброякісних новоутворень [8, 9]. Слід зазначити, що ці дослідження спрямовані, переважно, на визначення епідеміологічних особливостей та патологоанатомічних змін РЩЗ, проте системне вивчення взаємозв'язку РЩЗ та супутньої тиреоїдної патології висвітлено недостатньо.

Метою даної роботи було дослідити клінічні та патоморфологічні особливості перебігу раку щитоподібної залози з поєднаною тиреоїдною патологією та визначити фактори, що можуть мати прогностичне значення.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічні та інструментально-лабораторні дослідження були проведені 677 пацієнтам (611 жінок і 66 чоловіків), які лікувались з приводу РЩЗ в Київському міському клінічному ендокринологічному центрі. В залежності від патологістологічного діагнозу пацієнтів розподілили на дві групи: 392 хворих увійшли до групи РЩЗ з супутньою тиреоїдною патологією (РЩЗ/СТП); контрольну групу сформовано з 285 хворих на РЩЗ без супутньої тиреоїдної патології (РЩЗ/бСТП). Клініко-патоморфологічні дані були отримані з архівних карт стаціонарного хворого (статформа № 003/о) та занесені до спеціально розробленої «Карти

вивчення раку щитоподібної залози у хворих з супутньою тиреоїдною патологією та без неї», на основі якої проводили подальшу обробку даних.

Математично-аргументовані показники визначали на основі аналізу клінічних даних та показників інструментально-лабораторних досліджень, що були проведені пацієнтам. Оцінка даних проводилась математико-статистичним методом хі-квадрат, на основі якого розраховували коефіцієнт асоціації (Q) та коефіцієнт спряженості Чупрова (K). Результати вважались достовірними при показнику  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних історії хвороби показав, що хворі в групі РЩЗ/СТП мали більш тривалий доопераційний анамнез, у порівнянні з хворими в групі РЩЗ/бСТП. Тривалість захворювання до трьох років і більше в РЩЗ/СТП була виявлена у 204 (52%) випадках та в 131 (46%) випадку РЩЗ/бСТП (різниця близька до достовірної,  $p = 90-95\%$ ), що може свідчити про більш складну діагностику випадків РЩЗ/СТП, зокрема на фоні багатовузлового зоба [10, 11].

Нами встановлено, що 227 (58%) хворих на РЩЗ мали супутню тиреоїдну патологію, тоді як РЩЗ/бСТП діагностовано у 120 (42%) хворих.

В обох групах спостереження переважали жінки, яких було 376 (96%) серед РЩЗ/СТП та 237 (83%) в групі РЩЗ/бСТП. Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень РЩЗ, в яких також переважають жінки, а чоловіча стать розглядається як несприятливий прогностичний фактор [1, 10]. В нашому дослідженні частка осіб чоловічої статі серед випадків РЩЗ/бСТП в 4 рази переважала аналогічний показник в групі РЩЗ/СТП ( $p < 0,01$ ).

Середній вік хворих у групі РЩЗ/бСТП був 45,2 років, що на 4 роки більше ніж в РЩЗ/СТП — 49 років ( $p < 0,01$ ). Проте,

слід зазначити, що пацієнти віком до 39 років переважали в групі РЩЗ/СТП (31%, 122/392), що в 1,7 рази було більшим ніж в групі РЩЗ/бСТП (18%, 51/285). Подальший аналіз наших даних виявив високий рівень позитивної кореляції між частотою виникнення РЩЗ та віком пацієнтів: у чоловіків коефіцієнт кореляції (r) дорівнював 0,8, у жінок — 0,9 ( $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що ця залежність показала криволінійну структуру, тобто найвищий рівень захворюваності на РЩЗ припадав на інволютивний період як у жінок (50–59 років), так і у чоловіків (60–79 років). Наші результати свідчать про підвищений ризик розвитку РЩЗ з віком пацієнтів, що підтверджується даними інших досліджень [12, 13].

Патологістологічні дослідження всієї когорти виявили переважання ПРЩ — 87% (589/677) та меншу частку інших патологістологічних типів: ФРЩ — 8% (54/677), МРЩ — 4% (27/677), АРЩ — 1% (7/677), що узгоджується з даними літератури [2, 3, 14, 15].

Наші дані свідчать, що частота ПРЩ була нижчою серед випадків РЩЗ/бСТП (83%, 236/285), ніж в групі РЩЗ/СТП (89%, 349/292),  $p < 0,01$ . Подальший аналіз показав, що інкапсуляція вузла ПРЩ частіше визначалась у хворих в групі РЩЗ/бСТП

(32 %, 91/285), ніж в групі РЩЗ/СТП (25 %, 98/392). Фолікулярний варіант ПРЩ був діагностований в 108 (38 %) випадках РЩЗ/бСТП, що перевищувало аналогічний показники в групі РЩЗ/СТП — 110 (28 %) випадків. Слід зазначити, що дифузноскле-розуючий варіант ПРЩ в 3 рази частіше визначався в групі РЩЗ/СТП (1,2 %, 5/392), ніж в групі РЩЗ/бСТП (0,4 %, 1/285),  $p < 0,01$ .

МРЩ був діагностований у 20 (7 %) пацієнтів в групі РЩЗ/бСТП, тобто в 3,5 рази частіше, ніж в РЩЗ/СТП, де було визначено 8 (2 %) випадків з МРЩ ( $\chi^2 = 26$ ;  $p < 0,01$ ).

Частота АРЩ також була вищою в групі РЩЗ/СТП, де цей діагноз було встановлено чотирьом (1 %) пацієнтам, у порівнянні з одним (0,4 %) випадком в групі РЩЗ/бСТП, проте достовірної різниці між цими показниками не виявлено.

Аналіз інвазивних характеристик когорти показав, що випадки РЩЗ/бСТП частіше ніж РЩЗ/СТП демонстрували судинну інвазію, частота якої становила 46 (16 %) та 43 (11 %) випадки, відповідно ( $p < 0,05$ ). Вищій рівень екстратиреоїдної інвазії був визначений в групі РЩЗ/бСТП (30 %, 85/285) у порівнянні з РЩЗ/СТП (22 %, 87/392),  $p < 0,01$ . Інвазія в капсулу також визначалась частіше в групі РЩЗ/бСТП (51 %, 145/285) у порівнянні з РЩЗ/СТП (44 %, 172/392), проте достовірної різниці між цими показниками не виявлено.

Аналіз РЩЗ за системою TNM (UICC 6<sup>th</sup> ed., 2002) показав деякі відмінності в досліджуваних групах. Ми виявили, що первинна пухлина в 86 (30 %) випадках РЩЗ/бСТП характеризувалась показниками Т3 та Т4, тоді як в групі РЩЗ/СТП частота цих показників була нижчою та визначались у 86 (22 %) пацієнтів ( $p < 0,01$ ). Крім того, показник Т1 визначався достовірно частіше в РЩЗ/СТП (67 %, 262/392), ніж в РЩЗ/бСТП (56 %, 160/285), що може пояснюватись більшою пропорцією мікрокарцином (пухлина, менша за 1 см в найбільшому діаметрі), частота яких була в 1,5 рази вищою в РЩЗ/СТП (41 %, 161/392), ніж в групі РЩЗ/бСТП (27 %, 77/285),  $p < 0,01$ . Слід зазначити, що внаслідок низької біоло-

гічної агресивності в більшості випадків мікрокарцинома характеризується сприятливим перебігом, що було продемонстровано в багатьох дослідженнях [7–9, 12]. Рівень інвазії в межах тканини ЩЗ був однако-вим в досліджуваних групах та визначався в 19–22 %.

Частіше ЛР-МЕТ діагностувались у групі РЩЗ/бСТП — 71 (25 %) випадок, ніж в групі РЩЗ/СТП — 59 (15 %) випадків ( $p < 0,01$ ), що також було продемонстровано в інших роботах [12, 13].

Ми ідентифікували 114 (29 %) випадків РЩЗ на фоні НБВЗ, серед яких переважали жінки, старші за 45 років.

При клінічному обстеженні у цих хворих переважала симптоматика вузлового зобу: вузлові утворення чітко пальпувались у 65 % (74/114) пацієнтів, а симптоми компресії виявлені у 58 % (66/114) випадків. Оскільки більшість пацієнтів знаходилось на замісній терапії аналогами тироксину, гіпотиреоз був виявлений в 9,3 % (11/114) випадків.

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, хворі на РЩЗ з вузловим зобом мали великі розміри ЩЗ. По 18 см<sup>3</sup> і більше кожної частки було діагностовано у 45 % (51/114) хворих на РЩЗ на фоні НБВЗ. Знижена ехогенність ЩЗ та гіпо-ехогенність вузлів визначалась відповідно у 97 % (111/114) та 53 % (60/114) пацієнтів, а неоднорідність структури була діагностована в 99 % (113/114) випадків. Фіброзні зміни в ЩЗ виявлені у 44 % (50/114) випадків РЩЗ на фоні НБВЗ.

За даними патогістологічного дослідження випадків РЩЗ на фоні НБВЗ діагностовано мікрокарциному ПРЩ, що характеризується найбільш сприятливим прогнозом [1, 7, 8, 11], тоді як біологічно-агресивний оксифільноклітинний варіант фолікулярного раку було виявлено в 11 % (13/114) випадків.

Результати оцінки РЩЗ на фоні НБВЗ за системою TNM показали переважання Т1 та Т2 показників та N0 у більшості випадків, що свідчить про нижчу стадію раку та більш сприятливий прогноз, що також було продемонстровано в дослідженні I. Botrugno та співавт. [11].

Нами виявлено 11 випадків хворих, у яких РЩЗ поєднувався з токсичним зобом. В усіх хворих на рак ЩЗ з токсичним зобом тиреотоксикоз був підтверджений лабораторно та компенсований тиреостатиками на момент хірургічного втручання. Звичайно, що на такій малій кількості спостережень важко зробити ґрунтовні висновки про особливості перебігу хвороби, проте, враховуючи комплексний аналіз даних, ми виявили деякі тенденції. Серед хворих з РЩЗ на фоні токсичного зоба переважали жінки (10/11), а середній вік пацієнтів був 56 років, що є несприятливими ознаками [1–7, 12–16].

За даними УЗД, у цих хворих відмічали найбільші об'єми обох долей ЩЗ (по 18 см<sup>3</sup> і більше), що також демонструвалось в інших роботах [17]. При РЩЗ на фоні токсичного зоба спостерігалась знижена ехогенність та неоднорідна структура ЩЗ. Вузлові утворення ЩЗ характеризувались нерівними контурами та гіперехогенними включеннями. При проведенні остаточного патогістологічного дослідження у цих хворих виявлено ПРЩ та відсутність ЛР-МЕТ.

Рак щитоподібної залози на фоні АІТ був діагностований у 187 (47%) пацієнтів в групі РЩЗ/СТП. Середній вік цих хворих був 48 років, що дещо менше за аналогічні показники при РЩЗ на фоні НБВЗ або токсичного зоба та знаходиться на приблизно однаковому рівні з показниками, отриманими в інших дослідженнях [18, 19].

За даними УЗД, серед цих пацієнтів частіше ніж серед інших, визначалась неоднорідність структури ЩЗ (83% випадків), нечіткість контурів вузлів та їх гіпоехогенність (у 86% випадків), а також наявність збільшених лімфатичних вузлів (у 27% випадків) [17].

Автоімунний тиреоїдит був підтверджений результатами лабораторних досліджень, які показали високий титр антитіл до тиропероксидази (87%) та тиреоглобуліну (82%); лабораторно-підтверджений гіпотиреоз був діагностований в 98 (25%) випадках. В цій групі переважно діагностувався ПРЩ (94%, 176/187), решту випадків склали ФРЩ.

## ВИСНОВКИ

1. Перебіг онкологічного процесу менш сприятливий у хворих на рак щитоподібної залози без поєднаної тиреоїдної патології, ніж у хворих на рак щитоподібної залози на фоні іншої тиреоїдної патології.
2. Рак щитоподібної залози на фоні іншої тиреоїдної патології характеризується такими сприятливими показниками, як нижча частота випадків у пацієнтів чоловічої статі; менший розмір первинної пухлини та значна пропорція випадків мікрокарциноми ПРЩ; нижчий рівень екстратиреоїдної інвазії раку щитоподібної залози та метастазів в локорегіонарні лімфатичні вузли; нижча частота випадків МРЩ, що є біологічно-агресивною пухлиною.
3. Єдиним несприятливим чинником, яким характеризується рак щитоподібної залози на фоні іншої тиреоїдної патології, є середній вік (старші за 45 років).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Sipos, J. A. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables [Text] / J. A. Sipos, E. L. Mazzaferri // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol). — 2010. — Vol. 22, № 6. — P. 395–404.
2. Рак в Україні, 2010–2011 [Текст] / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Національного канцер-реєстру України. — 2012. — Т. 13.
3. Proteomic profiling of follicular and papillary thyroid tumors [Text] / A. Sofiadis, S. Becker, U. Hellman [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2012. — Vol. 166, № 4. — P. 657–67.
4. Proteomic study of thyroid tumors reveals frequent up-regulation of the Ca<sup>2+</sup>-binding protein S100A6 in papillary thyroid carcinoma [Text] / A. Sofiadis, A. Dinets, L. M. Orre [et al.] // Thyroid. — 2010. — Vol. 20, № 10. — P. 1067–76.

5. Diagnostic and prognostic potential of MIB-1 proliferation index in thyroid fine needle aspiration biopsy [Text] / A. Sofiadis, E. Tani, T. Foukakis [et al.] // *Int. J. Oncol.* — 2009. — Vol. 35, № 2. — P. 369–74.
6. Аутоимунный тиреоидит и рак щитовидной железы: клинико-морфологические аспекты сочетанной патологии [Текст] / Н. В. Гульчій, И. Л. Аветисян, А. О. Яровой [та ін.] // *Укр. мед. часопис.* — 2001. — Т. 3, № 23. — С. 84–87.
7. Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса [Текст] / А. В. Дінець, П. Д. Фомін, М. В. Гульчій [та ін.] // *Укр. мед. часопис.* — 2012. — Т. 89, № 3. — С. 136–138.
8. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози: сучасні підходи до діагностики та лікування [Текст] / А. В. Дінець, М. В. Гульчій, С. М. Цимбалюк [та ін.] // *Хірургія України.* — 2012. — № 3. — С. 92–96.
9. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area [Text] / C. P. Lombardi, R. Bellantone, C. De Crea [et al.] // *World J Surg.* — 2010. — Vol. 34, № 6. — P. 1214–21.
10. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? [Text] / J. Luo, C. McManus, H. Chen [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2012. — Vol. 174, № 2. — P. 207–10.
11. Incidental carcinoma in multinodular goiter: risk factors [Text] / I. Botrugno, F. Lovisetto, L. Cobianchi [et al.] // *Am. Surg.* — 2011. — Vol. 77, № 11. — P. 1553–8.
12. Prognosis and prognostic factors of papillary thyroid carcinoma in patients under 20 years [Text] / Y. Ito, M. Kihara, Y. Takamura [et al.] // *Endocrinol. J.* — 2012. — Vol. 59, № 7. — P. 539–45.
13. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma [Text] / S. K. Baek, K. Y. Jung, S. M. Kang [et al.] // *Thyroid.* — 2010. — Vol. 20, № 2. — P. 147–52.
14. Нові підходи до лікування раку щитоподібної залози з інвазією в трахею: використання кріохірургічних методик [Текст] / М. В. Гульчій, Ю. І. Караченцев, О. Б. Олійник [та ін.] // *Пробл. ендокрин. патол.* — 2010. — № 4. — С. 18–25.
15. Папиллярный рак щитовидной железы в Украине в период после аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Н. Д. Тронько, И. В. Коммисаренко, А. Е. Коваленко [та ін.] // *Ендокринологія.* — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 4–12.
16. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland [Text] / I. J. Nixon, M. M. Whitcher, F. L. Palmer [et al.] // *Thyroid.* — 2012. — Vol. 22, № 9. — P. 884–9.
17. Гончарова, О. А. Вікові та статеві особливості ультразвукової характеристики щитоподібної залози за аутоімунного тиреоїдиту [Текст] / О. А. Гончарова, Ю. І. Караченцев // *Пит. експеримент. та клініч. мед.* — 2010. — Т. 14, № 1. — С. 45–50.
18. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer [Text] / D. Ahn, S. J. Heo, J. H. Park [et al.] // *Acta Oncol.* — 2011. — Vol. 50, № 8. — P. 1228–34.
19. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? [Text] / P. Del Rio, S. Cataldo, L. Sommaruga [et al.] // *Minerva Endocrinol.* — 2008. — Vol. 33, № 1. — P. 1–5.

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ 677 ВИПАДКІВ

Гульчій М. В., Дінець А. В.

*Київський міський клінічний ендокринологічний центр*

Результати проведеного дослідження свідчать, що перебіг онкологічного процесу менш сприятливий у хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) без поєднаної тиреоїдної патології, ніж у хворих на РЩЗ на фоні іншої доброякісної тиреоїдної патології. Визначено, що РЩЗ на фоні іншої тиреоїдної патології характеризується такими сприятливими показниками, як нижча частота випадків у пацієнтів чоловічої статі; менший розмір первинної пухлини та значна пропорція випадків мікрокарциноми папілярного раку; нижчий рівень екстратиреоїдної інвазії РЩЗ та метастазів в локорегіонарні лімфатичні вузли; менша частота випадків медулярної карциноми, що є біологічно-агресивною пухлиною. Єдиним несприятливим чинником, яким характеризується РЩЗ на фоні іншої тиреоїдної патології, є середній вік пацієнтів (старші за 45 років).

К л ю ч о в і с л о в а : щитоподібна залоза, рак, доброякісна тиреоїдна патологія, особливості перебігу.

**ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ:  
АНАЛИЗ 677 СЛУЧАЕВ**

**Гульчий Н. В., Динец А. В.**

*Киевский городской клинический эндокринологический центр*

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что онкологический процесс протекает менее благоприятно у больных раком щитовидной железы (РЩЖ) без сочетанной тиреоидной патологии, чем у больных на фоне другой, доброкачественной, тиреоидной патологии. Показано, что РЩЖ на фоне другой тиреоидной патологии характеризуется такими благоприятными показателями, как низкая частота случаев у пациентов мужского пола; меньший размер первичной опухоли и значительная пропорция случаев микрокарциномы папиллярного рака; низкий уровень экстраиреоидной инвазии РЩЖ и локорегиональных метастазов; меньшее количество случаев биологически агрессивного медуллярного РЩЖ. Единственным неблагоприятным фактором, которым характеризуется РЩЖ на фоне другой тиреоидной патологии, является средний возраст пациентов (старше 45 лет).

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** щитовидная железа, рак, доброкачественная тиреоидная патология, сочетанная тиреоидная патология, особенности протекания.

**CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH THYROID CANCER  
ACCOMPANIED BY BENIGN THYROID PATHOLOGY:  
AN ANALYSIS OF 677 CASES**

**M. V. Hulchiy, A. V. Dinets**

*Kyiv City Teaching Endocrinological Centre*

Results of the study revealed the oncological process to show less favorable clinicopathological features in patients with thyroid cancer (TC) only as compared to TC comorbid by benign thyroid neoplasms. It determines that TC accompanied by other thyroid lesions exhibited better prognostic features such as low proportion of male patients, smaller size of primary tumor due to elevated number of cases with thyroid microcarcinoma, low proportion of biologically aggressive medullary TC. The age over 45 years was found to be only one unfavorable factor for patients with TC comorbid benign thyroid lesions.

**Key words:** thyroid gland, cancer, benign thyroid pathology, comorbid thyroid pathology, features of course.