

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Канд. мед. наук А. В. МУЖИЧУК, проф. Н. И. АФАНАСЬЕВА, В. Г. ШЕВЦОВ,  
канд. мед. наук В. В. МУЖИЧУК

### CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COMBINED COURSE OF THYROID CANCER AND BENIGN THYROID PATHOLOGY

A. V. MUZHICHUK, N. I. AFANASIEVA, V. G. SHEVTSOV, V. V. MUZHICHUK

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьевы АМН Украины, Харьков*

**Показано, что фоновые доброкачественные заболевания маскируют возникновение, развитие и прогрессирование тиреоидного рака, ухудшают качество его диагностики. Высказана необходимость находиться больным под тщательным диспансерным наблюдением, подвергаться адекватной гормонотерапии, а при необходимости — своевременному хирургическому лечению с целью ранней диагностики и радикального лечения тиреоидного рака.**

*Ключевые слова: рак щитовидной железы и доброкачественная патология, морфологические исследования.*

**It is shown that background benign diseases mask development and progress of thyroid cancer and impair the quality of the diagnoses. The necessity of a thorough follow-up, adequate hormone therapy and timely surgery with the purpose of early diagnosis and radical treatment of thyroid cancer are emphasized.**

*Key words: thyroid cancer and benign pathology, morphological investigations.*

В современных радиационно-экологических условиях Украины — промышленно развитого региона центральной Европы — после катастрофы на Чернобыльской АЭС вопрос о распространенности онкологической патологии вообще и патологии щитовидной железы (ЩЖ) в частности стоит очень остро.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенной опухолью эндокринной системы [1, 2]. За последние 20 лет эпидемиологи и клиницисты отмечают повышение заболеваемости РЩЖ в 2 раза, что составляет до 2–3% от общего количества регистрируемых онкологических заболеваний [1, 3, 4]. Общая заболеваемость РЩЖ в 2005 г. составляла 4,8:100 000 населения: женщин — 7,2:100 000, а мужчин — 1,9:100 000 [5]. РЩЖ является причиной смерти 1% больных от общего числа умерших в течение года от злокачественных опухолей [6].

В своих известных работах Л. М. Шабад, детально изучавший проблему предрака, создал конкретную морфологическую схему экспериментального морфогенеза опухолей независимо от ткани или органа, в которых он возникает [7]. Формирование злокачественной опухоли состоит из четырех фаз: I — неравномерная диффузная гиперплазия; II — очаговая пролиферация; III —

доброкачественная опухоль (эта стадия может отсутствовать); IV — злокачественная опухоль.

Однако очень важными в онкогенезе, в частности тиреоидного рака, являются фоновые процессы, так как они, хотя и не являются непосредственными предшественниками опухоли с морфологической точки зрения, но в то же время способствуют злокачественной трансформации [8, 9].

Очень важно выяснить, что преобладает в генезе новообразований ЩЖ — самостоятельное возникновение опухоли в неизменной железе либо на фоне какой-то доброкачественной патологии. Существует ли для тиреоидного рака такое состояние, как предболезнь, какие контингенты населения Украины являются группами риска по возникновению тиреоидного рака.

Согласно теории В. М. Дильмана [10], склонность к раку — «канкрофилия» — обусловлена возрастным повышением порога чувствительности гипоталамуса к регулирующим влияниям периферических гормонов (обратная связь), что служит причиной компенсаторного усиления секреции гипофизарных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина, эстрогенов. Эти нарушения образуют метаболический фон, способствующий возрастанию частоты многих видов новообразований и тем более в тех органах, которые собственно

и являются гормонопродуцентами. Наименьшие нарушения функционирования эндокринных желез, в частности щитовидной (вследствие влияния экзогенных факторов, в том числе и ионизирующего излучения), приводят к изменениям гормонального баланса, обуславливают включение компенсаторных механизмов его восстановления, возникновение, соответственно, пролиферативных процессов в пораженном органе с привлечением молекулярно-генетических механизмов пролиферации и неопластической трансформации тиреоцитов и ангиогенеза, то есть ведут к включению процесса онкогенеза.

В настоящее время до конца еще не определены взаимосвязь РЩЖ с фоновой тиреоидной патологией и влияние последней на его развитие. В некоторых работах описано преобладающее развитие РЩЖ на фоне неизменной железы [11]. Часть исследователей отмечают, что относительный риск развития РЩЖ возрастает в 8,2–27,1 раза у больных с любой тиреоидной патологией в анамнезе [12, 13]. Однако существует мнение, что доброкачественная патология (ДП) ЩЖ (ДПЩЖ), в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ), облегчает течение тиреоидного рака [14, 15].

Поэтому становится понятным, что изучение морфологического фона, на котором гистолог идентифицирует тиреоидный рак, является важным как для понимания механизмов тиреоидного канцерогенеза, так и для практической медицины с точки зрения разработки системы мероприятий по ранней диагностике доброкачественного процесса в ЩЖ и его лечению, а также своевременного принятия решения о проведении хирургического лечения на конкретном этапе наблюдения за больным.

Нами обследовано 1752 больных РЩЖ, из них у 1084 (61,9%) больных, составивших 1-ю группу, РЩЖ сочетался с ДПЩЖ, остальные 668 пациентов, составивших 2-ю группу (38,1%), страдали тиреоидным раком без сопутствующей ДПЩЖ. Среди обследованных 1-й группы были 151 мужчина и 933 женщины. Среди пациентов 2-й группы мужчин было 176, а женщин — 492. Распределение больных по возрасту и полу приведено в табл. 1,

из которой видно, что среди оперированных в обеих группах преобладали женщины. Большинство больных находилось в трудоспособном возрасте. Преобладающее количество больных оперированы по месту жительства, поэтому все гистологические препараты пересматривались тремя независимыми морфологами для идентификации варианта тиреоидного рака и фонового процесса в окружающей тиреоидной паренхиме. У каждого больного было пересмотрено от 5 до 20 гистологических препаратов. При экспертизе гистологических препаратов оценивали форму злокачественного процесса в ЩЖ, признаки инфильтрирующего роста опухоли, при удалении лимфоузлов и близлежащих тканей (жировой клетчатки, мышц, кожи) — наличие в них опухолевого процесса, а также фоновые изменения ткани, окружавшей опухоль ЩЖ.

Наличие региональных и отдаленных метастазов в кости, легкие, печень, головной мозг определяли при изучении медицинской документации, постлечебных сканов (после радиойодтерапии), инструментально (КТ, МРТ, УЗИ).

Мы проанализировали клиническое течение рака, сочетавшегося с ДП (1-я группа, 1084 больных), по сравнению с течением «чистого» рака (2-я группа, 668 больных) — наличие опухоли только в ЩЖ или ее распространение в шейные, внутригрудные лимфоузлы, печень, головной мозг, кожу, глотку, кости. Эти данные приведены в табл. 2.

У больных 1-й и 2-й групп опухоль локализовалась непосредственно в самой ЩЖ в 413 (38,1%) и 277 (41,5%) случаях соответственно. Из общего количества больных 1-й и 2-й групп наличие регионарных и отдаленных метастазов суммарно фиксировали в 43,3% и 37,3% соответственно.

Чаще у больных 1-й и 2-й групп отмечали метастазы РЩЖ в шейные лимфоузлы (в 43,3% и 37,3% соответственно). У 30 (2,8%) больных 1-й группы и у 28 (4,2%) пациентов 2-й группы метастазы рака выявляли во внутригрудных лимфоузлах; в костях — у 31 (2,9%) больного 1-й группы и у 22 (3,3%) 2-й. Одинаково часто — у 77 (7,1%) пациентов 1-й группы и 50 (7,5%) 2-й группы — метастазы тиреоидного рака находили в легких.

Таблица 1

Распределение обследованных по возрасту и полу

Группа	Возраст больных (лет)						
	до 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
1-я							
мужчины	5	22	52	31	31	10	—
женщины	31	83	201	268	181	129	40
2-я							
мужчины	7	36	28	43	48	14	—
женщины	21	66	107	156	100	28	14
Всего	64	207	388	498	360	181	54
мужчины	12	58	80	74	79	24	—
женщины	52	149	308	424	281	157	54

Таблица 2

**Распределение больных по степени распространенности РЩЖ**

Степень распространенности опухолевого процесса	Группы больных				
	1-я, n = 1084		2-я, n = 668		Всего, n = 1752
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Опухоль только в ЩЖ	413	38,1±1,47	277	41,5±1,91	690
Метастазирование в:					
шейные лимфоузлы	469	43,3±1,50	249	37,3±1,87	718
внутригрудные лимфоузлы	30	2,8±0,50	28	4,2±0,78	58
легкие	77	7,1±0,78	50	7,5±1,02	127
кости	31	2,9±0,51	22	3,3±0,69	53
печень	21	1,9±0,41	—	—	21
головной мозг	—	—	—	—	—
кожу	11	1,0±0,30	—	—	11
глотку	5	0,45±0,20	—	—	5
шейные лимфоузлы и кости	15	1,4±0,36	14	2,1±0,55	29
печень и кости	6	0,55±0,22	—	—	6
внутригрудные лимфоузлы и легкие	—	—	7	1,05±0,39	7
внутригрудные лимфоузлы и кости	—	—	7	1,05±0,39	7
шейные и внутри-грудные лимфоузлы	6	0,55±0,22	14	2,1±0,55	20

Некоторые случаи метастазирования РЩЖ в печень, кожу, глотку, а также их комбинации отмечали преимущественно у пациентов 1-й группы. То есть в обеих группах достоверных различий в частоте регионарного и отдаленного метастазирования опухоли не установлено.

Таким образом, полученные нами данные не дают возможности подтвердить более благоприятное течение РЩЖ на фоне доброкачественной патологии.

Была проанализирована частота различных морфологических вариантов РЩЖ, сочетавшегося с доброкачественной тиреоидной патологией (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что дифференцированный РЩЖ (папиллярный и фолликулярный) значительно чаще сочетались с ДПЩЖ, чем медуллярный и недифференцированный, причем папиллярный рак встречался на фоне доброкачественной тиреоидной патологии в два раза чаще, чем фолликулярный. В то же время медуллярный и особенно недифференцированный рак преимущественно развивались без фоновых процессов в тиреоидной паренхиме, что, очевидно, обусловлено особенностями клеток, из которых они возникают, и их физиологическими функциями (С-клетки при медуллярном раке и тиреоциты, потерявшие способность к гормонопродукции, при недифференцированном раке).

Анализ характера ДП, на фоне и/или вместе с которой возникал РЩЖ, показал, что основной фоновой патологией были различные формы зоба — микро-макрофолликулярный коллоидный зоб (КЗ), АИТ и аденомы.

Таблица 3

**Распределение больных РЩЖ в зависимости от морфологической формы и наличия сопутствующей доброкачественной патологии ЩЖ**

Гистологический вариант РЩЖ	Количество больных	
	абс. ч.	%
<b>Папиллярный РЩЖ</b>		
без фонового процесса	278	15,87±0,87
с ДП	679	38,76±1,16*
<b>Фолликулярный РЩЖ</b>		
без фонового процесса	162	9,25±0,69
с ДП	316	18,04±0,92*
<b>Медуллярный РЩЖ</b>		
без фонового процесса	153	8,73±0,67
с ДП	78	4,45±0,49*
<b>Недифференцированный РЩЖ</b>		
без фонового процесса	75	4,28±0,48
с ДП	11	0,63±0,19*

Примечание. \* Отличия достоверны (p < 0,001) по сравнению с группой больных РЩЖ без фонового процесса той же морфологической формы.

Распределение больных по морфологическому варианту тиреоидного рака и доброкачественной тиреоидной патологии приведено в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у 679 (62,7%) больных 1-й группы выявлен папиллярный рак, у 316 (29,1%) — фолликулярный, у 78 (7,2%) — медуллярный, у 11 (1%) больных — недифференцированный рак, которые протекали (возникали) на фоне ДПЩЖ. Установлено, что папиллярный рак преимущественно встречался на фоне различных форм зоба (36,2±1,46%), тогда как фолликулярный — на фоне АИТ (14,0±1,11%), хотя по частоте встречаемости папиллярный рак в два раза чаще, чем фолликулярный, протекал на фоне АИТ (21,8±1,25%). И хотя, безусловно, существуют особенности возникновения медуллярного рака, необходимо учитывать то, что, во-первых, в трети случаев (в 78 из 231) он сопровождался доброкачественной тиреоидной патологией, во-вторых, в 79,5% случаев (у 62 из 78 пациентов) протекал на фоне различных форм зоба. Лишь в 12,9% случаев (у 11 из 86 больных) на фоне доброкачественной патологии встречался недифференцированный РЩЖ.

С учетом особенностей течения высококодифференцированного и недифференцированного, а также медуллярного рака нами в зависимости от степени дифференцирования РЩЖ было выделено

3 подгруппы: 1-я — пациенты с высококодифференцированным раком, 2-я — с недифференцированным раком, 3-я — с медуллярным раком, у которых был проанализирован морфологический фон, на котором был диагностирован РЩЖ (табл. 5).

Среди больных с дифференцированным тиреоидным раком чаще всего отмечалось сочетание рака с КЗ — 497 больных (45,8%), АИТ — 388 больных (35,8%), и аденомой — 52 (4,8%). Сочетание дифференцированных форм РЩЖ одновременно с несколькими видами доброкачественной патологии наблюдалось у 58 больных (5,35%). При недифференцированном раке в 11 случаях отмечалось сочетание с АИТ (1,0%). Среди 78 (7,2%) пациентов с медуллярным РЩЖ в 62 случаях этот рак сочетался с КЗ (5,7%) и в 16 — с АИТ (1,5%).

Мы установили достоверные различия между частотой сочетания высококодифференцированного, медуллярного и недифференцированного РЩЖ с АИТ, а также высококодифференцированного и медуллярного РЩЖ с КЗ. Дифференцированный рак чаще протекал на фоне различных форм зоба и аутоиммунной тиреоидной патологии, медуллярный рак такой фон имел в 8–24 раз реже, фоновые процессы при недифференцированном раке встречались лишь в 1% всех случаев рака с фоновой патологией.

Таблица 4

**Распределение больных по морфологическим вариантам тиреоидного рака, сочетавшегося с доброкачественной патологией ЩЖ**

Гистологический вариант РЩЖ и ДПЩЖ	1-я группа, n = 1084	
	абс. ч.	%
Папиллярный РЩЖ, всего	679	62,7±1,47
с КЗ	392	36,2±1,46
с АИТ	236	21,8±1,25
с аденомой	31	2,9±0,51
с аденомой и КЗ	15	1,4±0,36
с АИТ и КЗ	5	0,46±0,21
Фолликулярный РЩЖ, всего	316	29,1±1,38
с КЗ	105	9,7±0,90
с АИТ	152	14,0±1,11
с аденомой	21	1,9±0,41
с аденомой и с КЗ	7	0,65±0,24
с аденомой и КЗ и АИТ	15	1,4±0,36
с аденомой и с АИТ	10	0,9±0,29
с КЗ и АИТ	6	0,55±0,22
Медуллярный РЩЖ, всего	78	7,2±0,79
с КЗ	62	5,7±0,70
с АИТ	16	1,5±0,37
Недифференцированный РЩЖ с АИТ	11	1,0±0,30

Таблица 5

**Распределение больных с сочетанной тиреоидной патологией в зависимости от степени дифференцировки РЩЖ**

Подгруппа по дифференцировке РЩЖ	Вид сочетанной тиреоидной патологии	Количество больных	
		абс. ч.	%
1. Высокодифференцированный РЩЖ	КЗ	497	45,9±1,51*
	АИТ	388	35,8±1,46**
	Аденома	52	4,8±0,65
	Смешанная доброкачественная патология	58	5,35±0,68
	Всего	995	91,8±0,83
2. Недифференцированный РЩЖ	АИТ	11	1,0±0,30**
	Всего	11	1,0±0,30
3. Медуллярный РЩЖ	КЗ	62	5,7±0,70*
	АИТ	16	1,5±0,37**
	Всего	78	7,2±0,79

Примечание. \* Различия достоверны между высококодифференцированным и медуллярным РЩЖ с ДП ( $p \leq 0,001$ ); \*\* — различия достоверны между высококодифференцированным и недифференцированным, медуллярным РЩЖ с ДП ( $p \leq 0,001$ ).

Чаще всего при дифференцированных формах РЩЖ «фоном», на котором был выявлен неопластический процесс, был КЗ — 497 больных (45,9% случаев), АИТ — 388 случаев (35,8%), аденомы — 52 случая (4,8%). Изредка встречались сочетания любого рака с несколькими доброкачественными тиреоидными заболеваниями. Преобладающее течение недифференцированного и медулярного рака без фоновых процессов в тиреоидной паренхиме, возможно, обусловлено другими механизмами их развития — происхождением из нетиреоидных парафолликулярных клеток при медулярном раке, а также потерей клетками присущих им специфических гормонопродуцирующих функций при недифференцированном раке.

Таким образом, у 2/3 больных РЩЖ неопластический процесс сочетался с доброкачественной тиреоидной патологией. Нами установлена возможность сочетания с ДП не только высокодифференцированного РЩЖ, но и медулярного и недифференцированного, хотя последние две морфологические формы чаще всего развиваются без фоновых процессов в тиреоидной паренхиме, что, очевидно, обусловлено специфическими биологическими характеристиками клеток, из которых они исходят.

Чаще всего РЩЖ сочетался с микромакрофолликулярным КЗ (45,9%) и АИТ (35,8%), реже — с аденомами (4,8%). Фоновые доброкачественные заболевания щитовидной железы маскируют возникновение и течение тиреоидной карциномы и ухудшают качество ее диагностики. Весьма продолжительно существующая ДПЩЖ, недостатки в диагностических и лечебных мероприятиях лечебной сети по месту жительства создают условия для скрытого возникновения и прогрессирования РЩЖ, о чем свидетельствует значительный процент (46%) случаев метастазирования рака в сторожевые и отдаленные лимфоузлы, а также в легкие, кости и печень (почти 12%).

Сопутствующая доброкачественная тиреоидная патология, в том числе и аутоиммунного характера, не облегчает течение ракового процесса. Поэтому пациенты с доброкачественной патологией щитовидной железы должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением и получать адекватную гормонотерапию, а при необходимости — своевременно подвергаться хирургическому лечению в нужном объеме (после соответствующего обследования) с целью ранней диагностики и радикального лечения тиреоидного рака.

#### Литература

1. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы.— СПб.: Питер, 2006.— 264 с.
2. Плешков В. Г., Корнев С. В., Тугай В. В. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы // Рос. онкол. журн.— 2002.— № 5.— С. 49–55.
3. Чиссов В. И., Старинский В. В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году.— М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2002.— 264 с.
4. Sancer S., Matsuo T. Epidemiology of thyroid cancer // *Jap. J. Cancer Clin.*— 1994.— Vol. 30, № 5.— P. 456–465.
5. Рак в Україні, 2004–2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України.— К., 2006.— № 7.— 96 с.
6. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in *the U. S.*, 1985–1995 / S. A. Hundahl, I. D. Fleming, A. M. Fremgen et al. // *Cancer.*— 2004.— Vol. 83, № 12.— P. 2638–2648.
7. Шабад Л. М. Эволюция концепций blastomogenesis.— М.: Медицина, 1979.— 162 с.
8. Касивцов О. А., Скобельдина Т. А. Клиническая характеристика рака щитовидной железы на фоне узловых и диффузных ее поражений // *Вестник РГМУ.*— 2006.— № 2 (49).— С. 138.
9. Лушиков Е. Ф., Вторин Б. М., Цыб А. Ф. Микрокарцинома щитовидной железы.— М.: Медицина, 2003.— 261 с.
10. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология.— Л.: Медицина., 1983.— 405 с.
11. Амирова Н. М., Дубошина Т. Б. Хирургическое лечение рака щитовидной железы. Современные аспекты хирургической эндокринологии // Матер. одиннадцатого (тринадцатого) Рос. симпозиума с междунар. участием по хирургической эндокринологии.— СПб.: Welcome, 2003.— Т. 1.— С. 7–8.
12. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiology* / D'Avanzo V., LaVecchia C., Franceschi S. et al. // *Biomarkers & Prevention.*— 1995.— Vol 4, № 3.— P. 193–199.
13. Рудницкий Л. В. Заболевания щитовидной железы.— СПб.: Питер, 2006.— 128 с.
14. Гульчий Н. В., Аветисян И. Л., Яровой А. О. Аутоиммунный тиреоидит и рак щитовидной железы: клинико-морфологические аспекты сочетанной патологии // *Український медичний часопис.*— 2001.— № 3 (23).— С. 84–87.
15. Кошелюк Е. Г., Охлопкова Н. С. Рак щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит // *Вестник РГМУ.*— 2006.— № 2 (49).— С. 139–140.

Поступила 20.01.2009