

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ ГРУППЫ РИСКА

Канд. мед. наук А. В. МУЖИЧУК, докт. мед. наук Н. И. АФАНАСЬЕВА,
канд. мед. наук В. В. МУЖИЧУК

*Харьковский национальный медицинский университет,
Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины, Харьков,
Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина*

Обозначена роль нарушений тиреоидного гомеостаза в развитии рака у лиц с доброкачественной патологией щитовидной железы. Предложен способ лечения и мониторинга таких больных, основанный на применении гормональных препаратов (L-тироксина, эутирокса и т. п.), в дозах, близких к супрессивным, под контролем содержания ТТГ ($< 0,5$ мМЕд/л), что служит профилактикой возникновения злокачественных новообразований щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, доброкачественная тиреоидная патология, профилактика тиреоидного рака.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенной опухолью эндокринной системы [1, 2]. Статистические данные свидетельствуют о том, что темпы прироста этой патологии за последнее десятилетие в Украине составили 131–135%, что значительно превышает показатели других онкологических заболеваний. В настоящее время РЩЖ составляет около 1,5–2% от всех злокачественных новообразований [3–5]. На протяжении последних лет прослеживается тенденция роста заболеваемости этой патологией [6].

Профилактика, диагностика и лечение злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) — наиболее актуальная проблема клинической онкотиреологии. Это связано с постоянным ростом количества опухолей этого органа, большим числом нерешенных вопросов их патогенеза и лечения, усовершенствованием методов диагностики [7, 8].

В связи с этим важными и своевременными будут все мероприятия, направленные на профилактику и раннюю диагностику тиреоидных неопластических процессов. Особую актуальность эта проблема приобретает в современных условиях, когда все чаще РЩЖ протекает на фоне доброкачественной тиреоидной патологии, которая значительно затрудняет диагностику неопластического процесса и, как результат, ухудшает качество противоопухолевого лечения.

Анализируя патологические процессы, на фоне которых возникает рак, исследователи отмечают, что лишь в 22,8% случаев такой фон отсутствовал, а в остальных 77,1% фоном для развития тиреоидного рака были аденомы, хронические аутоиммунные тиреоидиты (АИТ) и коллоидный зоб (КЗ) [9]. Рядом исследователей прослежена четкая связь между РЩЖ и КЗ [10–12]. Такое сочетание, по их данным, встречалось у 30% больных, а увеличение частоты выявления узлового

КЗ, соответственно, сопровождается увеличением количества случаев выявления РЩЖ. Существует мнение, что наиболее опасными с онкологической точки зрения являются солитарные узловые образования ЩЖ [13, 14].

Некоторые исследователи рассматривают аденомы как облигатный предрак, отмечая наиболее высокий процент выявления микрокарцином на их фоне [15, 16]. Существует предположение, что практически в каждой аденоме изначально присутствует микрофокус карциномы. И в зависимости от индивидуальных особенностей человека, активности его иммунно-генетических механизмов этот микрофокус на протяжении всей жизни может находиться в «спящем» состоянии или же, напротив, переродиться в раковую опухоль.

Эти обстоятельства рассматривают как серьезный аргумент в пользу развития РЩЖ, как правило, в патологически измененной тиреоидной ткани. В связи с этим различным доброкачественным процессам в ЩЖ можно отвести роль фоновых, которые могут способствовать возникновению предраковых изменений и неопластической трансформации ЩЖ.

При определении патогенетических аспектов возникновения тиреоидного рака большое внимание уделяют стимулирующему влиянию на пролиферативную активность тиреоидных клеток тиреотропина (ТТГ) [17, 18].

Большинство авторов считают, что одним из механизмов пролиферации тиреоцитов, что может быть одним из первых этапов канцерогенеза, особенно в условиях йодного дефицита, является гиперпродукция менее йодированного, но более активного трийодтиронина (Т3) для поддержания эутиреоидного состояния, в то время как содержание тироксина (Т4) — основного гормона ЩЖ — снижается. По принципу обратной связи повышается секреция ТТГ, что ведет к про-

лиферации тиреоцитов [19, 20]. Поскольку при доброкачественной патологии ЩЖ — АИТ, КЗ, аденомах — отмечается нарушение тиреоидного гормонального состояния и секреции ТТГ, своевременное эффективное лечение, направленное на стабилизацию гормонального тиреоидного гомеостаза, будет способствовать профилактике возникновения РЩЖ.

Целью исследования была разработка способа профилактики возникновения тиреоидного рака у лиц с доброкачественной патологией ЩЖ.

Гормонотерапия согласно разработанному нами способу лечения проводилась 76 больным (71 женщина и 5 мужчин, медиана возраста — 39,7 года) с доброкачественной тиреоидной патологией (основная группа). Среди обследованных пациентов 58 страдали диффузно-узловой формой АИТ, 18 — узловой формой КЗ. Контрольную группу составляли 54 человека (51 женщина и 3 мужчины, возрастная медиана — 41,2 года) с такой же патологией (48 страдали АИТ, 6 — КЗ). Диагнозы у пациентов контрольной и основной групп были подтверждены цитологически.

Предложенный способ лечения базируется на проведении терапии L-тироксина на фоне мониторинга уровня ТТГ при условии наличия узловых образований диаметром до 2,0 см, поскольку образования свыше 2,0 см на гормонотерапию, как правило, не реагируют. Гормонотерапию назначают в дозах, удерживающих уровень ТТГ менее 0,5 мМЕд/л, т. е. приближенных к супрессивным. Проведение консервативной терапии заключается в применении L-тироксина, который назначают после проведения ТТГ-тестирования пациента в дозе 25–175 мкг/сут (индивидуально) за 30 мин до приема пищи утром или утром и днем на протяжении 6 мес при постоянных размерах узловых образований ЩЖ или на протяжении большего времени при их уменьшении или исчезновении. Контрольное ТТГ-тестирование проводят не раньше чем через 1 мес после назначения или коррекции дозы L-тироксина. Доза L-тироксина увеличивается до достижения уровня ТТГ ниже 0,5 мМЕд/л. Содержание ТТГ контролируется каждые 2–3 мес. Размеры узловых образований ЩЖ на протяжении лечения определяют при ультразвуковых исследованиях каждые 2–3 мес. В случае уменьшения размера узловых образований не меньше чем на 30% гормонотерапию продолжают, при отсутствии эффектов от терапии на протяжении 6 мес необходимо принять решение о хирургическом лечении, объем которого определяют индивидуально с учетом клинических, ультразвуковых, а при необходимости — скинтиграфических особенностей узлового образования. При исчезновении узлового образования лечение прекращают или продолжают при наличии признаков лабораторного гипотиреоза.

Таким образом, пациенты основной группы (76 больных) лечились L-тироксинами по разработанной нами методике. Контрольная группа паци-

ентов с узлами до 2,0 см в диаметре (54 больных) получала лечение L-тироксинами на протяжении 6–12 мес с отменой лечения при постоянных размерах образования или его уменьшении. Содержание ТТГ у больных этой группы на протяжении лечения поддерживался в пределах физиологической нормы.

Для доказательства преимуществ разработанного способа лечения доброкачественных узловых образований ЩЖ были проанализированы результаты гормонального лечения 2 групп больных с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика содержания ТТГ при лечении доброкачественных узловых образований ЩЖ

Содержание ТТГ, мМЕд/л	Группы больных	
	контрольная, n = 54	исследуемая, n = 76
Исходное	6,35±0,2	5,76±0,3
Через месяц	2,4±0,2**	0,8±0,1* **
Через 3 мес	2,1±0,4	0,48±0,1*
Через 6 мес	2,0±0,6	0,39±0,1*
Через 8–12 мес	4,98±0,5**	0,47±0,09*

* $p < 0,01$ по сравнению с данными контрольной группы;

** $p < 0,01$ по сравнению с предыдущим периодом исследования.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что у больных основной группы уже через месяц лечения и наблюдения уровень ТТГ удерживался на уровне, близком к супрессивному, и оставался таким на протяжении всего лечения. У пациентов группы контроля при постоянных размерах узлового образования гормонотерапия была прекращена, что сразу сказалось на содержании ТТГ — он вернулся к исходному уровню и стал достоверно выше, чем на предыдущем этапе исследования (табл. 1). Среди пациентов основной группы у 43 больных (56,6±5,7%) прослеживалось уменьшение узлового образования на протяжении 3–6 мес лечения; исчезновение узла мы наблюдали у 16 больных (21,0±4,7%). Лишь у 17 (22,4±4,8%) пациентов узловое образование не отреагировало на проводимое лечение. В контрольной же группе уменьшение узлового образования мы наблюдали у 19 больных (35,2±6,5%), а исчезновение — у 8 пациентов (14,8±4,8%). В то же время постоянные размеры узлового образования отмечались у половины больных контрольной группы (27 человек, 50,0±6,8%). Результаты сравнительного анализа показателей, характеризующих эффективность проведенного лечения, представлены в табл. 2.

Из приведенных данных видно, что использование предложенного способа лечения доброкачественных образований ЩЖ позволяет на протяжении полугода непрерывного лечения более

Таблица 2

Сравнительный анализ способов лечения доброкачественных узловых образований ЩЖ

Показатель	Группы больных	
	Контрольная, n = 54	Основная, n = 76
Начальные размеры узла, см	не более 2,0	не более 2,0
Функциональное состояние ЩЖ	гипотиреоз	эутиреоз, гипотиреоз
Продолжительность лечения при отсутствии динамики в размерах узла, мес	12	6
Уровень ТТГ на фоне лечения	в пределах нормы	< 0,5 мМЕд/л
Перерыв в лечении	при отсутствии роста узла	нет
Уменьшение узла (%)	35,2±6,5	56,6±5,7*
Исчезновение узла (%)	14,8±4,8	21,0±4,7
Узел без динамики или увеличился (%)	50,0±6,8	22,4±4,8*

* $p < 0,01$ по сравнению с данными контрольной группы.

чем у половины больных достичь уменьшения размеров тиреоидного узла, а у 21% больных — его исчезновения. Лишь у 17 (22%) больных основной группы на протяжении 6 мес нам не удалось достичь клинического эффекта. Таким пациентам после дополнительного обследования было проведено хирургическое лечение в объеме, который соответствовал состоянию тиреоидной паренхимы на момент принятия решения. Анализ гистологических препаратов удаленной ткани ЩЖ больных основной группы показал, что в 4 случаях из 17 было установлено наличие тиреоидного рака без поражения лимфатических узлов с размером первичной опухоли, соответствующей T1 по международной классификации TNM шестого просмотра. То есть у этих пациентов РЩЖ был выявлен на ранних стадиях заболевания, что является залогом полной излечимости больного в течение короткого времени. Среди пациентов контрольной группы хирургическому лечению было подвергнуто 20 больных из 27, у которых узловое образование не уменьшилось или, напротив, увеличилось на фоне проводимого лечения. Анализ гистологических препаратов удаленной ЩЖ показал, что в 6 случаях из 20 было установлено наличие тиреоидного рака без поражения лимфатических узлов с размером первичной опухоли, соответствующей T2 по TNM, т. е. опухолевый узел имел большие размеры, чем у больных исследуемой группы.

Таким образом, лечение пациентов с узловыми образованиями ЩЖ должно проводиться с учетом не только эндокринологических, а и онкологических аспектов. С учетом роли тиреотропной

стимуляции пролиферативной активности тиреоцитов в патогенезе РЩЖ необходимо применение таких доз гормональных препаратов (L-тироксина, эутирокса и т. п.), которые у пациентов с узловой и аутоиммунной патологиями будут не только компенсировать признаки лабораторного гипотиреоза, но и удерживать уровень ТТГ на достаточно низком уровне — речь идет о применении доз L-тироксина, близких к супрессивным под контролем содержания ТТГ. Такая гормонотерапия способна предотвращать стимулирующее пролиферативное действие эндогенного ТТГ на тиреоциты и, как результат, служить профилактикой возникновения злокачественных новообразований ЩЖ. Прекращение гормонотерапии при постоянных размерах узла раньше 6 мес является нецелесообразным, поскольку при этом может возникать «синдром отмены», сопровождающийся ростом узлового образования вследствие нарушения взаимоотношений между тиреоидными гормонами и ТТГ, а у женщин — и между пролактином и лютеотропином и фоллитропином.

Такое лечение является особенно целесообразным у лиц с АИТ и узловым КЗ при наличииотягощенной неонкологической тиреоидной наследственности, поскольку такие пациенты являются группой риска по возникновению тиреоидного рака. При проведении гормонотерапии мониторинг состояния ЩЖ, структуры и размеров узловых образований проводят каждые 3–4 мес, в этих же временных параметрах контролируют содержание ТТГ, который целесообразно удерживать на уровне < 0,5 мМЕд/л.

Если через 6 мес соответствующего лечения узловое образование остается без динамики, необходимо применить хирургический метод лечения. Последний целесообразно использовать на любом этапе консервативного лечения при росте узла и других признаках неопластической трансформации. При исчезновении очагового образования, чаще наблюдающегося при диффузно-узловой форме АИТ, лечение все же необходимо продолжить с коррекцией дозы тироксина, которую можно уменьшить под контролем содержания ТТГ, особенно у пожилых больных с сопутствующей сердечной патологией.

Использование в практической деятельности разработанных нами диагностических подходов и способа лечения доброкачественной тиреоидной патологии позволяет в определенной мере предотвращать развитие неоплазии тиреоидного эпителия, а если она возникает — диагностировать онкологическую патологию на ранних стадиях заболевания, что является благоприятным прогностическим фактором для специального лечения — как хирургического, так и лучевого (радиоiodтерапия). Это в дальнейшем позволит снизить лучевую нагрузку на пациентов при лечении тиреоидного рака и улучшить показатели выживаемости больных и качества их жизни — медицинские, социальные и экономические.

Литература

1. *Валдина Е. А.* Заболевания щитовидной железы.— Петербург, 2006.— 264 с.
2. *Плешков В. Г., Корнев С. В., Турай В. В.* Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы // Рос. онкол. журн.— 2002.— № 5.— С. 49–55.
3. Національний канцер-реєстр України / З. П. Федоренко, А. Н. Міщенко, Л. О. Гулак та ін.— К., 1998.— 117 с.
4. Рак в Україні, 2004–2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін. // Бюл. національного канцер-реєстру України.— К., 2006.— № 7.— 96 с.
5. Рак в Україні, 2005–2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох та ін. // Бюл. національного канцер-реєстру України.— К., 2007.— № 8.— 96 с.
6. *Бернштейн Л. М.* Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы.— СПб.: Наука, 2004.— 343 с.
7. *Mazzaferri E. L.* Management of papillary and follicular thyroid cancer // Endocrine surgery: Ed. A. E. Schwartz, D. Pertsemelidis, M. Gagner.— N. Y.: Basel, 2004.— P. 157–190.
8. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini, M. Schlumberger, H. Dralle et al. // Eur. J. Endocrinol.— 2006.— Vol. 154.— P. 787–803.
9. Рак щитовидной железы на фоне узловых образований / И. В. Решетов, В. О. Ольшанский, Е. И. Трофимов и др. // Рос. онкол. журн.— 2002.— № 3.— С. 7–11.
10. *Кочергина И. И., Алексеева Е. А.* Частота рака щитовидной железы у пациентов с узловым зобом // Матер. III Всерос. тиреологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба».— М., 2004.— С. 175.
11. The incidence of Thyroid Carcinoma in multinodular Goiter. Retrospective analysis / P. Gandolfi, A. Frisina, M. Raffa et. al. // Acta biomed.— 2004.— Vol. 75.— № 2.— P. 114–117.
12. Nodular goiter with Supraclavicular adenopathy: Thyroid carcinoma of lymphoma? / R. Acasandrei, C. Preda, F. Vngureanu et. al. // Acta endocrinol.— 2006.— Vol. 2, № 4.— P. 500.
13. *Амирова Н. М.* Трехэтапная диагностика узловых образований щитовидной железы // Матер. II Всерос. тиреологического конгресса «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы».— М., 2002.— С. 127.
14. *Зубарева И. А., Каревская И. В.* Значение тонкоигльной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем в диагностике рака щитовидной железы у жителей юго-западных районов Брянской области // Матер. 5-го съезда Рос. ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине.— М., 2007.— С. 172.
15. *Семиков В. И.* Лечебно-диагностическая стратегия при узловых образованиях щитовидной железы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 2004.— 48 с.
16. Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation / L. Leenhardt, F. Menegaux, B. Franc et. al. // Eur. J. Surg.— 2002.— Vol. 168, № 4.— P. 236–241.
17. *Garcia-Jimenez C., Santisteban P.* TSH Signaling and Cancer // Arq. Bras. Endocrinol. Metab.— 2007.— Vol. 51 (5)— P. 654–671.
18. *Yen P. M.* Thyrotropin Receptor Mutations in Thyroid Diseases // Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.— 2000.— Vol. 1 (1–2)— P. 123–129.
19. *Воскобойников В. В., Ванушко В. Э., Артемова А. М.* Диагностика, тактика и хирургическое лечение больных с многоузловым эутиреоидным зобом // Проблемы эндокринологии.— 2001.— № 2.— С. 5–12.
20. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models / T. Kimura, A. Van Keymeulen, J. Gostein et al. // Endocr. Rev.— 2001.— Vol. 22.— P. 631–656.

ПРОФІЛАКТИКА РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ОСІБ ГРУПИ РИЗИКУ

О. В. МУЖИЧУК, Н. І. АФАНАСЬЄВА, В. В. МУЖИЧУК

Зазначено роль порушень тиреоїдного гомеостазу в розвитку раку в осіб із доброякісною патологією щитоподібної залози. Запропоновано спосіб лікування та моніторингу таких хворих, заснований на застосуванні гормональних препаратів (L-тіроксину, еутіроксу тощо), у дозах, близьких до супресивних, під контролем вмісту ТТГ (< 0,5 мМЕд/л), що служить профілактикою виникнення злоякісних новоутворень щитоподібної залози.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, доброякісна тиреоїдна патологія, профілактика тиреоїдного раку.

THYROID CANCER PREVENTION IN THE RISK GROUP

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

The role of thyroid homeostasis disorders in cancer development in persons with benign thyroid pathology is described. A method of treatment and monitoring of these patients based on the use of hormone medication (L-Thyroxin, Euthirox, etc.) at the doses close to suppressive ones under TTH control was suggested.

Key words: thyroid carcinoma, benign thyroid pathology, thyroid cancer prevention.

Поступила 16.07.2009