

УДК 616.44-006:575.1

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ТЕЧЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ТИРЕОИДНОГО РАКА

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

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

Обследованы больные раком щитовидной железы как с сопутствующей доброкачественной тиреоидной патологией, так и без нее, с наличием отягощенной онкологической и неонкологической тиреоидной наследственности. Сделан вывод, что больные с доброкачественной тиреоидной патологией, имеющие родственников с такой же патологией, составляют группу риска по возникновению тиреоидного рака. Рецидивы и пролонгация опухоли у больных раком щитовидной железы с отягощенной онкологической наследственностью встречается в 3 раза чаще.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, доброкачественная тиреоидная патология, наследственная предрасположенность.

До сих пор не прекращаются дискуссии о том, возможно ли самостоятельное возникновение злокачественной опухоли щитовидной железы (ЩЖ) или для этого необходим фоновый процесс. Безусловно, исключить возможность внезапного возникновения опухоли нельзя, но опыт экспериментальной и клинической онкологии свидетельствует об обратном. Очень важно определить те начальные моменты, когда еще отсутствуют морфологические признаки злокачественного роста, но уже наблюдаются функциональные нарушения на уровне организма, органа, ткани или клетки. Такое пограничное состояние можно назвать предболезнью. С патогенетической точки зрения важно различать последовательные фазы ранней онкологической патологии [1]: I — предболезнь (склонность к раку, потенциальный рак, канкрофилия);

II — предрак (облигатный, факультативный); III — преинвазивный рак (латентный рак, carcinoma in situ); IV — ранний инвазивный рак. I и II — предопухолевое состояние, III и IV — ранний рак.

Формирование новообразований ЩЖ — многоуровневый комплексный процесс. Общим для возникновения опухолей любого органа является нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации, что связано с изменениями в регуляторных процессах обычного клеточного цикла [2].

Вопрос относительно роли состояния тиреоидной паренхимы в развитии рака щитовидной железы (РЩЖ) является весьма актуальным. Высказывая мысль относительно необходимости владения информацией о морфологической структуре узловых образований ЩЖ [3], часть исследователей

[4, 5] совсем не обращают внимания на роль фоновой патологии в развитии тиреоидного рака или утверждают, что у больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) нет склонности к развитию рака ЩЖ [6]. Наряду с этим существуют и другие взгляды. Так, известно, что РЩЖ первично возникает лишь в 11–21% случаев. В 7–70% его предшественником является аденома, в 11–21% — коллоидный зоб, в 3–4% — диффузный зоб. Вероятность злокачественной трансформации АИТ составляет 10–25% [7–9].

Имеются сообщения, что при 122 вскрытиях умерших в 83 (68%) случаях в ЩЖ были выявлены недиагностированные патологические процессы, причем в 9% — первичные скрытые тиреоидные карциномы, в 22% — аденомы, в 52,2% — узловой зоб, в 6,5% — тиреоидит [10].

В последнее время патоморфологи отмечают рост АИТ (до 17%), РЩЖ (до 10%) и дисплазий тиреоидного эпителия. Тяжелые формы дисплазий трактуют как наиболее частые формы предрака. Гиперпластические и диспластические изменения в ЩЖ у умерших находят в 34% случаев, на их фоне в 5–24% был определен скрытый тиреоидный рак [11]. Считается, что развитие скрытой тиреоидной карциномы всегда происходит на фоне другой патологии ЩЖ — узлового зоба, АИТ, реже — диффузного токсичного зоба [12, 13]. Эти обстоятельства рассматриваются как серьезный аргумент в пользу развития РЩЖ, как правило, в патологически измененной тиреоидной ткани. Поэтому различным формам зоба можно отвести роль фоновых процессов, которые в некоторых случаях способствуют возникновению предраковых изменений в ЩЖ.

В генезе АИТ значительную роль отводят наследственной склонности, которая имеет полигенную детерминацию при обязательном участии факторов окружающей среды [14].

Анализируя состояние проблемы в регионе после радиационной аварии в Кыштыме (1957 г.), повышенный уровень заболеваемости АИТ в загрязненных регионах констатирует И. Д. Левит в 1991 г. [15], определяя при этом в индукции АИТ ведущую роль урбанизации населения, инфекционных процессов, поступление излишков йода с пищей, стресса и генетических факторов.

Кроме того, современные молекулярно-генетические исследования свидетельствуют о том, что локальные иммунофенотипические изменения, подобные ядерной альтерации при папиллярных карциномах, находят в ряде случаев зоба Хашимото [16]. Установлено, что основные цитокины — факторы клеточной пролиферации (IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста, FGF — фактор роста фиброцитов, TGFbeta1 — фактор роста тиреоцитов бета 1, VEGF — фактор роста сосудов, EGF — эпидермальный фактор роста) влияют на пролиферацию эпителиальных клеток ЩЖ и эндотелия сосудов как при тиреоидной карциноме, так и при доброкачественных опухолях ЩЖ [17].

Из этого следует, что изучение клинических проявлений течения тиреоидного рака на фоне доброкачественных изменений в ЩЖ и случаев генетически детерминированных тиреоидных неоплазм помогут установить факторы, влияющие на патогенетические звенья возникновения РЩЖ.

Нами обследовано 304 больных РЩЖ, из них у 210 (69,1%) рак сочетался с доброкачественной патологией щитовидной железы (ДПЩЖ) (1-я группа), остальные 94 больных (30,9%) страдали тиреоидным раком без сопутствующей доброкачественной тиреоидной патологии (2-я группа).

Среди пациентов обеих групп большинство больных, обратившихся в Институт медицинской радиологии АМН Украины им. С. П. Григорьева (Харьков), были жителями Харькова и области (93 пациента, из них 51 больной 1-й группы и 42 — 2-й группы). Второе и третье место по количеству обследованных занимали Донецкая (42 пациента, из них 32 больных 1-й группы и 10 — 2-й группы) и Днепропетровская (35 пациентов, из них 27 больных 1-й группы и 8 — 2-й группы) области, то есть регионы с широко развитой промышленностью (табл. 1).

Распределение больных по месту проживания не несет в себе эпидемиологических признаков распространенности РЩЖ, а свидетельствует лишь об идентичности условий проживания больных 1-й и 2-й групп.

Среди пациентов обеих групп были изучены такие фенотипические признаки, как пол, возраст, наличие отягощенной онкологической и неонкологической тиреоидной наследственности (АИТ, узловой зоб, диффузный зоб у родственников), частота местного рецидивирования и пролонгаций опухолевого процесса. Наличие рецидивов и пролонгации опухоли устанавливали при динамическом обследовании с применением КТ, УЗИ и на постлечебных (1131) сканах. Полученные данные были обработаны с помощью пакета программ Statistika.

Больные обеих групп были идентичны по возрастным показателям.

Как видно из табл. 2, значительная часть больных (71,1%) обеих групп — 216 человек — принадлежали к возрастной группе 30–59 лет, то есть преобладали пациенты трудоспособного возраста.

Проанализировав анамнезы жизни пациентов, у части из них мы установили наличие разной отягощенной наследственности и распределили обследованных пациентов по этому признаку (табл. 3).

У 93 (44,2%) пациентов 1-й группы и у 27 (28,7%) пациентов 2-й группы была выявлена отягощенная наследственность.

Среди пациентов обеих групп 53 человека имели отягощенную онкологическую наследственность, что составляло 17,4% всех обследованных, неонкологическая тиреоидная наследственность была у 67 (22,0%) больных. Анализ вида онко-

Распределение больных РЩЖ по месту их проживания

Регион проживания больных	Количество больных				Всего	
	1-я группа		2-я группа			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Харьков и область	51	24,3	42	44,7	93	30,6
Донецк и область	32	15,2	10	10,6	42	13,8
Днепропетровск и область	27	12,9	8	8,5	35	11,5
Луганск и область	15	7,1	5	5,3	20	6,6
Николаев и область	11	5,2	7	7,5	18	5,9
Кировоград и область	13	6,2	6	6,4	19	6,3
Сумы и область	20	9,5	2	2,1	22	7,2
Полтава и область	9	4,3	7	7,5	16	5,3
Херсон и область	7	3,3	1	1,0	8	2,6
Запорожье и область	7	3,3	0	0	7	2,3
Одесса и область	8	3,8	3	3,2	11	3,6
АР Крым	5	2,4	2	2,1	7	2,3
Черновицкая область	0	0	1	1,0	1	0,3
Закарпатская область	3	1,4	0	0	3	1,0
Краснодарский край	1	0,5	0	0	1	0,3
Хмельницкая область	1	0,5	0	0	1	0,3
Всего	210	100	94	100	304	100

логической отягощенной наследственности среди пациентов 1-й и 2-й групп свидетельствует о том, что чаще всего (25 случаев) у родственников пробандов отмечали рак желудочно-кишечного тракта. Второе место занимал рак грудной железы (14 случаев), в единичных случаях у родственников больных наблюдали злокачественные образования легких, матки, крови, гортани, мочевого пузыря, головного мозга, кожи. В 12 случаях пациенты не смогли уточнить характер злокачественной патологии у родственников.

Мы проанализировали влияние онкологической наследственности на течение РЩЖ (рецидивы, пролонгация заболевания). У 32 (15,2%) из 210 пациентов 1-й группы была отягощена онкологическая наследственность, из них у 3 (9,4%) был выявлен рецидив РЩЖ, у 4 (12,5%) наблюдалось продолжение заболевания на фоне противоопухолевой терапии. Среди больных 2-й группы (94 человека) онкологическую наследственность отмечали в 21 случае (22,3%), из них в 2 (9,5%) в дальнейшем возник рецидив тиреоидного рака, в 6 (28,6%) наблюдалась пролонгация заболевания на фоне противоопухолевого лечения.

У 117 (55,7%) больных 1-й группы онкологическая наследственность выявлена не была, из них у 4 пациентов (3,4%) возник рецидив заболевания, а у 5 (4,3%) установлена пролонгация процесса. Во 2-й группе онкологическая наследственность не выявлена у 67 (71,3%) больных, из них у 3 (4,5%) установлен рецидив тиреоидного рака, у 1 (1,5%) — пролонгация ракового процесса.

У больных обеих групп с отягощенной онкологической наследственностью рецидивы и пролонгация неопластического процесса встречались

значительно чаще (9,4% и 12,5% в 1-й и 9,5% и 28,5% во 2-й группах соответственно), чем у пациентов без онкологической наследственности (в 1-й группе — 3,4% и 4,3%, во 2-й группе — 4,5% и 1,5% соответственно).

У пациентов обеих групп в 15 (4,9%) случаях РЩЖ сочетался с раком другой локализации: у 6 женщин (2%) выявлен рак молочной железы, у 2 (0,7%) — рак гортани, кроме того, было зарегистрировано по 1 случаю рака желудка, почки, шейки матки, тела матки и лимфогранулематоза. У одной больной лечение тиреоидного рака было осложнено кровотечением, интоксикацией от развития рака гортани. Одна больная умерла в результате прогрессирования папиллярного РЩЖ (прорастание в трахею, метастазирование в шейные лимфоузлы, кровотечение, метастазирование в паренхиму легких) на фоне лимфогранулематоза Ib степени, который был диагностирован раньше и по поводу которого было проведено специальное противоопухолевое лечение.

Определенное количество родственников больных 1-й и 2-й групп страдали такой тиреоидной патологией, как гиперплазия ЩЖ, узловых зоб, зоб и прочие.

Так, среди родственников 61 больного 1-й группы в 96 случаях отмечали доброкачественные заболевания ЩЖ, то есть на одного пробанда приходилось больше одного случая ДПЩЖ среди родственников.

Вместе с тем среди 6 пробандов 2-й группы ДПЩЖ у родственников встречалась в 6 случаях, то есть лишь 1 раз в семье. Среди родственников пробандов 1-й группы с отягощенной наследственностью заболевания ДПЩЖ превалировал узловый

Таблица 2

Распределение обследованных больных по возрасту и полу

Группа	Пол пациентов	Возраст больных, лет													
		до 20		20–29		30–39		40–49		50–59		60–69		70–79	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я	Мужчины	1	0,5	4	1,9	10	4,8	6	2,9	6	2,9	2	0,9	—	—
	Женщины	6	2,9	16	7,6	39	18,6	52	24,8	35	16,7	25	11,9	8	3,8
2-я	Мужчины	1	1,0	5	5,3	4	4,3	6	6,4	7	7,4	2	2,1	—	—
	Женщины	3	3,2	9	9,6	15	16,0	22	23,4	14	15,0	4	4,3	2	2,1
Всего	Мужчины	11	3,6	34	11,2	68	22,4	86	28,3	62	20,4	33	10,8	10	3,3
	Женщины	2	0,6	9	3,0	14	4,6	12	4,0	13	4,3	4	1,3	—	—
		9	3,0	25	8,2	54	17,8	74	24,3	49	16,1	29	9,5	10	3,3

Таблица 3

Распределение больных РЩЖ по наличию отягощенной наследственности

Отягощенная наследственность	Обследованные группы, n = 304				Всего	
	1-я, n = 210		2-я, n = 94		абс. ч.	%
	абс. ч.	%	абс. ч.	%		
Онкологическая	32	15,2±2,5*	21	22,3±4,3*	53	17,4±2,2
Тиреоидная неонкологическая	61	29,0±3,1**	6	6,4±2,5	67	22,0±2,4
Всего	93	44,2±3,4	27	28,7±4,7	120	39,4±2,8

Примечание. Различия достоверны: * среди группы больных с отягощенной онкологической и тиреоидной неонкологической наследственностью ($p < 0,001$); ** между группами больных с отягощенной тиреоидной неонкологической наследственностью ($p < 0,001$).

зоб — 43 (44,8%) случая. Второе и третье место по распространенности занимали такие патологии, как гиперплазия ЩЖ и зоб (табл. 4).

Анализ неонкологической тиреоидной наследственности среди родственников больных 1-й и 2-й групп показал, что доброкачественные заболевания ЩЖ наблюдались у 61 (29%) пробанда 1-й группы и лишь у 6 (6,4%) пробандов 2-й группы, то есть в 1-й группе почти в 5 раз чаще. Такое распределение родственников с доброкачественной тиреоидной патологией среди обследованных нами больных свидетельствует о том, что в семьях, где у нескольких родственников (по меньшей мере — у двух) наблю-

далась ДПЩЖ, есть риск возникновения тиреоидного рака именно у тех, кто страдает ДПЩЖ. Риск возникновения РЩЖ в таких семьях в 5 раз выше, чем в семьях, где нет ни одного случая ДПЩЖ.

Таким образом, фактор отягощенной онкологической наследственности неблагоприятно влияет на ход онкологического процесса у больных РЩЖ. И хотя при рецидивировании и пролонгации опухолевого процесса необходимо обращать внимание на степень радикальности выполненного хирургического лечения, адекватность гормонотерапии, проведение радиойодтерапии достаточными активностями, все же при выполнении этих условий онкологическая наследственность оказывает значительное влияние на течение РЩЖ. Как рецидивы, так и пролонгация опухоли у больных РЩЖ с отягощенной онкологической наследственностью встречаются в 3 раза чаще.

Наличие родственников с ДПЩЖ у больных ДПЩЖ (склонность к развитию доброкачественной узловой тиреоидной патологии) можно считать неблагоприятным фактором возникновения РЩЖ у пробандов, поскольку возможно, что фактор наследственности может выступать промотором развития неопластического процесса и запускать различные молекулярные ростовые механизмы тиреоидной клеточной пролиферации и трансформации.

Больные ДПЩЖ, имеющие родственников с такой же патологией, являются группой риска по возникновению тиреоидного рака.

Таблица 4

Неонкологическая (тиреоидная) наследственность у больных РЩЖ

Вид патологии у родственников пробанда	Количество случаев патологии у родственников пробанда		
	1-я группа		2-я группа
	абс. ч.	%	абс. ч.
Гиперплазия ЩЖ	19	19,8 ± 4,1	1
Узловой зоб	43	44,8 ± 5,1	5
Диффузный зоб	17	17,7 ± 3,9	—
Прочее	17	17,7 ± 3,9	—
Всего	96	100	6

Литература

1. Ранняя онкологическая патология / Под ред. чл.-корр. АМН СССР Б. Е. Петерсона, докт. мед. наук В. И. Чисова.— М.: Медицина, 1985.— 320 с.
2. Дедов И. И., Трошина Е. А., Мазурина Н. В. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // Пробл. эндокринологии.— 2000.— № 2.— С. 22–29.
3. Belfiore A., La Rosa G. L. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid // Endocrinol. Met. Clin. North. Am.— 2001.— Vol. 30.— P. 361–400.
4. Ветшев П. С., Габудзе Д. И., Баранова О. В. Аденомы щитовидной железы // Пробл. эндокринологии.— 2001.— № 2.— С. 25–32.
5. 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.
6. Гульчий Н. В., Аветисян И. Л., Яровой А. О., Демидюк А. П. Аутоиммунный тиреоидит и рак щитовидной железы: клинико-морфологические аспекты сочетанной патологии // Укр. мед. часопис.— 2001.— № 3 (23)— С. 84–87.
7. Рудницкий Л. В. Заболевания щитовидной железы.— СПб.: Питер, 2006.— 128 с.
8. Зинкевич О. И., Кудинов В. И., Зинкевич И. В. Опыт хирургического лечения рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. одиннадцатого (тринадцатого) Рос. симпозиума с междунар. участием по хирургической эндокринологии.— СПб.: Welcome.— 2003.— Т. 2.— С. 106–109.
9. Опыт лечения хронического аутоиммунного тиреоидита / С. И. Гюльмамедов, Ю. А. Сидоренко, А. Г. Высоцкий и др. // Тези доповідей науково-практ. конф. «Проблеми сучасної торакальної хірургії».— Сімєїз — Кривий Ріг.— 2005.— С. 204–205.
10. 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
11. Кондратьева Т. Т., Павловская А. И., Врублевская Е. А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы // Практик. онкология.— 2007.— Т. 8, № 1.— С. 9–16.
12. DeMatos P. S., Ferraira A. P., Ward L. S. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in autopsy and surgical series // Endocrinol. Pathol.— 2006.— Vol. 17, № 2.— P. 165–173.
13. Belfior A. The use of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid diseases // Thyroid intern.— 2002.— P. 3–17.
14. Вольт Р. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы // Болезни щитовидной железы.— Под ред. Л. И. Браверманн. М.: Медицина, 2000.— С. 140–172.
15. Левит И. Д. Аутоиммунный тиреоидит (Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение).— Челябинск: Южно-Уральское кн. Изд-во, 1991.— 254 с.
16. Prasad M. L., Huang Y., Pellegata N. S. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alteration express molecular markers of PTC // Histopathology.— 2004.— Vol. 45 (1).— P. 39–46.
17. Serum levels of IGF-1, HGF, TGFbeta1, bFGF and VEGF in thyroid gland tumors / D. Vesely, J. Astl, P. Lastuvka et al. // Physiol. Res.— 2004.— Vol. 53 (1).— P. 83–89.

РОЛЬ СПАДКОВОСТІ В ПЕРЕБІГУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ТИРЕОЇДНОГО РАКУ

А. В. МУЖИЧУК, Н. І. АФАНАСЬЄВА, В. В. МУЖИЧУК

Обстежено хворих на рак щитовидної залози як із супутньої доброякісною тиреоїдною патологією, так і без неї, з наявністю обтяженої онкологічної та неонкологічної тиреоїдної спадковості. Зроблено висновок, що хворі з доброякісною тиреоїдною патологією, що мають родичів з такою самою патологією, становлять групу ризику щодо виникнення тиреоїдного раку. Рецидиви та пролонгація пухлини у хворих на рак щитовидної залози з обтяженою онкологічною спадковістю зустрічається у 3 рази частіше.

Ключові слова: рак щитовидної залози, доброякісна тиреоїдна патологія, спадкова схильність.

THE ROLE OF HEREDITY IN THE COURSE OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

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

The patients with thyroid cancer both with accompanying benign thyroid pathology and without it with hereditary predisposition to oncological and non-oncological thyroid diseases were investigated. The authors conclude that the patients with benign thyroid pathology having relatives with similar disease are the risk group of thyroid cancer development. Relapses and tumor prolongation occur 3 times more frequently in patients with thyroid cancer with hereditary predisposition.

Key words: thyroid cancer, benign thyroid pathology, hereditary predisposition.

Поступила 12.01.2009