

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ

Кобринська Н.Я.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MULTIFOCAL HIGH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN UKRAINE

N.Ya. Kobrynska

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Резюме. На основі ретроспективного аналізу медичної документації 693 хворих з мультифокальною та 2211 - з монофокальною папілярною тиреоїдною карциномою, які лікувались у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом 1999-2015 р.р., встановлено зростання кількості пацієнтів, оперованих з приводу високодиференційованої карциноми щитоподібної залози, проте частка пухлин з багатофокусним характером росту зазнає незначних коливань. Встановлено, що рак щитоподібної залози з мультифокальним ростом зустрічається частіше у хворих більш старшого віку. Водночас, нами не виявлено суттєвого впливу фактору статі пацієнтів, йододефіциту та інтенсивності іонізуючого опромінення на частоту виникнення багатоглибшевих тиреоїдних карцином.

Abstract. 693 patients with multifocal and 2211 with monofocal papillary thyroid carcinoma were treated at V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Academy of Medical Sciences of Ukraine during 1999-2015. According to the retrospective review of their medical records, the increase in the number of patients operated on for high differentiated thyroid carcinoma was observed, however, the number of tumors with multicentric growth pattern did not significantly change. Thyroid carcinoma with multifocal growth was determined to be more common in older patients. At the same time, any significant influence of patients' sex factor, iodine deficiency and intensity of ionizing radiation on the frequency of multifocal difficult carcinomas occurrence was not observed.

Keywords: thyroid; carcinoma; clinical and epidemiological research.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Проблема тиреоїдних карцином вивчається протягом багатьох десятиріч, проте мультифокальне ураження привернуло увагу фахівців, у тому числі й вітчизняних, лише в останній час. При цьому виражене зростання ознак багатофокусного раку щитоподібної залози після Чорнобильської катастрофи, зважаючи на його агресивний перебіг, потребує поглиблення знань щодо його клініко-епідеміологічних особливостей з метою планування ефективних алгоритмів раннього виявлення та ефективного лікування з врахуванням регіональних особливостей. У зв'язку з вищезазначеним, метою проведеного дослідження було встановлення вікових, гендерних відмінностей, вивчення впливу факторів довкілля на розвиток мультифокальної тиреоїдної карциноми.

Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого (статформа № 003/О) 693 пацієнтів з мультифокальною та 2211 - з монофокальною папілярною тиреоїдною карциномою, які лікувались у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом 1999-2015 р.р. Виділення регіонів (груп областей), де визначались дефіцит й нормальний вміст йоду в ґрунтових водах, а також території, де спостерігались великі, середні і малі поглинені середні дози опромінення щитоподібної залози, проведені на основі картограм [1]. Достовірність різниці порівнюваних ознак визначалась за допомогою χ^2 Пірсона різними його варіантами. Зв'язок між розселенням хворих в залежності від дефіциту йоду в ґрунтових водах та величиною середньої поглиненої дози опромінення щитоподібної залози проводився шляхом розрахунку коефіцієнта взаємної спрямованості Пірсона.

Результати та їх обговорення

Щорічно в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України оперується значна

кількість пацієнтів з папілярною та фолікулярною тиреоїдною карциномою. Протягом 1996-2015 р.р. загальна кількість хворих, оперованих з приводу високодиференційованої тиреоїдної карциноми, зросла в 4,3 рази (табл. 1) і досягла 524 в 2015 році. За цей період визначається збільшення абсолютної кількості оперованих з мультифокальною тиреоїдною карциномою з 19 до 102 випадків. При цьому в окремі роки спостерігаються доволі значні коливання, однак частка мультифокальних карцином суттєво не збільшується, на відміну від загальної кількості хворих.

Очевидно, що представлені результати не можуть дати

Таблиця 1. Розподіл оперованих хворих на моно (МнФ)- та мультифокальну (МлФ) високодиференційовану тиреоїдну карциному

Роки	МнФ	МлФ	Усього	% МлФ
1996	104	19	123	15,4
1997	114	13	127	10,2
1998	103	22	125	17,6
1999	142	28	170	16,5
2000	168	26	194	13,4
2001	192	63	255	24,7
2002	202	43	245	17,6
2003	168	73	241	30,3
2004	214	51	265	19,2
2005	221	52	273	19,0
2006	263	47	310	15,2
2007	325	33	358	9,2
2008	337	37	374	9,9
2009	310	64	374	17,1
2010	324	75	399	18,8
2011	375	127	502	25,3
2012	414	80	494	16,2
2013	400	69	469	14,7
2014	420	91	511	17,8
2015	422	102	524	19,5

Таблиця 2. Розподіл оперованих хворих на моно (МнФ)- та мультифокальну (МлФ) високодиференційовану тиреоїдну карциному, що народились від 01.01.1968 до 31.12.1986

Роки	МнФ	МлФ	Усього	% МлФ
1996	35	12	47	25,5
1997	37	11	48	22,9
1998	38	12	50	24,0
1999	54	15	69	21,7
2000	62	14	76	18,4
2001	84	24	108	22,2
2002	85	14	99	14,1
2003	72	13	85	15,3
2004	82	13	95	13,7
2005	81	16	97	16,5
2006	96	14	110	12,7
2007	110	17	127	13,4
2008	122	24	146	16,4
2009	115	26	141	18,4
2010	115	40	155	25,8
2011	139	62	201	30,8
2012	156	39	195	20,0
2013	176	41	217	18,9
2014	177	48	225	21,3
2015	207	57	264	21,6

всеохоплюючу епідеміологічну картину розповсюдження мультифокальної та монофокальної карцином, однак чітко вказують на тенденцію до зростання поширеності досліджуваної патології.

Враховуючи, що найбільш вразливою групою стосовно ризику виникнення тиреоїдної карциноми є особи, які були дітьми та підлітками на момент Чорнобильської катастрофи, нами проведено оцінку частоти виявлення мультифокального ураження у пацієнтів, що народились з 01.01.1968 по 31.12.1986 (табл. 2).

Незважаючи на окремі коливання, відсоток мультифокального ураження тиреоїдною карциною не виявив достовірних відмінностей у частоті поширеності в групі пацієнтів, які були дітьми та підлітками в 1986 році.

Порівняння груп пацієнтів з моно- та мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциною за статтю, віком та регіоном мешкання (з розподілом областей за вмістом йоду в ґрунтових водах та поглиненої дози опромінення) показало, що серед обстежених нами хворих монофокальна карцинома у чоловіків зустрічалась значно рідше (21,0%), ніж у жінок (79,0%). Аналогічні співвідношення спостерігались і серед пацієнтів, в яких виявлено мультифокальну карциному, серед яких чоловіки склали 18,8%, а жінки - 81,2% (табл. 3)

Аналіз вікового складу пацієнтів засвідчує, що хворі на

Таблиця 4. Віковий склад хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному на момент проведення операції

Вік хворих (років)	Карцинома				Критерій достовірності	p
	монофокальна		мультифокальна			
	абс.	%	абс.	%		
до 19	197	8,9	41	5,9	$\chi^2=3,10$	0,05<p<0,1
20-39	1054	47,7	325	46,9		
40-59	737	33,3	260	37,5		
60 і більше	223	10,1	67	9,7		
Усього	2211	100,0	693	100,0		
Середній вік ($\bar{x}\pm m$)	38,9 \pm 0,3		40,0 \pm 0,5		t=1,90	0,05<p<0,1

Таблиця 3. Розподіл за статтю хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному

Стать	Карцинома				χ^2	p
	монофокальна		мультифокальна			
	абс.	%	абс.	%		
Чоловіки	465	21,0	130	18,8	1,67	>0,05
Жінки	1746	79,0	563	81,2		
Усього	2211	100,0	693	100,0		

мультифокальну карциному дещо старші за хворих на монофокальну карциному. Так, якщо при монофокальній карциномі частка хворих віком (40-59) років і старших складала 43,4%, то при мультифокальній карциномі – 47,2%. Середній вік хворих на монофокальну карциному складав (38,9 \pm 0,3) років, а хворих на мультифокальну карциному – (40,0 \pm 0,5) років (табл. 4).

Аналіз впливу фактору йододефіциту на частоту виникнення моно- та мультифокальних карцином свідчить про те, що переважна більшість хворих чоловіків та жінок проживала в регіонах з вмістом йоду в ґрунтових водах до 4 мкг/л (табл. 5). Так, в регіонах з дефіцитом йоду чоловіків з монофокальною карциною було зареєстровано 74,0%, з мультифокальною карциною – 79,5%, а в недефіцитних на йод регіонах ці показники склали 26,0% і 20,5% відповідно. Жінок з монофокальною карциною в дефіцитних регіонах на йод було зареєстровано 67,9%, з мультифокальною – 69,7%, а в нейододефіцитних регіонах – 32,1% і 30,3% відповідно. Цей зв'язок між дефіцитом йоду по регіонах і чисельністю зареєстрованих хворих на моно- і мультифокальну карциному виявився дуже сильним. Розрахований нами коефіцієнт зв'язку Пірсона "С" для чоловіків і жінок разом склав 0,976 при p<0,01. У той же час хворі на моно- і мультифокальну карциному між собою по чисельності розселення в залежності від дефіциту йоду за регіонами суттєво не розрізнялися (чоловіки ($\chi^2=1,54$; p>0,05), жінки ($\chi^2=3,57$; p>0,05).

Розселення хворих на моно- і мультифокальну карциному по регіонах з різним вмістом йоду в ґрунтових водах не залежить і від статі хворих, як в дефіцитних на йод регіонах ($\chi^2=0,61$; p>0,05), так і в недефіцитних регіонах ($\chi^2=1,89$; p>0,05).

Суперечливими є дані щодо впливу іонізуючого опромінення на частоту виникнення тиреоїдних карцином. Нами встановлено, що хворі як на моно-, так і на мультифокальну карциному проживали переважно в регіонах, де середня поглинена доза опромінення щитоподібної залози складала 35 мГр і більше (табл. 6). Чоловіки, хворі на монофокальну карциному, склали 64,1%, на мультифокальну карциному – 70,1%. На долю жінок з монофокальною карциною тут приходилося 57,0%, а з мультифокальною карциною – 58,3%.

У той же час у регіонах, де середня поглинена доза опромінення щитоподібної залози складала менше 14-34 мГр, та регіонах, де ця доза складала менше 13 мГр, проживало значно менше хворих на моно- та мультифокальну карциному без чітких гендерних відмінностей. Так, частка чоловіків з монофокальною карциною тут складала 19,1% і 16,8% відповідно, а частка чоловіків з мультифокальною карциною – 14,2% і 15,7% відповідно. Частка жінок з монофокальною карциною тут складала 21,2% і 21,8% відповідно, а з мультифокальною карциною – 20,5% і 21,2% відповідно. Цей зв'язок чисельного розселення хворих на моно- і мультифокальну карциному з середньою поглиненою дозою опромінення щитоподібної залози за регіонами дуже тісний. Розрахований коефіцієнт зв'язку Пірсона "С" склав 0,960 при p<0,01.

Суттєвої різниці між розселенням хворих на моно-

Таблиця 5. Чисельний розподіл хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за регіонами з різним вмістом йоду в ґрунтових водах

Регіони	Чоловіки				Жінки			
	моно-фокальна карцинома		мультифокальна карцинома		моно-фокальна карцинома		мультифокальна карцинома	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Регіони з вмістом йоду до 4 мкг/л включно (Волинська, Рівненська, Івано-Франківська, Закарпатська, Чернігівська, Житомирська, Львівська, Хмельницька, Тернопільська, Вінницька, АР Крим, м.Київ, Київська, Черкаська)	344	74,0	103	79,5	1186	67,9	392	69,7
Регіони з вмістом йоду 10 мкг/л і більше (Сумська, Харківська, Донецька, Луганська, Дніпровська, Кіровоградська, Одеська, Миколаївська, Запорізька, Херсонська, Полтавська)	121	26,0	27	20,5	560	32,1	171	30,3
Усього	465	100,0	130	100,0	1746	100,0	563	100,0
χ^2 та p	$\chi^2=1,54$; p>0,05				$\chi^2=3,57$; p>0,05			

фокальну карциному і хворих на мультифокальну карциному, як чоловіків так і жінок, нами не було виявлено (значення статистичних показників склали, відповідно, $\chi^2=2,39$; p>0,05 і $\chi^2=0,55$; p>0,05).

Розселення хворих на моно- і мультифокальну карциному за регіонами з різною середньою поглиненою дозою опромінення щитоподібної залози не залежить і від статі хворих як у регіонах з високою дозою опромінення ($\chi^2=0,23$; p>0,05) так і в регіонах з меншою дозою ($\chi^2=2,56$; p>0,05).

Отримані в результаті проведеного дослідження дані дозволяють встановити основні клініко-епідеміологічні особливості мультифокальних тиреоїдних карцином в Україні. Зокрема, нами показана відсутність достовірних розбіжностей між моно- та мультифокальним ураженням за статтю, що співпадає з даними Консенсусу Європейського товариства ендокринних хірургів [3]. Водночас, за нашими даними, найбільш вразливою групою стосовно виникнення мультифокального ураження щитоподібної залози є особи віком 20-40 років. Ці дані відрізняються від думки дослідників щодо відсутності достовірної різниці у виявленні мультифокального ураження у пацієнтів різних вікових груп [2], а також суперечать даним Н.І. Кім е.а. [4] та S.Y. Park е.а. [5], які стверджують, що мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома асоційована з більшим віком, ніж монофокусна. Необхідно зауважити, що серед пацієнтів віком 20-40 років (на час операції) в нашому

Таблиця 6. Чисельний розподіл хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за регіонами з різною поглиненою дозою опромінення щитоподібної залози

Регіони	Чоловіки				Жінки			
	моно-фокальна карцинома		мультифокальна карцинома		моно-фокальна карцинома		мультифокальна карцинома	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Регіони з середньою поглиненою дозою опромінення ЩЗ більше за 35 мГр (Рівненська, Черкаська, Чернігівська, Київська, м.Київ)	298	64,1	92	70,1	995	57,0	328	58,3
2. Регіони з середньою поглиненою дозою поромінення ЩЗ 14-34 мГр (Волинська, Хмельницька, Вінницька, Кіровоградська, Полтавська, Сумська, Херсонська, АР Крим, Чернівецька)	89	19,1	18	14,2	370	21,2	116	20,5
Регіони з середньою поглиненою дозою опромінення ЩЗ менше 13 мГр (Львівська, Закарпатська, Тернопільська, Івано-Франківська, Одеська, Миколаївська, Запорізька, Дніпровська, Харківська, Донецька, Луганська)	78	16,8	20	15,7	387	21,8	119	21,2
Усього	465	100,0	130	100,0	1752	100,0	563	100,0
χ^2 та p	$\chi^2=2,39$; p>0,05				$\chi^2=0,55$; p>0,05			

дослідженні переважають особи, яким було до 18 років на час Чорнобильської катастрофи, що дозволяє погодитись із можливістю її впливу на виникнення багатофокусного варіанту пухлини, що співпадає з даними відомих дослідників [2, 8].

Порівняння регіонів України, де вміст йоду в ґрунтових водах знаходиться в межах до 4 мкг/л з групою територій, де вміст йоду складає 10 мкг/л та більше, демонструє суттєву і достовірну перевагу випадків тиреоїдних папілярних та фолікулярних карцином в йододефіцитних регіонах. Аналогічні дані отримували інші дослідники [7, 10, 11]. У той же

час, за нашими даними, різниці щодо відсотку мультифокального ураження між цими групами регіонів не було виявлено. Також не пов'язаною з йододефіцитом в ґрунтових водах виявилась і стать хворих. В доступній нам літературі ми не знайшли порівняльних досліджень щодо моно- та мультифокального ураження тиреоїдною карциномою в мешканців України у зв'язку з вмістом йоду у ґрунтових водах. На основі отриманих даних можна стверджувати, що мультифокальність не залежить від йододефіциту і не має кореляції зі статтю пацієнтів.

Порівняльний аналіз частоти виникнення моно- та мультифокальних карцином за регіонами мешкання пацієнтів в залежності від поглиненої дози опромінення щитоподібної залози свідчить про достовірну перевагу пацієнтів з тиреоїдною карциномою, які мешкали у регіонах, де середня поглинена доза опромінення щитоподібної залози складала 35 мГр і більше. Це стосується як загальної кількості хворих, так і чоловіків та жінок. Водночас, порівняння моно- та мультифокальних карцином як загалом, так і окремо по кожній статі, не виявляє будь-якої достовірної залежності. Ці результати дозволяють зробити припущення щодо відсутності зв'язку опромінення щитоподібної залози внаслідок Чорнобильської катастрофи з мультифокальним типом високодиференційованих карцином. На відміну від отриманих нами даних, іншими дослідниками висловлювались думки щодо більшої кількості мультифокального ураження тиреоїдних карцином у дітей та підлітків після Чорнобильської катастрофи [6, 9].

Висновок

Результати проведеного клініко-епідеміологічного дослідження вказують на відсутність чітких ознак впливу вікових, гендерних, геохімічних та екологічних факторів на частоту виникнення мультифокального ураження при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи більш агресивний перебіг карцином щитоподібної залози з мультифокальним ростом, порівняно з монофокусним характером ураження, нагальним завданням є розробка чіткого алгоритму діагностичних та ліку-

вальних заходів на всіх етапах надання медичної допомоги з охопленням якомога ширшого контингенту населення з уражуванням геохімічних та екологічних особливостей.

Література

1. Заболевания щитовидной железы, обусловленные дефицитом йода: уч.-метод. пособ. / З.В. Забаровская, Т.В. Мохорт, А.П. Шепелькевич. – Минск: БГМУ, 2007. – 27 с.
2. Тронько Н.Д. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы) / Н.Д. Тронько, Т.И. Богданова. – Киев: Чернобыльинтеринформ, 1997. – 200 с.
3. Яйцев С.В. Клинико-анатомическая характеристика многофокусного рака щитовидной железы / С.В. Яйцев, И.А. Кулаев // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 13-16.
4. A case of multifocal papillary thyroid carcinoma consisting of follicular variant with BRAF K601E mutation and three conventional types with BRAF600E mutation / Wook Youn Kim et al. // Korean Journal of Pathology. – 2013. – Vol. 47, Issue 3. – P. 293-298.
5. Analysis of differential BRAFV600E mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci / S.Y. Park, P.Y. J.ark, Y.J. Lee // Cancer. – 2006. – V.107. – P. 1831-1838.
6. Davies L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 / L. Davies, H.G. Welsh // JAMA. – 2006. – V. 295. – P. 2164-2167.
7. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure / K. Furukawa et al. // Int. J. Cancer. – 2013. – V.132, №5. – P. 1222-1226.
8. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma / H.J. Kim, S.Y. Sohn, H.W. Jang // World J. Surg. – 2013. – V 37. – P. 376-384.
9. Sherman S. I. Thyroid carcinoma / S.I. Sherman // Lancet. – 2003. – V. 361. – P. 501-511.
10. The Effects of Hashimoto Thyroiditis on Lymph Node Metastases in Unifocal and Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma A Retrospective Chinese Cohort Study / Feng Zhu et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. (Baltimore). – 2016 – V.95., №6. – e2674.
11. Tscholl-Ducommun J. Papillary thyroid carcinomas. Morphology and prognosis / J. Tscholl-Ducommun, C. E.Hedinger // Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol. – 1982. – V.396, № 1. – P. 31-39.

Надійшла: 12.12.2016

Завершено рецензування: 20.12.2016

Прийнято до друку: 26.12.2016