

УДК 616.441-006.6+615.35
https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(8).2019.11

Т. М. Мишуніна, Б. Б. Гуда, М. Ю. Болгов, О. В. Калініченко

ТИРЕОТРОПНИЙ ГОРМОН І РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

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

Резюме

Мета – проаналізувати дані літератури щодо вмісту тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові хворих із диференційованими карциномами щитоподібної залози (ЩЗ) та вивчити вміст гормону залежно від агресивності пухлин, а також за наявності у позапухлинній тканині певних патологічних змін, які можуть впливати на біологічну поведінку папілярних карцином ЩЗ.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективне дослідження когорти хворих, які з приводу пухлини перенесли операцію на ЩЗ.

Результати. Вміст ТТГ у сироватці крові пацієнтів із папілярною або фолікулярною карциномами ЩЗ є вищим (але в межах «норми») за такий у хворих із вузловим зобом. Найвищий рівень гормону зафіксовано в крові жінок у разі поєднання наявності метастазів у лімфовузлах з інтра- та екстратиреоїдною інвазією, а також у жінок віком понад 45 років із III/IV стадією хвороби. У хворих чоловіків підвищений рівень ТТГ не зазнає суттєвих модуляцій залежно від метастатичних та/або інвазійних властивостей папілярної карциноми. Рівень гормону в крові жінок у разі діагностування в позапухлинній тканині залози вираженого гіперпластичного процесу або хронічного тиреоїдиту є вищим за такий у пацієнток, у яких не виявлено патоморфологічних змін у тканині ЩЗ. У чоловіків також виявлено вищий рівень ТТГ за наявності у позапухлинній тканині хронічного тиреоїдиту. Наразі за асоціації пухлини з аденомою або гіперплазією тиреоїдної паренхіми вміст ТТГ не відрізняється від такого у чоловіків із групи порівняння, проте він менший за присутності у позапухлинній тканині поодинокого доброякісного вузла або дифузного колоїдного зоба. **Висновки.** У крові хворих із карциномами ЩЗ, надто в у жінок з інвазійними папілярними карциномами, вміст ТТГ у крові вищий за такий у хворих із вузловим зобом. На модуляцію вмісту ТТГ можуть впливати патологічні зміни в позапухлинній тканині, що супроводжують папілярну карциному.

Ключові слова: тиреотропний гормон, карциноми щитоподібної залози, позапухлинна тканина щитоподібної залози.

ВСТУП

Зараз вже не викликає заперечень той факт, що тиреотропний гормон (ТТГ) є основним чинником росту тиреоцитів, тоді як для експресії інших чинників росту, їх рецепторів і протоонкогенів може знадобитися спочатку активація сигнального шляху ТТГ. Висловлюється думка, що саме рецептори до ТТГ є надто важливими як для регуляції функції залози, так і для росту тиреоцитів [1,2]. Водночас попри наявність численних досліджень, присвяче-

них ролі ТТГ у процесах злоякісної трансформації клітин, відповіді на питання про зміни рівня ТТГ у крові хворих, їх причини та наслідки за наявності карциноми щитоподібної залози (ЩЗ) залишаються суперечливими та неоднозначними [3].

Певний час у літературі домінувала думка про відсутність змін вмісту ТТГ і тиреоїдних гормонів у крові хворих із диференційованими карциномами ЩЗ. Дійсно, результати перших досліджень заперечували порушення гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдних

зв'язків і зміну функції ЩЗ у хворих з її злоякісними пухлинами, адже рівень ТТГ у хворих із карциномами ЩЗ цілком вкладався в межі референтних значень, а за його вмістом або вмістом тиреоїдних гормонів неможливо було диференціювати злоякісні новоутворення від доброякісних. Слід зазначити, що деякі праці останніх років також демонструють результати, які заперечують існування різниці між рівнем ТТГ у крові хворих із доброякісними вузлами та пацієнтів із мікрокарциномами ЩЗ, а також між хворими із метастазуючими та неметастазуючими карциномами [4, 5]. Показано також відсутність зв'язку між розміром пухлини і вмістом ТТГ [6-8], і це заперечує концепцію, що концентрація гормону в крові може бути придатною для прогнозу злоякісності, яка спирається на розмір вузла [5]. Це підтверджено і в новітній роботі [9]. Водночас знайдена в деяких працях позитивна кореляція між вмістом ТТГ і розміром пухлини дозволила авторам висловити припущення, що підвищений рівень ТТГ може бути пов'язаний як з онкогенезом *de novo* папілярного раку, так і з ростом вже існуючої пухлини [4].

Відсутність різниці у вмісті ТТГ між хворими із доброякісними та злоякісними новоутвореннями ЩЗ відзначено на тлі різкого зниження вмісту тиреоглобуліну в крові пацієнтів, хворих на рак ЩЗ. Як наслідок співвідношення ТТГ/тиреоглобулін у них було значно вищим порівняно з таким у хворих із доброякісними вузлами. Одномірний аналіз виявив, що величина цього співвідношення є предиктором злоякісності вузлів ЩЗ, проте в багатомірному аналізі важливими виявилися лише результати тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ). Автори заперечують, що визначення рівня ТТГ у крові хворих із вузловою патологією ЩЗ може мати діагностичне значення, хоча більший показник співвідношення ТТГ: тиреоглобулін може все ж «натякати» на підвищений ризик розвитку раку ЩЗ [10].

Водночас існують дані про значне підвищення (понад верхню межу референтних значень) рівня ТТГ у крові пацієнтів із раком ЩЗ. Так, за результатами дослідження вмісту ТТГ у хворих із диференційованими карциномами показано його перевищення порівняно з рівнем гормону у понад 2 рази в крові дорослих пацієнтів і в 4,5 рази – в дітей. Причому за папілярної карциноми вміст ТТГ у крові дорослих підвищувався в 6,5 рази [11].

Із часом накопичення даних про вміст ТТГ у крові пацієнтів із диференційованими карциномами ЩЗ дозволило дійти такого висновку: загальною закономірністю порушень взаємодії у гіпофізарно-тиреоїдній системі за наявності пухлинного процесу в ЩЗ є посилення центрогенної стимуляції залози за рахунок гіперпродукції ТТГ, рівень якого у крові

значно зростає. Причому підвищений вплив ТТГ на залозу не забезпечує стимуляції синтезу тиреоїдних гормонів на ранніх, ані на пізніх стадіях розвитку диференційованих карцином, а у разі метастатичних пухлин змін гормонального статусу (порівняно з таким на початкових стадіях хвороби) не відбувається [12]. Отже, встановили, що одним із патогенетичних чинників збільшення вмісту ТТГ є пригнічення початкових етапів синтезу тироксину (рівень якого нижчий за норму) за рахунок антитілозалежної інгібіції тиреоїдної пероксидази. Крім того, зниження продукції тироксину на тлі значного підвищення вмісту у крові ТТГ автори пояснювали зменшенням вмісту рецепторів до ТТГ на малігнізованих тиреоцитах [12].

Ступінь змін вмісту ТТГ різниться залежно від віку хворих [11] і гістологічної будови папілярних карцином [13]. За іншими даними вік не впливає на зміни вмісту ТТГ у крові хворих [14]. Помірне підвищення рівня ТТГ спостерігали у 16% пацієнтів із пухлиною типової папілярної будови та у 60-67% хворих із фолікулярним або солідним варіантами папілярної карциноми; у певної кількості цих хворих дійсно був зниженим вміст вільного тироксину, який безпосередньо та переважно бере участь у регуляторних процесах за принципом зворотного зв'язку між центральними та периферичними ланками гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи. Тобто, хворі були у стані субклінічного гіпотиреозу [13]. Про зниження (в межах нормальних референтних значень) рівня тиреоїдних гормонів за наявності раку ЩЗ повідомляли і інші [15], але у більшості досліджень не встановлено асоціації між вмістом тиреоїдних гормонів і ризиком виникнення карцином ЩЗ [16]. Лише в одній праці є висновок про негативний зв'язок вмісту тироксину та трийодтироніну з ризиком виникнення раку ЩЗ [15]. Ще в одній виявлено зворотний зв'язок між вмістом трийодтироніну та ризиком раку ЩЗ лише у жінок репродуктивного віку (до 50 років). Останнє, як вважають, може вказувати на більшу чутливість жінок до модуляції рівня тиреоїдних гормонів на тлі дії естрогенів [3].

Висновок про зменшення кількості рецепторів до ТТГ на пухлинних клітинах також не знайшов свого підтвердження: на плазматичній мембрані трансформованих тиреоцитів експресія рецепторів ТТГ зберігається, більше того, у папілярній карциномі ЩЗ вона є вищою, ніж у нормальній тканині у 2-3,5 рази, а рівень мРНК рецепторів ТТГ у тканині фолікулярних неоплазій то вищий, що вищою є ймовірність злоякісності пухлини [2, 17]. Слід також зазначити, що синтез тиреоїдних гормонів і, отже, регуляція його ТТГ, більшою мірою відбувається в клітинах позапухлинної тканини, але співвідношення між інтенсивністю синтетичних процесів

у пухлинних клітинах і тиреоцитах позапухлинної тканини невідомо.

Зафіксовано суттєву різницю у вмісті ТТГ між пацієнтами з I/II і III/IV стадіями захворювання [1, 5, 11, 16, 18]. Деякі це заперечували [7] або відзначали лише в пацієнтів віком 45 і більше років [8]. Вищу концентрацію ТТГ відзначали також у пацієнтів із пухлинами, які метастазують до лімфатичних вузлів, порівняно з хворими, в яких метастазів не було виявлено [1, 5, 6, 8, 11, 20]. Зокрема, рівень ТТГ виявився вищим у крові пацієнтів із метастазами в лімфовузлах, локалізованих між грудниноключично-сосцевидним і груднино-під'язиковим м'язами, порівнянні з показником пацієнтів, які не мали метастазів у цій ділянці. Причому у таких хворих частіше реєстрували мультифокальний характер пухлинного росту в іпсилатеральній частині ЩЗ і кореляцію з метастазуванням у лімфовузлах IV рівня [19]. Крім того, у випадку підвищеного вмісту ТТГ відзначено більшу частоту екстратиреоїдної інвазії пухлинних клітин [6-8, 14]. Ці результати вказують на залучення ТТГ до прогресії пухлинного росту, що підтверджується даними пропорційно вищий рівень ТТГ, визначений перед операцією, в пацієнтів загресивнішим перебігом захворювання [6-8, 14, 21].

Останніми роками з'явилася ціла низка праць, результати яких доводять, що рівень ТТГ є самостійним чинником ризику виникнення злоякісних пухлин ЩЗ у пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ. Підтверджують ці висновки результати численних мета-аналізів. Наразі результати цих аналітичних досліджень є протилежними залежно від характеру досліджень, включених в аналіз – ретроспективні вони або проспективні. Так, аналіз результатів 28 досліджень (42 032 осіб, серед яких 5 786 хворих на рак ЩЗ) підтвердив позитивний зв'язок між підвищенням рівня ТТГ у сироватці крові хворих із вузлами в ЩЗ і збільшенням ризику виникнення раку [22]. Проте, як вважають, результати цього аналізу мають обмеження, оскільки всі дослідження, включені в аналіз, за характером були ретроспективними і лише два з них – проспективними [23]. Результати іншого мета-аналізу щодо рівня ТТГ і ризику виникнення раку ЩЗ (56 ретроспективних досліджень, 20 227 випадків раку та 50 003 випадки доброякісних вузлів) підтвердили висновки, що пацієнти з раком ЩЗ мають суттєво підвищений рівень ТТГ у крові. Асоціацію спостерігали в пацієнтів з різних етнічних популяцій, що, як вважають, свідчить про цінність визначення вмісту ТТГ як прогностичного чинника ризику виникнення раку ЩЗ у людей із різним генетичним тлом [5]. Причому відзначили, що зв'язок між показниками в невеликих і середніх за обсягом вибірках був сильнішим, ніж у дослідженнях із великим обсягом вибірки. За результатами ще одного мета-аналізу (19 ретроспективних досліджень, 47 297

осіб) зв'язку рівня ТТГ і ризику диференційованого раку ЩЗ встановили, що він залежить від гістологічного типу пухлини – папілярна вона або фолікулярна, хоча автори критично оцінюють результати та вказують на гетерогенність і недостатню кількість даних, що їх було включено в аналіз, що пов'язано з особливостями дизайну власного дослідження [24].

Навпаки, в проспективному дослідженні EPIC (520 000 здорових осіб віком від 35 до 69 років із 10 європейських країн; 357 випадків раку ЩЗ – 57 чоловіків і 300 жінок) встановлено негативний зв'язок між рівнем ТТГ і ризиком раку ЩЗ [25]. Оскільки в цьому дослідженні контрольну групу було складено з представників здорового населення, це також може бути певним обмеженням щодо висновків. У крові дітей і підлітків із виявленим раком ЩЗ, які постраждали від аварії на станції Фукусіма, вміст ТТГ також був нижчим порівняно з таким у здорових [26], алев іншому дослідженні порівняння результатів обстеження групи дітей із раком і групи дітей із доброякісними вузлами (ретроспективно) показало вищий вміст ТТГ у крові перших [5].

Цікавими є результати проспективного дослідження, в якому групи обстежених кількісно були порівняними за статевим складом (341 жінка, 400 чоловіків і стільки ж здорових осіб у контрольній групі). Автори аналізували вміст гормону за рік перед діагностуванням захворювання (використовували дані пухлинного реєстру та системи медичного нагляду Міністерства оборони США). Як у жінок, так і в чоловіків встановлено зворотний зв'язок між рівнем ТТГ (у межах норми) та ризиком виникнення диференційованих карцином ЩЗ. Водночасу жінок із меншим за нижчу межу референтних значень рівнем ТТГ (<0,3 мОд/л) перед маніфестацією хвороби ризик раку ЩЗ виявився значно вищим (ВР 3,74), у чоловіків він був вищим за рівня ТТГ понад верхню межу норми (>4,2 мОд/л, ВР 1,96) [3].

Отже, якщо розглядати ризик виникнення раку ЩЗ відносно здорових осіб, він є нижчим за підвищеного рівня ТТГ; якщо групою порівняння є пацієнти з доброякісними вузлами ЩЗ, ризик злоякісності їх зростає за вищого вмісту ТТГ у крові. Ретроспективні дослідження не дають змоги отримати інформацію, чи був рівень ТТГ підвищеним перед діагностуванням раку ЩЗ, чи це було наслідком лікування вузлової патології ЩЗ. Наразі вони можуть дати лише характеристику агресивності й тяжкості пухлинного процесу.

Вже відомо, що підвищений рівень ТТГ у сироватці крові за хронічного тиреоїдиту гіпотиреозу, який його супроводжує, може стимулювати проліферацію фолікулярного епітелію, провокуючи тим самим розвиток злоякісної пухлини [22]. Водночас за наявності супутнього тиреоїдиту характер

різниця у вмісті ТТГ у крові хворих із карциномами або доброякісними вузлами зберігався і був таким, як і серед пацієнтів без тиреоїдиту [14, 27]. У разі виключення з когорти хворих із високим рівнем антитиреоїдних антитіл вміст ТТГ був вищим за умов двобічної пухлини, інвазії її в капсулу залози або метастазування до лімфатичних вузлів [27]. Цікаво, що за умови виключення пацієнтів із високим титром антитіл такий предиктор ризику виникнення раку ЩЗ, як стать, втрачав свою значущість [14].

Хоча загалом вищий рівень ТТГ у крові хворих на рак ЩЗ порівняно з пацієнтами з доброякісними її новоутвореннями підтверджено в більшості сучасних досліджень [27-29], їх висновки не є однозначними щодо діагностичної точки (або межі розподілу) вмісту ТТГ, яка може бути критичною для твердження про підвищений ризик раку. Навіть середня концентрація ТТГ у крові пацієнтів цих двох груп суттєво різниться між дослідженнями. Так, одні автори повідомляють, що ці величини відповідно становлять (в мОд/л) 1,40 і 0,92; інші – 1,41 і 0,98; 1,50 і 1,01; 1,57 і 1,08; 1,7 і 1,4; 1,94 і 1,16; 1,95 і 1,62; 2,08 і 1,36; 2,24 і 1,89; 2,33 і 1,25; 3,23 і 1,64; 4,8 і 2,2; 5,5 і 1,4 [14, 20, 23, 27-30]. Величина вмісту ТТГ майже не залежить від використання різних сучасних методів дослідження [23], хоча цей момент може бути певною мірою важливим для порівняння результатів різних авторів (інколи для порівняння використовують метод співвідношення між середнім вмістом ТТГ у крові пацієнтів із раком та осіб контрольної групи [5]). Застосування останнього підходу показало, що різниця між даними літератури все ж залишається значною: величини співвідношення варіюють від 1,2 [20,29] до 3,9 [30].

Основною особливістю вказаних праць із вивчення зв'язку між вмістом ТТГ і ризиком виникнення раку ЩЗ є той факт, що роль модуляції рівня гормону в крові розглядають у межах референтних значень, коли підвищення вмісту ТТГ у діапазоні «норми» асоціюється зі зростанням частки пацієнтів із раком серед тих, хто має вузли в залозі. Скласти чітку картину наразі складно, адже дослідники аналізують різні діапазони вмісту ТТГ. Так, досліджуючи кількість випадків раку ЩЗ залежно від вмісту ТТГ у крові хворих, більшу частоту спостерігали в пацієнтів із вмістом ТТГ у верхній третині нормального діапазону. Бінарний логістичний регресійний аналіз показав, що у пацієнтів із рівнем ТТГ від 1,5 мОд/л до 4,0 мОд/л порівняно з тими, в яких вміст гормону був у межах 0,4-1,4 мОд/л, було значно вищим співвідношення шансів ризику злоякісності [31]. Автори наголошують, що ризик наявності злоякісних серед вузлів ЩЗ зростає паралельно з концентрацією ТТГ саме в межах референтних величин [31, 32]. Відносний ризик виникнення раку в хворих із вмістом ТТГ у крові від 0,63 мОд/л до 1,67 мОд/л становив 2,6,

а з рівнем гормону від 1,68 мОд/л до 4,00 мОд/л – 6,5 [15]. За іншими даними, ризик був вищим лише в групі хворих із рівнем ТТГ >4,5 мОд/л (ВР 6,54) порівняно з таким у пацієнтів із вмістом гормону від 0,5 мОд/л до 4,5 мОд/л (ВР 2,96) [9]. Найнижчий відсоток пухлин встановлено за концентрації ТТГ нижче від нижньої межі референтного діапазону (<0,4 мОд/л, 2,8%), а найбільший – у пацієнтів, у яких визнавали субклінічний гіпотиреоз із вмістом гормону 5,5 мОд/л (29,6%) [21]. Щодо нижчого діапазону схожі результати отримано в іншій праці (<0,4 мОд/л, 2,5%), тоді як на тлі вмісту ТТГ 1,6-3,45 мОд/л частка злоякісних пухлин склала лише 9,1% [16]. Натомість за дуже низького рівня ТТГ (0,06 мОд/л) ризик злоякісності вузлів був відносно високим (16%), а за вищого за 5,5 мОд/л він склав 52% [1]. Водночас показано, що в групах із рівнем ТТГ як <0,28 мОд/л, так і понад 4,25 мОд/л захворюваність на рак є однаково високою: 54,6% і 50,0%, відповідно, і це було відчутно більше, ніж у групі хворих із рівнем ТТГ у крові від 0,28 мОд/л до 1,44 мОд/л (16,1%) [32]. Ще частіше (65%) реєстрували рак за вмісту ТТГ понад 5,5 мОд/л [30].

Після поділу результатів визначення рівня ТТГ двома різними методами на квартилі (0,93-2,21 мОд/л або 0,95-2,81 мОд/л) спостерігали, що відсоток злоякісних новоутворень у кожній квартилі змінюється відповідно до рівня ТТГ: у першій квартилі – 14,3% або 23% (відповідно до метода визначення), а в останній – 48,3% або 64%. Якщо з аналізу було виключено дані пацієнтів із вищим за верхню межу референтних значень рівнем ТТГ, результати мали аналогічний характер [23]. Це співпадає з іншими даними: підвищений ризик раку, відзначений для пацієнтів із вмістом ТТГ із 4-ї квартилі (>2,4 мОд/л, 32%), у 2,4 раза був вищим порівняно з 1-ю квартиллю (19%) [20].

Поширеність злоякісних новоутворень ЩЗ серед пацієнтів із концентрацією ТТГ в сироватці крові, розділеною на квантилі (<0,4; 0,4-0,9; 1,0-1,7; 1,8-5,5 і понад 5,5 мОд/л), склала відповідно 2,8%, 3,7%, 8,3%, 12,3% і 29,7% [21]. Подібні результати отримано в іншому дослідженні, в якому дані хворих також розподілили на квантилі (<0,3; 0,3-1,0; 1,0-1,9; 1,9-4,8 і понад 4,8 мОд/л), – ризик становив 5,8%, 10,0%, 15,3%, 21,6% і 36,1% [14]. Аналіз даних вмісту ТТГ у крові дітей із раком ЩЗ, коли результати розподіляли на групи з середнім вмістом гормону 0,40; 1,00; 1,50; 1,80 і 2,80 мОд/л, показав, що поширеність раку збільшувалася паралельно збільшенню концентрації ТТГ: 0%, 4%, 16%, 32% і 52% [28].

Слід підкреслити важливість досліджень рівня ТТГ у хворих із мікрокарциномами ЩЗ, зважаючи на особливість підходів до вирішення проблеми про доцільність або обсяг хірургічного втручання. З од-

ного боку, певна частина мікрокарцином активно метастазують, а з іншого – у випадку їх діагностування часто перевагу надають спостереженню або комплексній щадній терапії. Так, досліджуючи у динаміці швидкість прогресії мікрокарцином, автори розділили пацієнтів на три групи залежно від рівня ТТГ: із найвищим, середнім і найнижчим вмістом гормону. За 26 місяців спостереження прогресію мікрокарцином відзначено у 28% випадків, причому ризик її за високого (від 1,22 мОд/л до 10,28 мОд/л) рівня ТТГ порівняно з таким за низького (<0,46 мОд/л) його вмісту був у 3,5 раза вищим. Ризик прогресії мікрокарцином у групах хворих із середнім (0,46 мОд/л до 5,08 мОд/л) і низьким рівнями ТТГ (<0,46 мОд/л) суттєво не різнився [33]. Хоча зв'язок між вмістом ТТГ у сироватці крові та папілярною мікрокарциномою ЩЗ виявлено ще у низці досліджень [1], його не підтверджено іншими [4, 33]. Так, у пацієнтів із мікрокарциномами ЩЗ поширеність останніх була однаковою у групах, розподілених за квантилями [23] або квантилями [14]. Мета-аналіз 9 досліджень, що охоплювали 6523 особи, показав, що результати деяких невеликих за кількістю пацієнтів досліджень можуть бути упередженими через гетерогенний контроль. Встановивши зв'язок між вищим рівнем ТТГ у сироватці крові та папілярною мікрокарциномою ЩЗ, автори зробили висновок на користь гіпотези про участь ТТГ у диференційованому тиреоїдному канцерогенезі, але водночас заперечили, що гормон безпосередньо залучений до його ініціації [18]. Вважають, що рівень ТТГ пов'язано лише з процесом прогресії мікрокарцином [4, 14, 33]. Наразі залишається незрозумілим, чи можна застосовувати визначення рівня ТТГ в алгоритмі діагностики або у вирішенні питання про характер лікування.

Це ж стосується й діагностичної цінності визначення вмісту ТТГ у крові хворих із фолікулярною карциномою ЩЗ, яка не може бути цитологічно ідентифікованою за результатами аналізу аспіратів. Поряд із зафіксованим фактом підвищеного рівня ТТГ у хворих із фолікулярною карциномою, результати порівняння його з вмістом гормону за інших пухлин є суперечливими. Так, за фолікулярної карциноми ЩЗ рівень ТТГ був вищим, ніж за папілярної (2,89 мОд/л і 2,24 мОд/л відповідно), а найвищий вміст ТТГ встановлено для пацієнтів із фолікулярною аденомою (4,42 мОд/л), а найнижчий – у крові хворих із колоїдним зобом (1,89 мОд/л) [29]. Навпаки, високий вміст ТТГ зафіксовано лише у хворих із папілярною, але не фолікулярною карциномою [5, 11]. Причини виявленої різниці у вмісті ТТГ за зазначених пухлин невідомі, наразі її можна пояснити різним патогенезом канцерогенних процесів, що призводять до виникнення цих пухлин. Такий висновок ілюструється даними про нижчий ризик виникнення фолікулярних карцином

ЩЗ порівняно з папілярними за умов підвищеного вмісту ТТГ у крові хворих [24]. Виявлена гендерна різниця зв'язку між рівнем ТТГ і пухлинами ЩЗ спостерігалася лише у випадках папілярної, але не фолікулярної карциноми [3]. Незважаючи на те, що рівень ТТГ навряд чи є єдиним чинником у розвитку фолікулярної карциноми ЩЗ, деякі автори досить категорично рекомендували використовувати його вимірювання (в поєднанні з іншими детермінантами стратифікації ризику) навіть для визначення тактики лікування [34]. Водночас сьогодні вказують лише на необхідність ширших досліджень цієї проблеми [5, 24].

Відзначено також неоднаковий зв'язок вмісту ТТГ із ризиком виникнення різних підтипів папілярної карциноми. Зменшення рівня гормону асоціюється зі зростанням ризику фолікулярного варіанта папілярної карциноми ЩЗ (нагадаємо, що у хворих із папілярною карциномою фолікулярної будови рівень ТТГ за деякими даними підвищено [13]), тоді як вищий вміст ТТГ пов'язано зі зниженням ризику пухлин класичної папілярної будови та папілярних мікрокарцином [3]. Такі асоціації, на думку авторів, підтверджують гіпотезу, що фолікулярний варіант папілярної карциноми та папілярні мікрокарциноми є об'єктами з різними етіологічними профілями [3, 35].

Як вказано вище, дослідники досі не дійшли консенсусу щодо критерію, за яким можливо було б визначити підозру щодо злоякісності вузлів ЩЗ. Критична точка ризику, за даними одних авторів, становить 0,9 мОд/л [21]; інші вважають, що ризик малігнізації вузлів збільшується за концентрації ТТГ 2,26 мОд/л [23] або 2,4 мОд/л [20], або 4,5 мОд/л [9]. Для ризику прогресії мікрокарцином вміст гормону визначено як 2,5 мОд/л [33]; такий же рівень, як вважають, є незалежним предиктором метастазування папілярної карциноми до центральних лімфатичних вузлів [36]. Для дітей із вузлами ЩЗ цю точку визначено як 2,8 мОд/л. Перевищення вмісту гормону понад цю межу, на думку авторів, може служити приводом для призначення педіатричним пацієнтам ТАПБ [28]. Важливими, на наш погляд, є висновки про референтні межі вмісту ТТГ у здорових осіб. Якщо результати всіх досліджень свідчать, що нижня точка «норми» знаходиться в інтервалі 0,2-0,4 мОд/л, то верхня межа (4,0-5,0 мОд/л) викликала найбільші дискусії. Застосування як моделі розподілу за Гаусом показало, що верхні значення нормального рівня ТТГ складають 2,5-3,0 мОд/л [37], що відповідає результатам дослідження SHIP, в якому верхня межа для вмісту ТТГ у середньому склала 2,2 мОд/л [38]. Чи не дивно, що ці величини є близькими до «критичних» точок, що можуть (як постулюють) прогнозувати ризик виникнення злоякісних пухлин у пацієнтів із вузловим зобом?

Незважаючи на значну увагу до питання, чи є ТТГ важливим чинником ініціації або прогресії раку, відповідь на нього залишається все ще відкритою. Ще на початку досліджень було висловлено аргументи проти його участі в ініціації пухлини: відсутність мутацій рецепторів ТТГ, а також той факт, що карциноми ЩЗ виникають і в пацієнтів, які приймають (для лікування інших захворювань) екзогенні тиреоїдні гормони, що пригнічують секрецію ТТГ і зменшують його вміст у крові. Натомість у мишей з активним геном BRAFV600E одночасно з розвитком інвазивної папілярної карциноми ЩЗ спостерігали суттєве підвищення рівня ТТГ на тлі глибокого гіпотиреозу, а після нокауту рецепторів ТТГ – різке гальмування утворення пухлини [39]. Подібні результати отриманої в дослідженнях із використанням мишей ThrbPV/PV: наявність мутантного рецептора ТТГ порушує сигнальний шлях ТТГ-рецептор, підвищує рівень ТТГ у крові та провокує швидкий розвиток метастатичного раку [40].

Водночас встановлено, що ТТГ справляє лише незначний вплив на проліферацію клітин папілярних карцином, а також проліферацію пухлинних клітин лінії КАТ-5, яким властива висока експресія рецепторів ТТГ. Крім того, величину експресії рецепторів ТТГ не пов'язано з категорією Т папілярних карцином (або з реальним їх розміром [20]), вона не впливає на поглинання йоду клітинами ЩЗ, проте надекспресія рецепторів супроводжується низьким рівнем віддаленого метастазування у пацієнтів із папілярними карциномами ЩЗ, а також сприяє апоптозу пухлинних клітин [2]. Ці дані співзвучні результатам, отриманим на моделі метастатичних фолікулярних пухлинних клітин ЩЗ, стабільно трансфікованих до ДНК рецепторів ТТГ людини. Їх ріст, здатність до інвазії та адгезії порівнювали з характеристиками пухлинних клітин дикого типу, позбавлених рецепторів до ТТГ і ріст яких не залежить від гормону, проте вони містять тиреоглобулін і мають функції, притаманні тиреоцитам ЩЗ. Ріст та інвазивні властивості всіх трансфікованих клітин були значно пригніченими, що підкреслює важливу роль рецептора ТТГ як основного регулятора росту ЩЗ [41].

Отже, стимуляція сигнального шляху ТТГ-рецептор майже не змінює проліферації клітин раку ЩЗ, проте з'ясовано, що вона є рушійною силою у р53-залежному онкогенному старінні клітин [42]. Цей механізм виникає у передракових формах уражень, спрямований на гальмування прогресії доброякісної трансформації клітин у злоякісні, підвищення апоптозута майже ніколи не спостерігається в клітинах злоякісних пухлин. Мутації гена BRAFV600E викликають надмірну експресію рецептора ТТГ [2]. Водночас відбувається арешт клітинного циклу тиреоцитів, що призводить до онкогенного старіння

клітин за механізмом зворотного зв'язку. Підвищення рівня ТТГ у відповідь на гіпотиреоз може спричинити подолання онкогенного старіння клітин вузлів ЩЗ, наслідком чого є перехід до злоякісної їх трансформації [43]. Постулюють один із можливих механізмів цього процесу, а саме: активація сигнального шляху ТТГ-рецептор викликає збільшення активності DUSP6 (фосфатаза-6 із подвійною специфічністю, яка широко експресується у клітинах папілярної карциноми ЩЗ), що призводить до активації ERK1/2, підвищеного синтезу онкогенних білків, зокрема с-Мус, посилення проліферації та гальмування апоптозу [43, 44]. Отже, роль DUSP6 розглядають у тиреоїдному канцерогенезі (а також у патогенезі гліобластоми, раку молочної залози, гострого мієлоїдного лейкозу) як пропухлинну, хоча у деяких інших пухлинах (рак підшлункової залози, рак стравоходу, плоскоклітинний рак носоглотки) фермент виконує роль пухлинного супресора [44]. Ці результати підсилюють формування висновків, що ТТГ сам по собі не є онкогенним чинником, але підвищена його концентрація, ймовірно, може сприяти усуненню онкогенного старіння клітин вузлів ЩЗ і початку їх злоякісної трансформації, а також значною мірою впливати на прогресію вже існуючої пухлини. Слід проте зазначити, що поряд із цим механізмом можливий все ж і вплив ТТГ на проліферацію пухлинних клітин.

Також складно пояснити факт, що між рівнем ТТГ і ризиком виникнення раку ЩЗ існує негативний зв'язок (знайдено в проспективних дослідженнях). Зазначають, що в геномі людини є 5 варіантів нуклеотидів (rs965513 [A] на 9q22.23, rs944289 [T] і rs116909374 [T] на 14q13.3, rs966423 [C] на 2q35 і rs2439302 [G] на 8p12), пов'язаних як із підвищеним ризиком раку ЩЗ, так і з низьким рівнем ТТГ [45]. Ці варіанти можуть належати генам FOXE 1, NKX2-1, DIRC 3iNRG1. Ген FOXE 1 регулює транскрипцію генів тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази та разом із геном NKX2-1 відіграє важливу роль у клітинній диференціації, а також у регуляції функції ЩЗ. Хоча функцію гена DIRC 3остаточно не з'ясовано, вважають, що він є онкосупресором, а ген NRG1 кодує сигнальний білок, який опосередковує адгезію клітин і бере участь у регуляції росту та розвитку ЩЗ. Можливо, що для осіб-носіїв цих 5 варіантів характерною є нижча концентрація ТТГ. Як наслідок: знижений рівень ТТГ може призвести до меншої диференціації тиреоїдного епітелію, що спричинить більшу схильність до злоякісної трансформації тиреоцитів [45].

Незважаючи на значний інтерес дослідників і практичних лікарів до ролі ТТГ у виникненні або прогресії диференційованих форм раку ЩЗ, діагностичну точність серологічного визначення ТТГ як біохімічного предиктора злоякісності ще не вста-

новлено, і вимірювання цього маркера ще не включено до клінічних протоколів. Думки авторів розходяться. Певна частина дослідників, ґрунтуючись на результатах логістичного регресійного аналізу, вважають, що оскільки рівень ТТГ є єдиним (із досліджених) чинником ризику злоякісності вузлів ЩЗ, його визначення може бути корисним для прогнозування ймовірності наявності карциноми та вирішення питання про характер оперативного втручання в пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ [22, 28-32]. Інші зазначають, що хоча підвищений рівень ТТГ є чинником ризику злоякісності в пацієнтів із вузлами ЩЗ, лише його незалежно від інших (родинний анамнез, стать, молодший вік, наявність мікрокальцифікатів, поодиноких вузликів або анти-тиреоїдних антитіл у крові) не слід використовувати для прийняття діагностичних рішень [23]. Більше того, оцінюючи можливе практичне значення змін рівня ТТГ, дослідники дійшли висновку про залежність точності та специфічності граничних (діагностичних) значень від діапазону величин вмісту ТТГ, які вивчалися. Зазначають, що загальна точність діагностики є поганою, що робить тест на вміст ТТГ у крові недостатнім для підтвердження наявності у залозі злоякісного новоутворення [5]. Водночас він може бути корисним і доповнювати результати інших видів передопераційної діагностики та навіть відігравати ключову роль в оптимізації рішень про хірургічні втручання у разі підозри на злоякісність вузлів за результатами дослідження аспіратів із метою мінімізації виконання необґрунтованих інвазивних процедур [1, 5, 9, 12, 23], нажто в педіатрії [28]. Отже, проблема про включення вмісту ТТГ у крові до чинників стратифікації ризику раку ЩЗ і ролі гормону в прогресії пухлинного росту залишається актуальною та відкритою для подальших досліджень. Не з'ясованим остаточно також є вплив інших патологічних змін у ЩЗ, які супроводжують карциному, на рівень ТТГ.

Метою даного ретроспективного дослідження був аналіз вмісту ТТГ у сироватці крові хворих різної статі з диференційованими карциномами ЩЗ залежно від агресивності пухлин і наявності деяких патологічних змін у позапухлинній тканині, які можуть впливати на характеристики біологічної поведінки власне пухлин.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Ретроспективне дослідження проведено на когорті хворих, які з приводу пухлини перенесли операцію на ЩЗ у хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» 2000-2015 роками. Відібрано інформацію з історій хвороб виключно тих пацієнтів, для яких у висновку патогістологічного дослідження

було наведено характеристику позапухлинної тканини. Реєстрували випадки, коли в позапухлинній тканині патолог відзначав або відсутність мікроскопічних ознак патології, або наявність ознак одного з її варіантів (дифузний колоїдний зоб, аутоімунний тиреоїдит, поодинокий доброякісний вузол, аденома, виражений гіперпластичний процес). До уваги не брали випадки одночасної присутності декількох варіантів патоморфологічних змін. Когорта склала 683 особи. Крім того, проаналізовано дані хворих із вузловим евтиреоїдним зобом (315 осіб, група порівняння).

Вміст ТТГ у сироватці крові визначали в лабораторії Інституту в ході обстеження хворих перед оперативним втручанням, використовуючи комерційні набори IRMA KIT (Immunotech a.s., Франція/Чехія). Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію t Стьюдента та непараметричного рангового коефіцієнта кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вміст ТТГ у сироватці крові пацієнтів із диференційованими карциномами був вищим (на 64-74%) за такий у хворих із вузловим зобом (табл. 1), що цілком співпадає з висновками більшості дослідників (див. вище). Серед пацієнтів когорти помірно вищий за верхню межу референтних значень рівень ТТГ зафіксовано лише в 9 осіб із папілярною карциномою (1,4%) та в одного обстеженого з фолікулярною (2,4%). Вміст гормону в усіх інших хворих на рак ЩЗ, як і в хворих із вузловим зобом, вкладався в межі нормальних значень.

Концентрація ТТГ не різнилася між групами хворих із папілярною або фолікулярною карциномою, а також між пацієнтами різної статі (табл. 1). Подібно іншим дослідникам, ми встановили, що вміст ТТГ у крові хворих із папілярною карциномою III-IV стадії хвороби перевищує такий у хворих з I-II стадією; наразі в даному дослідженні цю різницю виявлено лише для жінок. Більше того, вищий рівень ТТГ у крові хворих жінок із III-IV стадією хвороби мав місце лише у пацієнок віком 45 років і більше, що співпадає з даними D. McLeod та ін., які встановили це для загальної групи хворих без розподілу їх за статтю [8]. Вміст гормону в крові хворих із фолікулярною карциномою не залежав від тяжкості захворювання, але вірогідні висновки з цієї проблеми можна зробити лише за результатами подальшого дослідження когорти, що міститимуть більшу кількість хворих.

Проведений кореляційний аналіз засвідчив відсутність зв'язку між вмістом ТТГ і розміром пухлини: для папілярної карциноми коефіцієнт кореляції склав +0,102, для фолікулярної – +0,053. Частина

дослідників також відзначали, що розмір пухлини не корелює з рівнем ТТГ [5-9].

Результати аналізу даних щодо вмісту ТТГ у крові хворих із папілярними карциномами ЩЗ залежно від їх агресивності підтвердили отримані з урахуванням такого комплексного показника, як стадія захворювання (табл. 2). Водночас після диференціювання за характеристиками агресивності пухлини встановлено, що суттєвіше вміст гормону підвищувався в жінок із пухлинами, які розповсюджуються по залозі й одночасно інвазують в прилеглі тканини. Більшу частоту екстратиреоїдної інвазії пухлинних клітин на тлі підвищеного вмісту ТТГ спостерігали й інші дослідники [6-8, 14]. Найвищий рівень гормону зафіксовано у випадках поєднання наявності метастазів у лімфовузлах з інтра- та екстратиреоїдною інвазією, хоча у пацієнтів із метастазуючими пухлинами (але без інвазійних характеристик) вміст ТТГ залишався на підвищеному рівні, визначеному для всієї когорти хворих жінок із папілярними карциномами (табл. 2). У хворих чоловіків із папілярною карциномою підвищений рівень ТТГ не зазнавав суттєвих модуляцій залежно від метастатичних та/або інвазійних властивостей пухлини. Отже, можна приєднатися до висновків, що естрогени залучено до впливу ТТГ на механізми, які обумовлюють його роль у прогресії пухлинного росту [3].

Присутність будь-якої пухлини викликає біохімічні та морфологічні зміни в тканині, що її оточує, навіть за відсутності в останній жодної пухлинної клітини. Водночас такі зміни можуть у свою чергу впливати як на швидкість росту та агресивність злоякісного новоутворення, так і на стан гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи. Клітини диференційованих пухлин ЩЗ здатні до синтезу тиреоїдних гормонів, проте співвідношення між інтенсивністю синтетичних процесів у пухлинних клітинах і тиреоцитах позапухлинної тканини невідомо.

Аналіз вмісту ТТГ у сироватці крові пацієнтів із папілярними карциномами залежно від наявності в позапухлинній тканині деяких патоморфологічних змін показав, що рівень гормону в крові жінок порівняно з пацієнтками, в позапухлинній тканині залози яких не виявлено патоморфологічних змін, є вищим за наявності вираженого гіперпластичного процесу, а також за хронічного тиреоїдиту (табл. 3). Натомість вміст ТТГ за папілярної карциноми на тлі дифузного колоїдного зобане відрізнявся від рівня гормону в пацієнткогрупи порівняння. Супутні доброякісний вузол або фолікулярна аденома не справили впливу на підвищений рівень ТТГ у сироватці крові жінок із папілярною карциномою (табл. 3).

У чоловіків також спостерігався вищий рівень ТТГ за наявності в позапухлинній тканині хронічного тиреоїдиту, але не відрізнявся від показника хворих

групи порівняння у випадках наявності поодинокого доброякісного вузла або дифузного колоїдного зоба. Концентрація ТТГ у сироватці крові чоловіків із папілярними карциномами була суттєво нижчою, ніж у жінок із супутнім дифузним колоїдним зобом або гіперплазією тиреоїдного епітелію (табл. 3).

Раніше для іншої за характеристиками когорти хворих ми також встановили, що в крові пацієнтів з асоційованими тиреоїдитом і папілярною карциномою вміст ТТГ був вірогідно вищим за такий у хворих лише зі злоякісною пухлиною (наявність інших патоморфологічних змін у позапухлинній тканині в цих дослідженнях не враховували), й обговорили можливі механізми, що обумовлюють цей феномен [46]. Вищий рівень гормону за наявності у позапухлинній тканині хронічного тиреоїдиту є характерним як для жінок, так і для чоловіків і відповідає висновкам інших авторів.

Водночас за вираженої проліферації тиреоцитів позапухлинної тканини вміст ТТГ у сироватці крові був вищим лише в жінок. Відомо, що естрогени посилюють проліферацію тиреоцитів, хоча точний механізм цих проліферативних порушень залишається наразі невизначеним. Отже, ефект ТТГ на проліферацію тиреоцитів у тканині ЩЗ може бути потенційований дією естрогенів.

Цікавим є той факт, що у випадку папілярної карциноми, яку діагностували на тлі дифузного колоїдного зоба, рівень ТТГ як у жінок, так і чоловіків не відрізнявся від такого в хворих із вузловим зобом. За результатами порівняння вмісту гормону в крові хворих із різною патологією ЩЗ найнижчий встановлений саме за колоїдного зобу [29]. Загальновідомо, що однією з найпоширеніших причин виникнення дифузного зоба є дефіцит йоду, який викликає компенсаторне збільшення залози внаслідок стимуляції її ТТГ або за рахунок посиленої проліферації тиреоцитів (аденоматозний зоб), або за рахунок накопичення у фолікулах тиреоглобуліну (колоїдний зоб). Механізм, що призводить до останнього за низького вмісту йоду, остаточно не з'ясовано. У свою чергу, постулюють, що за певних умов вміст тиреоглобуліну в фолікулах може перебивати ефект ТТГ. Тиреоглобулін гальмує експресію тиреоїдної пероксидази, Na^+/I^- симпортера, рецептора ТТГ і власне тиреоглобуліну за рахунок супресії низки тиреоїд-специфічних транскрипційних чинників, тобто діє як авторегулятор у ланцюгу зворотного зв'язку [47]. З обережністю можна припустити, що за наявності карциноми та дифузного колоїдного зоба надлишок тиреоглобуліну буде впливати не лише на експресію рецепторів ТТГ, але й на його секрецію. У літературі відсутня інформація, яка б підтвердила або спростувала це припущення, тому необхідними є подальші дослідження цього питання.

Таблиця 1

Рівень тиреотропного гормону в сироватці крові пацієнтів різної статі з вузловим зобом, а також із папілярною або фолікулярною карциномами щитоподібної залози залежно від стадії захворювання (M±m, мОД/л)

Групи, що аналізуються	n	ТТГ	Жінки		Чоловіки	
			n	ТТГ	n	ТТГ
Вузловий зоб	315	1,31±0,04	261	1,33±0,05	54	1,29±0,07
Папілярна карцинома, у т.ч.:	641	1,93±0,03*	521	1,94±0,04*	120	1,88±0,08*
I/II стадія	549	1,88±0,03	449	1,88±0,04	100	1,88±0,09
III/IV стадія	92	2,22±0,14**	72	2,35±0,19**	20	1,88±0,12
I/II стадія, вік <45 років	341	1,93±0,04	277	1,96±0,05	64	1,83±0,12
III/IV стадія, вік <45 років	12	2,07±0,23	12	2,07±0,23	—	—
I/II стадія, вік ≥45 років	192	1,78±0,05	161	1,74±0,05	31	1,98±0,16
III/IV стадія, вік ≥45 років	96	2,25±0,15**	71	2,36±0,20**	25	1,88±0,12
Фолікулярна карцинома, у т.ч.:	42	1,83±0,17*	34	1,80±0,20*	8	1,99±0,16*
I/II стадія	34	1,89±0,20	29	1,88±0,23	5	1,92±0,18
III/IV стадія	8	1,80±0,25	5	1,62±0,33	3	2,18±0,32

Примітка: * – вірогідна різниця з показником групи «вузловий зоб»;

** – вірогідна різниця з показником групи «I/II стадія» ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Рівень тиреоїдного гормону в крові пацієнтів із папілярною карциномою щитоподібної залози залежно від характеристик пухлини (M±m, мОД/л)

Групи пацієнтів із карциномами	n	ТТГ	Жінки		Чоловіки	
			n	ТТГ	n	ТТГ
Без ознак агресивної поведінки	233	1,74±0,05	195	1,72±0,05	38	1,86±0,11
З ознаками агресивної поведінки, у т.ч.:	408	2,04±0,05*	326	2,07±0,06*	82	1,91±0,10
з інтратиреоїдною інвазією	158	1,78±0,05	134	1,78±0,05	24	1,79±0,20
з інтра- та екстратиреоїдною інвазією	36	2,18±0,19*	30	2,18±0,22*	6	2,16±0,26
з метастазами (N 1a, 1b, ab)	43	1,82±0,12	28	1,88±0,18	15	1,71±0,07
з метастазами та інтратиреоїдною інвазією	109	2,08±0,09*	87	2,05±0,09*	22	2,19±0,31
з метастазами та інтра- й екстратиреоїдною інвазією	62	2,71±0,23*,**	47	2,98±0,29*,**,**	15	1,86±0,17**,#

Примітка: * – вірогідна різниця з показником групи «без ознак агресивної поведінки»; ** – вірогідна різниця з показником групи «з метастазами та інтратиреоїдною інвазією»; *** – вірогідна різниця з показником групи «з інтра- та екстратиреоїдною інвазією»; # – вірогідна різниця з показником жінок цієї групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3.

Рівень тиреоїдного гормону в крові пацієнтів із папілярною карциномою щитоподібної залози залежно від гістологічних характеристик позапухлинної тканини (M±m, мОД/л)

Позапухлинна тканина	n	ТТГ	Жінки		Чоловіки	
			n	ТТГ	n	ТТГ
Без особливостей	222	1,79±0,05	171	1,77±0,06	51	1,82±0,11
З дифузним колоїдним зобом	56	1,39±0,11*	44	1,46±0,13*	12	1,04±0,14*,**
З поодиноким доброякісним вузлом	52	1,59±0,12	42	1,64±0,15	10	1,42±0,09*
З аденомою	22	1,85±0,18	16	1,82±0,22	6	1,93±0,15
З гіперплазією тиреоїдного епітелію	41	2,10±0,15*	30	2,33±0,19*	11	1,72±0,22**
З хронічним тиреоїдитом	248	2,41±0,12*	218	2,39±0,12*	30	2,52±0,30*

Примітка: * – вірогідна різниця з показником групи «без особливостей»; ** – вірогідна різниця з показником жінок цієї групи ($p < 0,05$).

ВИСНОВОК

Підсумовуючи зазначимо, що, дійсно, у крові хворих із вузловими утвореннями ЩЗ вищий (але в межах «норми») рівень ТТГ супроводжує саме зло-

якісні пухлини, надто в жінок і у випадках інвазійних папілярних карцином. Водночас на модуляцію вмісту ТТГ у крові хворих можуть впливати ті патологічні зміни в позапухлинній тканині, які супроводжують карциному ЩЗ, принаймі папілярну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Haymart M., Repplinger D., Levenson G., Elson D., Sippel R., Jaume J., Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. 93(3). P. 809-814. doi: 10.1210/jc.2007-2215.
- Liu T., Su X., Qiu W., Chen W., Men Q., Zou L., Li Z., Fu X., Yang A. Thyroid-stimulating hormone receptor affects metastasis and prognosis in papillary thyroid carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016. 20(17). P. 3582-3591. PMID: 27649658.
- Huang H., Rusiecki J., Zhao N., Chen Y., Ma S., Yu H., Ward M., Udelsman R., Zhang Y. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and risk of papillary thyroid cancer: A nested case-control study. *Biomarkers Prev.* 2017. 26(8). P. 1209-1218. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0845.
- Jiao J., Zhou Y. Relationship between serum thyroxin-stimulating hormone and papillary thyroid micrcarcinoma in nodular thyroid disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017. 95(12). P. 908-911. PMID: 26081052.
- Zheng J., Li C., Lu W., Wang C., Ai Z. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. *Oncotarget.* 2016. 7(23). P. 34918-34929. doi: 10.18632/oncotarget.9201.
- Haymart M., Glinberg S., Liu J., Sippel R., Jaume J., Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clinical Endocrinology.* 2009. 71(3). P. 434-439. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03489.x.
- Kim S., Lee B., Lee J., Song S., Kim B., Son S., Kim I., Kim Y., Kang Y. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience. *Endocrine.* 2011. 39(3). P. 259-265. doi: 10.1007/s12020-010-9430-5.
- McLeod D., Cooper D., Ladenson P., Ain K., Brierley J., Fein H., Haugen B., Jonklaas J., Magner J., Ross D., Skarulis M., Steward D., Maxon H., Sherman S. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid.* 2014. 24(1). P. 35-42. doi: 10.1089/thy.2013.0062.
- Al Dawish M., Alwin R., Thabet M., Braham R. Thyroid nodule management: thyroid-stimulating hormone, ultrasound, and cytological classification system for predicting malignancy. *Cancer Inform.* 2018. 17. 1176935118765132. doi: 10.1177/1176935118765132.
- Yazici P., Mihmanli M., Bozkurt E., Ozturk F., Uludag M. Which is the best predictor of thyroid cancer: thyrotropin, thyroglobulin or their ratio? *Hormones (Athens).* 2016. 15(2). P. 256-263. doi: 10.14310/horm.2002.1677.
- Комісаренко І.В., Славнов В.Н., Рибаків С.Й., Марков В.Н., Коваленко А.Є., Ковпан Н.А., Лисенко О.Г., Кваченюк А.М., Гуда Б.Б. Радіоімунологічний аналіз у визначенні функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на рак щитоподібної залози. *УРЖ.* 1997. 5(1). С. 22-24.
- Барсуков В., Чеснокова Н., Зяблов Е., Селезнева Т. Рак щитовидной железы: патофизиологические и клинические аспекты. *Академия Естествознания.* 2012. 114 с.
- Гриневич Ю., Лобода В., Бендюг Г., Югрінова Л., Процик В., Тимошенко А. Взаємозв'язок між цитологічними особливостями раку щитовидної залози та ендокринною функцією тимуса і гіпофізарно-тиреоїдної системи організму. *Патологія.* 2008. (2). С. 52.
- Shi L., Li Y., Guan H., Li C., Shi L., Shan Z., Teng W. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1870 Chinese patients with thyroid nodules. *Endocrin J.* 2012. 59(11). P. 973-980. PMID: 22785429.
- Gul K., Ozdemir D., Dirikoc A., Oguz A., Tuzun D., Baser H., Ersoy R., Cakir B. Are endogenously lower serum thyroid hormones new predictors for thyroid malignancy in addition to higher serum thyrotropin? *Endocrine.* 2010. 37(2). P. 253-260. doi: 10.1007/s12020-010-9316-6.
- Fiore E., Rago T., Provenzale M., Scutari M., Ugolini C., Basolo F., Di Coscio G., Berti P., Grasso L., Elisei R., Pinchera A., Vitti P. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid

- cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer*. 2009. 16(4). P. 1251-1260. doi: 10.1677/ERC-09-0036.
17. Milas M., Shin J., Gupta M., Novosel T, Nasr C, Brainard J, Mitchell J, Berber E, Siperstein A. Circulating thyrotropin receptor mRNA as a novel marker of thyroid cancer: clinical applications learned from 1758 samples. *Ann Surg*. 2010. 252(4). P. 643-651. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f5ba51.
 18. Shi R., Liao T., Qu N., Liang F., Chen J., Ji Q. The usefulness of preoperative thyroid-stimulating hormone for predicting differentiated thyroid microcarcinoma. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2016. 154(2). P. 256-262. doi: 10.1177/0194599815618388.
 19. Sun G., Qu N., Hu J., Shi R., Zhang T., Wen D., Wang Y., Wang Y., Zhu Y., Ji Q. Risk for metastasis of lymph node between sternocleidomastoid and sternohyoid muscle in papillary thyroid cancer. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017. 52(4). P. 253-258. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.04.003.
 20. Danilovic D., Ferraz-de-Souza B., Fabri A., Santana N., Kulcsar M., Cernea C., Marui S., Hoff A. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as risk factors or prognostic markers in thyroid carcinoma. *PLOS ONE*. 2016. 11(10). P. e0164550. doi: 10.1371/journal.pone.0164550.
 21. Boelaert K., Horacek J., Holder R., Watkinson J., Sheppard M., Franklyn J. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. 91(11). P. 4295-4301. doi: 10.1210/jc.2006-0527.
 22. McLeod D., Watters K., Carpenter A., Ladenson P., Cooper D., Ding E. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. 97(8). P. 2682-2692. doi: 10.1210/jc.2012-1083.
 23. Golbert L., Patrôcia de Cristo A., Faccin C., Farenzena M., Folgierini H., Graudenz M., Maia A. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLOS ONE*. 2017. 12(11). P. e0188123. doi: 10.1371/journal.pone.0188123.
 24. Hu N., Li Z., Liu J., Zhang Z., Wang L. An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. *Oncotarget*. 2016. 7(30). P. 47750-47759. doi: 10.18632/oncotarget.10282.
 25. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C., Tsilidis K., Østergaard J., Overvad K., Tjønneland A., Halkjaer J., Boutron-Ruault M., Clavel-Chapelon F., Dossus L., Kaaks R., Lukanova A., Boeing H., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Palli D., Agnoli C., Tumino R., Vineis P., Panico S., Bueno-de-Mesquita H., Peeters P., Weiderpass E., Lund E., Quirós J., Agudo A., Molina E., Larrañaga N., Navarro C., Ardanaz E., Manjer J., Almquist M., Sandström M., Hennings J., Khaw K., Schmidt J., Travis R., Byrnes G., Scalbert A., Romieu I., Gunter M., Riboli E., Franceschi S. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst*. 2014. 106(6). P. dju097. doi: 10.1093/jnci/dju097.
 26. Suzuki S., Nakamura I., Suzuki S., Ohkouchi C., Mizunuma H., Midorikawa S. Inappropriate suppression of thyrotropin concentrations in young patients with thyroid nodules including thyroid cancer: The Fukushima health management survey. *Thyroid*. 2016. 26(5). P. 717-725. doi: 10.1089/thy.2015.0499.
 27. Tam A., Ozdemir D., Aydın C., Bestepe N., Ulusoy S., Sungu N., Ersoy R., Cakir B. Association between preoperative thyrotrophin and clinicopathological and aggressive features of papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2018. 59(3). P. 565-572. doi: 10.1007/s12020-018-1523-6.
 28. Mussa A., Salerno M., Bona G., Wasniewska M., Segni M., Cassio A., Vigone M., Gastaldi R., Iughetti L., Santanera A., Capalbo D., Matarazzo P., De Luca F., Weber G., Corrias A. Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules. *J Pediatr*. 2013. 163(5). P. 1465-1470. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.003.
 29. Mondal H., Sen S., Sasmal S., Ghosal P., Mukhopadhyay S., Mukhopadhyay M. Clinicopathological correlation of serum TSH in patients with thyroid nodule. *J Indian Med Assoc*. 2011. 109(5). P. 330. PMID: 22187768.
 30. Jin J., Machekano R., McHenry C. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg*. 2010. 199(3). P. 294-297. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.028.
 31. Polyzos S., Kita M., Efstathiadou Z., Poulakos P., Slavakis A., Sofianou D., Flaris N., Leontsini M., Kourtis A., Avramidis A. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res and Clin Oncol*. 2008. 134(9). P. 953-960. doi: 10.1007/s00432-008-0373-7.
 32. Li J-Z., Jin Y., Liu X., Zhang L. Association between the serum TSH concentration and thyroid cancer incidence. *Chin j oncol*. 2011. 33(4). P. 921-924. doi: 10.1677/ERC-09-0150.
 33. Kim H., Jang H., Ahn H., Ahn S., Park S., Oh Y., Hahn S., Shin J., Kim J., Kim J., Chung J., Kim T., Kim S. High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. 103(2). P. 446-451. doi: 10.1210/jc.2017-01775.

34. Kuru B., Gulcelik N., Gulcelik M., Dincer H. Predictive index for carcinoma of thyroid nodules and its integration with fine-needle aspiration cytology. *Head and Neck*. 2009. 31(7). P. 856-866. doi: 10.1002/hed.21049.
35. Yu X., Schneider D., Levenson G., Chen H., Sippel R. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid*. 2013. 23(10). P. 1263-1268. doi: 10.1089/thy.2012.0453.
36. Gao Y., Qu N., Zhang L., Chen J., Ji Q. Preoperative ultrasonography and serum thyroid-stimulating hormone on predicting central lymph node metastasis in thyroid nodules as or suspicious for papillary thyroid microcarcinoma. *Tumour Biol*. 2016. 37(6). P. 7453-7459. doi: 10.1007/s13277-015-4535-3.
37. Brabant G., Maenhaut C., Kohrle J., Scheumann G., Dralle H., Hoang-Vu C., Hesch R., von zur Mühlen A., Vassart G., Dumont J. Human thyrotropin receptor gene: expression in thyroid tumors and correlation to markers of thyroid differentiation and dedifferentiation. *Mol Cell Endocrin*. 2018. 462(1). P. R 7-R 12. PMID: 1761161.
38. Völzke H., Alte D., Kohlmann T., Lüdemann J., Nauck M., John U., Meng W. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2005. 15(3). P. 279-285. doi: 10.1089/thy.2005.15.279.
39. Franco A., Malaguarnera R., Refetoff S., Liao X., Lundsmith E., Kimura S., Pritchard C., Marais R., Davies T., Weinstein L., Chen M., Rosen N., Ghossein R., Knauf J., Fagin J. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *PNAS*. 2011. 108(4). P. 1615-1620. doi: 10.1073/pnas.1015557108.
40. Suzuki H., Willingham M., Cheng S. Mice with a mutation in the thyroid hormone receptor beta gene spontaneously develop thyroid carcinoma: a mouse model of thyroid carcinogenesis. *Thyroid*. 2002. 12(11). P. 963-969. doi: 10.1089/105072502320908295.
41. Hoelting T., Duh Q., Clark O., Herfarth C. Transfection of follicular thyroid gland carcinoma cells with human TSH receptor changes growth, invasion and adhesion. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1998. 115(Suppl I). P. 281-284. PMID: 14518260.
42. Zou M., Baitei E., Al-Rijjal R., Parhar R., Al-Mohanna F., Kimura S., Pritchard C., Binessa H., Alzahrani A., Al-Khalaf H., Hawwari A., Akhtar M., Assiri A., Meyer B., Shi Y. TSH overcomes Braf(V600E)-induced senescence to promote tumor progression via downregulation of p53 expression in papillary thyroid cancer. *Oncogene*. 2016. 35(15). P. 1909-1918. doi: 10.1038/onc.2015.253.
43. Moulana F., Priyani A., de Silva M., Dassanayake R. BRAF-oncogene-induced senescence and the role of thyroid-stimulating hormone signaling in the progression of papillary thyroid carcinoma. *Horm Cancer*. 2018. 9(1). P. 1-11. doi: 10.1007/s12672-017-0315-4.
44. Ahmad M., Abdollah N., Shafie N., Yusof N., Razak S. Dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6): a review of its molecular characteristics and clinical relevance in cancer. *Cancer Biol Med*. 2018. 15(1). P. 14-28. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0107.
45. Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D., Jonasson J., Masson G., He H., Jonasdottir A., Sigurdsson A., Stacey S., Johannsdottir H., Helgadottir H., Li W., Nagy R., Ringel M., Kloos R., de Visser M., Plantinga T., den Heijer M., Aguillo E., Panadero A., Prats E., Garcia-Castaño A., De Juan A., Rivera F., Walters G., Bjarnason H., Tryggvadottir L., Eyjolfsson G., Bjornsdottir U., Holm H., Olafsson I., Kristjansson K., Kristvinsson H., Magnusson O., Thorleifsson G., Gulcher J., Kong A., Kiemeny L., Jonsson T., Hjartarson H., Mayordomo J., Netea-Maier R., de la Chapelle A., Hrafnkelsson J., Thorsteinsdottir U., Rafnar T., Stefansson K. Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk. *Nat Genet*. 2012. 44(3). P. 319-322. doi: 10.1038/ng.1046.
46. Myshunina T., Tronko M. Possible mechanisms of association of thyroiditis and papillary carcinoma of the thyroid gland. *Inter J Physiol Pathophysiol*. 2018. 9(4). P. 363-375. doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v9.i4.90.
47. Akama T., Luo Y., Sellitti D., Kawashima A., Tanigawa K., Yoshihara A., Ishido Y., Nakamura K., Tanoue A., Suzuki K. Thyroglobulin increases thyroid cell proliferation via the suppression of specific microRNAs. *Mol Endocrinol*. 2014. 28(3). P. 368-379. doi: 10.1210/me.2013-1266.

REFERENCES

1. Haymart M., Replinger D., Levenson G., Elson D., Sippel R., Jaume J., Chen H. (2008). Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93(3), 809-814. doi: 10.1210/jc.2007-2215.
2. Liu T., Su X., Qiu W., Chen W., Men Q., Zou L., Li Z., Fu X., Yang A. (2016). Thyroid-stimulating hormone receptor affects metastasis and prognosis in papillary

- thyroid carcinoma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 20(17), 3582-3591. PMID: 27649658.
3. Huang H., Rusiecki J., Zhao N., Chen Y., Ma S., Yu H., Ward M., Udelsman R., Zhang Y. (2017). Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and risk of papillary thyroid cancer: A nested case-control study. *Biomarkers Prev.*, 26(8), 1209-1218. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0845.
 4. Jiao J., Zhou Y. Relationship between serum thyroxin-stimulating hormone and papillary thyroid micrcarcinoma in nodular thyroid disease. (2017). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, 95(12), 908-911. PMID: 26081052.
 5. Zheng J., Li C., Lu W., Wang C., Ai Z. (2016). Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. *Oncotarget*, 7(23), 34918-34929. doi: 10.18632/oncotarget.9201.
 6. Haymart M., Glinberg S., Liu J., Sippel R., Jaume J., Chen H. (2009). Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clinical. Endocrinology*, 71(3), 434-439. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03489.x.
 7. Kim S., Lee B., Lee J., Song S., Kim B., Son S., Kim I., Kim Y., Kang Y. (2011). Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience. *Endocrine*, 39(3), 259-265. doi: 10.1007/s12020-010-9430-5.
 8. McLeod D., Cooper D., Ladenson P., Ain K., Brierley J., Fein H., Haugen B., Jonklaas J., Magner J., Ross D., Skarulis M., Steward D., Maxon H., Sherman S. (2014). Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid*, 24(1), 35-42. doi: 10.1089/thy.2013.0062.
 9. Al Dawish M., Alwin R., Thabet M., Braham R. (2018). Thyroid nodule management: thyroid-stimulating hormone, ultrasound, and cytological classification system for predicting malignancy. *Cancer Inform.*, 17, 1176935118765132. doi: 10.1177/1176935118765132.
 10. Yazici P., Mihmanli M., Bozkurt E., Ozturk F., Uludag M. (2016). Which is the best predictor of thyroid cancer: thyrotropin, thyroglobulin or their ratio? *Hormones (Athens)*, 15(2), 256-263. doi: 10.14310/horm.2002.1677.
 11. Komisarenko I., Slavnov V., Rybakov C., Markov V., Kovalenko A., Kovpan H., Lysenko A., Kvachenjuk A., Gyda B. (1997). Radioimunolohichnyy analiz u vyznachenni funktsionalnoho stanu hipofizarno-tyreoyidnoyi systemy u khvorykh na rak shchytopydibnoyi zalozy [Radioimmunological analysis in determining the functional state of the pituitary-thyroid system in patients with thyroid cancer]. *URZH*, 5(1), 22-24.
 12. Barsukov V., Chesnokova N., Zyablov E., Selezneva T. (2012). Rak shchitovidnoy zhelezy: patofiziologicheskiye i klinicheskiye aspekty [Thyroid cancer: pathophysiological and clinical aspects]. *Academy of Natural History*, 114.
 13. Grinevich Yu., Loboda B., Bendyug G., Yuginova L., Protsik V., Tymoshenko A. (2008). Vzayemozvyazok mizh tsytolohichnymy osoblyvostyamy raku shchytovydnoyi zalozy ta endokrynnoyu funktsiyeyu tymusa i hipofizarno-tyreoyidnoyi systemy orhanizmu [Relationship between cytological features of thyroid cancer and endocrine function of the thymus and pituitary-thyroid system of the organism]. *Pathology*, (2), 52.
 14. Shi L., Li Y., Guan H., Li C., Shi L., Shan Z., Teng W. (2012). Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1870 Chinese patients with thyroid nodules. *Endocrin. J.*, 59(11), 973-980. PMID: 22785429.
 15. Gul K., Ozdemir D., Dirikoc A., Oguz A., Tuzun D., Baser H., Ersoy R., Cakir B. (2010). Are endogenously lower serum thyroid hormones new predictors for thyroid malignancy in addition to higher serum thyrotropin? *Endocrine*, 37(2), 253-260. doi: 10.1007/s12020-010-9316-6.
 16. Fiore E., Rago T., Provenzale M., Scutari M., Ugolini C., Basolo F., Di Coscio G., Berti P., Grasso L., Elisei R., Pinchera A., Vitti P. (2009). Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer*, 16(4), 1251-1260. doi: 10.1677/ERC-09-0036.
 17. Milas M., Shin J., Gupta M., Novosel T, Nasr C, Brainard J, Mitchell J, Berber E, Siperstein A. (2010). Circulating thyrotropin receptor mRNA as a novel marker of thyroid cancer: clinical applications learned from 1758 samples. *Ann. Surg.*, 252(4), 643-651. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f5ba51.
 18. Shi R., Liao T., Qu N., Liang F., Chen J., Ji Q. (2016). The usefulness of preoperative thyroid-stimulating hormone for predicting differentiated thyroid microcarcinoma. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.*, 154(2), 256-262. doi: 10.1177/0194599815618388.
 19. Sun G., Qu N., Hu J., Shi R., Zhang T., Wen D., Wang Y., Wang Y., Zhu Y., Ji Q. (2017). Risk for metastasis of lymph node between sternocleidomastoid and sternohyoid muscle in papillary thyroid cancer. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.*, 52(4), 253-258. doi: 10.3760/cma.j.isn.1673-0860.2017.04.003.
 20. Danilovic D., Ferraz-de-Souza B., Fabri A., Santana N., Kulcsar M., Cernea C., Marui S., Hoff A. (2016).

- 25-Hydroxyvitamin D and TSH as risk factors or prognostic markers in thyroid carcinoma. *PLOS ONE*, 11(10), e0164550. doi: 10.1371/journal.pone.0164550.
21. Boelaert K., Horacek J., Holder R., Watkinson J., Sheppard M., Franklyn J. (2006). Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91(11), 4295-4301. doi: 10.1210/jc.2006-0527.
22. McLeod D., Watters K., Carpenter A., Ladenson P., Cooper D., Ding E. (2012). Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97(8), 2682-2692. doi: 10.1210/jc.2012-1083.
23. Golbert L., Patr  cia de Cristo A., Faccin C., Farenzena M., Folgierini H., Graudenz M., Maia A. (2017). Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLOS ONE*, 12(11), e0188123. doi: 10.1371/journal.pone.0188123.
24. Hu N., Li Z., Liu J., Zhang Z., Wang L. (2016). An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. *Oncotarget*, 7(30), 47750-47759. doi: 10.18632/oncotarget.10282.
25. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C., Tsilidis K.,  stergaard J., Overvad K., Tj nneland A., Halkjaer J., Boutron-Ruault M., Clavel-Chapelon F., Dossus L., Kaaks R., Lukanova A., Boeing H., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Palli D., Agnoli C., Tumino R., Vineis P., Panico S., Bueno-de-Mesquita H., Peeters P., Weiderpass E., Lund E., Quirós J., Agudo A., Molina E., Larra naga N., Navarro C., Ardanaz E., Manjer J., Almquist M., Sandström M., Hennings J., Khaw K., Schmidt J., Travis R., Byrnes G., Scalbert A., Romieu I., Gunter M., Riboli E., Franceschi S. (2014). Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 106 (6), dju097. doi: 10.1093/jnci/dju097.
26. Suzuki S., Nakamura I., Suzuki S., Ohkouchi C., Mizunuma H., Midorikawa S. (2016). Inappropriate suppression of thyrotropin concentrations in young patients with thyroid nodules including thyroid cancer: The Fukushima health management survey. *Thyroid*, 26(5), 717-725. doi: 10.1089/thy.2015.0499.
27. Tam A., Ozdemir D., Aydın C., Bestepe N., Ulusoy S., Sungu N., Ersoy R., Cakir B. (2018). Association between preoperative thyrotrophin and clinicopathological and aggressive features of papillary thyroid cancer. *Endocrine*, 59(3), 565-572. doi: 10.1007/s12020-018-1523-6.
28. Mussa A., Salerno M., Bona G., Wasniewska M., Segni M., Cassio A., Vigone M., Gastaldi R., Iughetti L., Santanera A., Capalbo D., Matarazzo P., De Luca F., Weber G., Corrias A. (2013). Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules. *J. Pediatr.*, 163(5), 1465-1470. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.003.
29. Mondal H., Sen S., Sasmal S., Ghosal P., Mukhopadhyay S., Mukhopadhyay M. (2011). Clinicopathological correlation of serum TSH in patients with thyroid nodule. *J. Indian. Med. Assoc.*, 109(5), 330, 335, 338. PMID: 22187768.
30. Jin J., Machezano R., McHenry C. (2010). The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am. J. Surg.*, 199(3), 294-297. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.028.
31. Polyzos S., Kita M., Efstathiadou Z., Poulakos P., Slavakis A., Sofianou D., Flaris N., Leontsini M., Kourtis A., Avramidis A. (2008). Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J. Cancer Res. and Clin. Oncol.*, 134(9), 953-960. doi: 10.1007/s00432-008-0373-7.
32. Li J-Z., Jin Y., Liu X., Zhang L. (2011). Association between the serum TSH concentration and thyroid cancer incidence. *Chin. J. oncol.*, 33(4), 921-924. doi: 10.1677/ERC-09-0150.
33. Kim H., Jang H., Ahn H., Ahn S., Park S., Oh Y., Hahn S., Shin J., Kim J., Kim J., Chung J., Kim T., Kim S. (2018). High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 103(2), 446-451. doi: 10.1210/jc.2017-01775.
34. Kuru B., Gulcelik N., Gulcelik M., Dincer H. (2009). Predictive index for carcinoma of thyroid nodules and its integration with fine-needle aspiration cytology. *Head and Neck*, 31(7), 856-866. doi: 10.1002/hed.21049.
35. Yu X., Schneider D., Levenson G., Chen H., Sippel R. (2013). Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid*, 23(10), 1263-1268. doi: 10.1089/thy.2012.0453.
36. Gao Y., Qu N., Zhang L., Chen J., Ji Q. (2016). Preoperative ultrasonography and serum thyroid-stimulating hormone on predicting central lymph node metastasis in thyroid nodules as or suspicious for papillary thyroid microcarcinoma. *Tumour Biol.*, 37(6), 7453-7459. doi: 10.1007/s13277-015-4535-3.
37. Brabant G., Maenhaut C., Kohrle J., Scheumann G., Dralle H., Hoang-Vu C., Hesch R., von zur M hlen A., Vassart G., Dumont J. (2018). Human thyrotropin receptor gene: expression in thyroid tumors and correlation to markers of thyroid differentiation and dedifferentiation. *Mol. Cel. Endocrin.*, 82(1), R 7-R 12. PMID: 1761161.
38. V lzke H., Alte D., Kohlmann T., L demann J., Nauck M., John U., Meng W. (2005). Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously

- iodine-deficient area. *Thyroid*, 15(3), 279-285. doi: 10.1089/thy.2005.15.279.
39. Franco A., Malaguarnera R., Refetoff S., Liao X., Lundsmith E., Kimura S., Pritchard C., Marais R., Davies T., Weinstein L., Chen M., Rosen N., Ghossein R., Knauf J., Fagin J. (2011). Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *PNAS*, 108(4), 1615-1620. doi: 10.1073/pnas.1015557108.
40. Suzuki H., Willingham M., Cheng S. (2002). Mice with a mutation in the thyroid hormone receptor beta gene spontaneously develop thyroid carcinoma: a mouse model of thyroid carcinogenesis. *Thyroid*, 12(11), 963-969. doi: 10.1089/105072502320908295.
41. Hoelting T., Duh Q., Clark O., Herfarth C. (1998). Transfection of follicular thyroid gland carcinoma cells with human TSH receptor changes growth, invasion and adhesion. *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.*, 115(Suppl I), 281-284. PMID: 14518260.
42. Zou M., Baitei E., Al-Rijjal R., Parhar R., Al-Mohanna F., Kimura S., Pritchard C., Binessa H., Alzahrani A., Al-Khalaf H., Hawwari A., Akhtar M., Assiri A., Meyer B., Shi Y. (2016). TSH overcomes Braf(V600E)-induced senescence to promote tumor progression via downregulation of p53 expression in papillary thyroid cancer. *Oncogene*, 35(15), 1909-1918. doi: 10.1038/onc.2015.253.
43. Moulana F., Priyani A., de Silva M., Dassanayake R. (2018). BRAF-oncogene-induced senescence and the role of thyroid-stimulating hormone signaling in the progression of papillary thyroid carcinoma. *Horm Cancer*, 9(1), 1-11. doi: 10.1007/s12672-017-0315-4.
44. Ahmad M., Abdollah N., Shafie N., Yusof N., Razak S. (2018). Dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6): a review of its molecular characteristics and clinical relevance in cancer. *Cancer Biol. Med.*, 15(1), 14-28. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0107.
45. Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D., Jonasson J., Masson G., He H., Jonasdottir A., Sigurdsson A., Stacey S., Johannsdottir H., Helgadottir H., Li W., Nagy R., Ringel M., Kloos R., de Visser M., Plantinga T., den Heijer M., Aguillo E., Panadero A., Prats E., Garcia-Castaño A., De Juan A., Rivera F., Walters G., Bjarnason H., Tryggvadottir L., Eyjolfsson G., Bjornsdottir U., Holm H., Olafsson I., Kristjansson K., Kristvinsson H., Magnusson O., Thorleifsson G., Gulcher J., Kong A., Kiemenev L., Jonsson T., Hjartarson H., Mayordomo J., Netea-Maier R., de la Chapelle A., Hrafinkelsson J., Thorsteinsdottir U., Rafnar T., Stefansson K. (2012). Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk. *Nat. Genet.*, 44(3), 319-322. doi: 10.1038/ng.1046.
46. Myshunina T., Tronko M. (2018). Possible mechanisms of association of thyroiditis and papillary carcinoma of the thyroid gland. *Inter. J. Physiol. Pathophysiol.*, 9(4), 363-375. doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v9.i4.90.
47. Akama T., Luo Y., Sellitti D., Kawashima A., Tanigawa K., Yoshihara A., Ishido Y., Nakamura K., Tanoue A., Suzuki K. (2014). Thyroglobulin increases thyroid cell proliferation via the suppression of specific microRNAs. *Mol. Endocrinol.*, 28(3), 368-379. doi: 10.1210/me.2013-1266.

*Резюме***ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН И РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)****Т. М. Мишунина, Б. Б. Гуда, М. Ю. Болгов, Е. В. Калиниченко**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»

Цель – проанализировать данные литературы по содержанию тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови больных с дифференцированными карциномами щитовидной железы (ЩЖ) и изучить содержание гормона в зависимости от агрессивности опухолей, а также при наличии во внеопухолевой ткани ЩЖ некоторых патологических изменений, которые могут влиять на биологическое поведение папиллярных карцином.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование когорты больных, которые по поводу опухоли перенесли операцию на ЩЖ.

Результаты. Уровень ТТГ в сыворотке крови пациентов с папиллярной или фолликулярной карциномами ЩЖ был выше (но в пределах «нормы») такового у больных с узловым зобом. Самый высокий уровень гормона зафиксирован в крови женщин в случае сочетания метастазов в лимфоузлах с интра- и экстратиреоидной инвазией, а также у женщин старше 45 лет с III/IV стадией болезни. У больных мужчин повышенный уровень ТТГ не претерпевает существенных модуляций в зависимости от метастатических и/или инвазивных свойств папиллярной карциномы ЩЖ. Уровень гормона в крови женщин в случае наличия во внеопухолевой ткани железы выраженного гиперпластического процесса или хронического тиреоидита был выше показателя пациенток без патоморфологических изменений в ткани ЩЖ. У мужчин также наблюдался повышенный уровень ТТГ при наличии во внеопухолевой ткани хронического тиреоидита. При ассоциации опухоли с аденомой или гиперплазией тиреоидной паренхимы содержание ТТГ не отличалось от такового у мужчин из группы сравнения; он был меньшим при присутствии вовнеопухолевой ткани одиночного доброкачественного узла или диффузного коллоидного зоба.

Выводы. В крови больных с карциномами ЩЖ, особенно женщин с инвазивными папиллярными карциномами, имеет место более высокий уровень ТТГ по сравнению с таковым у больных с узловым зобом. На модуляцию содержания ТТГ могут влиять патологические изменения вовнеопухолевой ткани, которые сопровождают папиллярную карциному ЩЖ.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, карциномы щитовидной железы, внеопухолевая ткань щитовидной железы.

Summary

TSH AND THYROID CANCER (LITERATURE ANALYSIS AND RESULTS OF OWN RESEARCH)

T. M. Myshunina, B. B. Guda, M. Yu. Bolgov, O. V. Kalinichenko

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and metabolism of Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

The aim was to analyze the literature data on the TSH content in the blood serum of patients with differentiated thyroid carcinomas and to study the hormone content depending on the aggressiveness of the tumors, and also in the presence of some pathological changes in the extra-tumoral tissue that may affect the biological behavior of papillary carcinomas.

Material and methods. A retrospective study of the cohort of patients who had surgery for thyroid tumor.

Results. The level of TSH in the serum of patients with papillary or follicular carcinomas is higher (but within the «normal» level) such in patients with nodular goiter. The highest level of hormone is recorded in the blood of women in the case of a combination of metastases in the lymph nodes with intra- and extrathyroid invasion, as well as in women over 45 with stage III/IV disease. In male patients, elevated TSH levels do not undergo significant modulations, depending on the metastatic and/or invasive properties of papillary carcinoma. The level of the hormone in the blood of women in the case of diagnosis in the extra-tumoral tissue of the gland expressed hyperplastic process or chronic thyroiditis is higher compared with patients who have not revealed pathomorphological changes in the gland tissue. Men also have an elevated level of TSH in the presence of chronic thyroiditis in the extra-tumoral tissue. When association of a tumor with adenoma or hyperplasia of the thyroid parenchyma, the content of tropic hormone does not differ from that of men from the comparison group; it is less when a single benign node or diffuse colloid goiter is present in the extra-tumoral tissue.

Conclusions. In the blood of patients with thyroid carcinomas, especially in women with invasive papillary carcinomas, there is a higher level of TSH in the blood compared to that in patients with nodular goiter. The modulation of the content of trophic hormone can be affected by pathological changes in the extra-tumoral tissue that accompany the papillary carcinoma.

Key words: thyroid-stimulating hormone, thyroid carcinomas, extra-tumoral tissue of the thyroid gland.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 30.05.2019