

# Патологічні зміни в позапухлинній тканині щитоподібної залози пацієнтів із тиреоїдними пухлинами

**Т.М. Мишуніна,  
М.Ю. Болгов,  
Л.Ю. Зурнаджи,  
О.В. Калініченко**

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

**Резюме. Мета** — визначити частоту супутньої патології в позапухлинній тканині щитоподібної залози за наявності її доброякісної або злоякісної пухлини. **Матеріали та методи.** Ретроспективне дослідження когорти хворих, які з приводу пухлини перенесли операцію на щитоподібній залозі. Аналізували частоту наявності в позапухлинній тканині гістологічних ознак патологічних змін з урахуванням віку та статі хворих; для певної частини пацієнтів використано інформацію про рівень у крові ТТГ. Проведено аналіз динаміки поширеності супутніх карциномам патологічних змін в позапухлинній тканині залози впродовж 2001-2015 рр. **Результати.** Найпоширенішими патологічними змінами у позапухлинній тканині щитоподібної залози є хронічний тиреоїдит, який найчастіше супроводжує папілярну карциному, рідше — фолікулярну, ще рідше — медулярну карциному або фолікулярну аденому. За анапластичної карциноми частота хронічного тиреоїдиту вдвічі менша, ніж за папілярної, натомість супутній багатовузловий зоб у позапухлинній тканині хворих з анапластичною карциномою (а також за одночасної наявності в залозі папілярної та фолікулярної карцином) діагностують у 3-6 разів частіше, ніж за фолікулярної аденоми, диференційованих або медулярної карцином. Водночас частота осередкової інфільтрації тканини залози лімфоцитами, яка є ознакою запалення, не різниться в пацієнтів із різними тиреоїдними пухлинами. За 15 останніх років спостереження кількість пацієнтів із папілярною карциномою і хронічним тиреоїдитом зросла у 2,4 раза; кількість хворих із фолікулярною карциномою з і без супутнього хронічного тиреоїдиту залишалася в цей період сталою, а темп зростання числа пацієнтів із медулярною карциномою та пацієнтів з останньою, асоційованою з тиреоїдитом, був однаковим. **Висновки.** Патологічні зміни в позапухлинній тканині щитоподібної залози залежать від природи новоутворення, статі та віку хворих.

**Ключові слова:** карциноми щитоподібної залози, фолікулярна аденома, хронічний тиреоїдит, багатовузловий евтиреоїдний і дифузний токсичний зоб, позапухлинна тканина щитоподібної залози.

## Вступ

З'ясування взаємин пухлина — організм є одним із ключових моментів вирішення про-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: mishunina@list.ru

блеми прогресії пухлинного росту, адже воно стосується встановлення причинно-наслідкових зв'язків у канцерогенезі. Доведено, що присутність будь-якої пухлини викликає біохімічні та морфологічні зміни в тканині, що її оточує, та в тканині органа-«хазяїна», навіть

## Оригінальні дослідження

за відсутності в останній жодної пухлинної клітини. У свою чергу, ці зміни також впливають на біологічні характеристики, швидкість росту та агресивність злоякісного новоутворення [1].

Для щитоподібної залози (ЩЗ) навіть незначні зміни в її тканині, які неможливо виявити клініко-інструментальними методами, зокрема наявність ознак осередкової лімфоїдної інфільтрації, макро- або мікрофолікулярної трансформації тиреоїдної тканини, початкових етапів вузлоутворення, колоїдних кіст тощо, можуть супроводжуватися певними біохімічними та молекулярно-біологічними змінами [2-4].

Водночас свідчення про вплив патологічних змін у позапухлинній тканині ЩЗ на наявності злоякісної пухлини на характеристики останньої є неоднозначними, причому вивчення асоціації супутньої тиреоїдної патології та злоякісних пухлин стосувалося і стосується в переважній більшості випадків папілярної карциноми (ПК) і впливу хронічного тиреоїдиту на її виникнення та формування агресивності [5-9]. Проте і ця інформація часто є суперечливою [10-17], і незважаючи на те, що частоту поширення хронічного тиреоїдиту, супутнього ПК, більшість дослідників вважає суттєвою, тісна кореляція між ними наразі ще викликає сумніви [14, 18]. Залишається ще з'ясувати, чи є хронічний тиреоїдит реактивною прозапальною відповіддю на існування карциноми, чи однією з умов ініціації канцерогенезу в ЩЗ [19].

Нез'ясованими залишаються також взаємини злоякісних пухлин і доброякісних вузлових захворювань ЩЗ: чи вони є незалежними, співіснуючими в одній залозі захворюваннями, чи рак є наслідком одного з них. Невідомо також, який вплив супутні вузлові утворення можуть справляти на характер пухлинного росту. Так, не є безапеляційно прийнятими дані про сприятливий прогноз тиреоїдного раку, виявленого на тлі вузлового/багатовузлового евтиреоїдного зоба [20]. Стверджують, що в разі одночасної присутності ПК та аденоматозного вузла частота злоякісної пухлини найнижча [21], що суперечить даним, отриманим раніше [22]. Показано також, що наявність зоба пов'язано з нижчою частотою реєстрації ПК у хворих з автоімунним тиреоїдитом [23].

Інформація про виникнення та поведінку ПК на тлі зміненої функції ЩЗ також є неоднозначною. На підставі даних про однакову частоту злоякісних новоутворень у пацієнтів із хворобою Грейвса, токсичним або нетоксичним вузловим зобом зроблено висновок про відсутність захисного ефекту тиреотоксикозу щодо виникнення раку ЩЗ [24, 25], що відрізняється від результатів досліджень, де встановлено нижчу частоту карцином на тлі дифузного токсичного зоба, ніж евтиреоїдного [26]. Наголошують, що існування вузлових утворень у ЩЗ пацієнтів із хворобою Грейвса підвищує ризик виникнення злоякісних пухлин [27]. У пацієнтів із хворобою Грейвса описано випадки розвитку множинних тиреоїдних пухлин [28] і дуже агресивних форм раку [29, 30].

Для з'ясування питання про можливий вплив патологічних змін у позапухлинній тканині на біологічну поведінку пухлин ЩЗ необхідно насамперед мати інформацію про частоту поширення супутньої патології за наявності в ЩЗ доброякісної або злоякісної пухлини. Це стало **метою** даного дослідження.

## Матеріали та методи

Ретроспективне дослідження проведено серед когорти хворих, які з приводу пухлини перенесли операцію на ЩЗ у хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 1991-2015 роками. Відібрано інформацію виключно тих пацієнтів, для яких у висновку патогістологічного дослідження видаленої пухлини було наведено не лише її характеристику, а й патоморфологічну характеристику позапухлинної тканини. Відповідно до цього до когорти було включено 6228 пацієнтів, серед яких: 1108 хворих із фолікулярною аденомою та 5120 хворих зі злоякісними пухлинами. Відносний розподіл пацієнтів із карциномами ЩЗ (із ПК – 4517 (88,2%), із фолікулярною (ФК) – 385 (7,5%), з анапластичною (АК) – 16 (0,3%), із медулярною (МК) – 161 (3,1%)), вік хворих (із ПК –  $39,2 \pm 0,2$  року, з ФК –  $43,1 \pm 0,8$  року, з АК –  $57,7 \pm 2,8$  року, з МК –  $46,3 \pm 1,2$  року) та співвідношення між кількістю хворих жінок і чоловіків (із ПК – 4,5:1, із ФК – 4,7:1, з АК – 4,3:1, із МК – 2,9:1) свід-

чить про відповідність характеристик створеної когорти відомим із літературних джерел, тобто про її репрезентативність [20].

Аналізували наявність у позапухлинній тканині (за даними патоморфологічних досліджень) осередкової лімфоїдної інфільтрації, хронічного тиреоїдиту або тиреоїдиту Хашимото, фолікулярних аденом (ФА), кіст, багатовузлового зоба, дифузного евтиреоїдного або дифузного токсичного зоба, вираженого гіперпластичного процесу, фіброзно-склеротичних або осередкових оксифільноклітинних змін. Брали до уваги вік і стать хворих; для певної частини пацієнтів використано інформацію про рівень у крові ТТГ.

Проведено аналіз динаміки поширеності супутніх патологічних змін у позапухлинній тканині залози впродовж 2001-2015 рр. Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію t Стьюдента ( $p_t$ ) і критерію узгодженості розподілів  $\chi^2$  Пірсона ( $p_\chi$ ). Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

## Результати та їх обговорення

Найчастіше в позапухлинній тканині ЩЗ хворих із ФА реєстрували хронічний тиреоїдит, рідше — фіброзно-склеротичні зміни строми та осередкову лімфоїдну інфільтрацію (табл. 1). Інші патологічні зміни мали місце в невеликій кількості випадків. У хворих чоловіків частота реєстрації вираженого гіперпластичного процесу порівняно з даними для групи жінок виявилася вдвічі вищою: 54/931 (5,8%) і 21/177 (11,9%) відповідно для жінок і чоловіків ( $p_\chi=0,003$ ), а поширеність хронічного тиреоїдиту, навпаки, суттєво нижчою: 279/931 (30,0%) і 13/177 (7,3%) відповідно ( $p_\chi<0,001$ ).

Хронічний тиреоїдит також посів перше місце за частотою діагностування в позапухлинній тканині хворих із диференційованими карциномами (ПК, ФК і за їх одночасної присутності): частота його в 1,5 раза перевищувала таку в разі ФА. Частіше, ніж за ФА, відзначали також наявність багатовузлового зоба, кіст, вираженої гіперплазії та осередкових оксифільноклітинних змін тиреоцитів. Водночас поширеність фіброзно-склеротичних змін, осередкової лімфоїдної інфільтрації та дифузного токсичного зоба була меншою, ніж за ФА (табл. 1).

**Таблиця 1.** Частота супутньої патології в позапухлинній тканині щитоподібної залози пацієнтів із тиреоїдними пухлинами, n (%)

Патологічні зміни	Карциноми			
	Фолікулярна аденома (n=1108)	диференційовані (n=4943)	анепластична (n=16)	медулярна (n=161)
Відсутні	325 (29,3)	1132 (22,9)*	3 (18,8)	59 (36,6)**
Хронічний тиреоїдит	292 (26,4)	1976 (40,0)*	3 (18,8)**	47 (29,2)**
Склеротичні зміни / фіброз	202 (18,2)	647 (13,1)*	7 (43,8)**	31 (19,3)**
Лімфоїдна інфільтрація	142 (12,8)	515 (10,4)*	1 (6,3)	11 (6,8)*
Багатовузловий зоб	60 (5,4)	485 (9,8)*	5 (31,3)**	11 (6,8)
Фолікулярні аденоми	15 (1,4)	463 (9,4)*	0 (0,0)	15 (9,6)*
Гіперпластичний процес	75 (6,8)	435 (8,8)*	0 (0,0)	9 (5,6)
Дифузний колоїдний зоб	43 (3,9)	250 (5,1)	1 (6,3)	6 (3,7)
Кісти	34 (3,1)	222 (4,5)*	0 (0,0)	3 (1,9)
Оксифільноклітинні зміни	16 (1,4)	128 (2,6)*	0 (0,0)	1 (0,6)
Дифузний токсичний зоб	39 (3,5)	121 (2,4)*	0 (0,0)	3 (1,9)

Примітка: \* — вірогідна різниця з групою «фолікулярна аденома»; \*\* — вірогідна різниця з групою «диференційовані карциноми» ( $p_\chi<0,05$ ).

Подібним описаному був характер поширеності патології в позапухлинній тканині залози хворих жінок, тоді як у чоловіків нижчою (порівняно з жінками) була частота хронічного тиреоїдиту: 1832/4051 (45,2%) і 144/892 (16,1%) відповідно ( $p_\chi<0,001$ ), багатовузлового зоба: 423/4051 (10,4%) і 62/892 (7,0%) відповідно ( $p_\chi=0,0015$ ), аденом: 400/4051 (9,9%) і 63/892 (7,1%) відповідно ( $p_\chi=0,009$ ), осередкових оксифільноклітинних змін: 116/4051 (2,9%) і 12/892 (1,3%) відповідно ( $p_\chi=0,009$ ) і вищою — частота дифузного токсичного зоба: 101/4051 (2,5%) і 57/892 (6,4%) відповідно ( $p_\chi<0,001$ ). У позапухлинній тканині залози хворих чоловіків із диференційованими карциномами майже вдвічі частіше, ніж у жінок, патолог відзначав відсутність виражених гістологічних ознак патології: 806/4051 (19,9%) і 327/892 (36,7%) відповідно ( $p_\chi<0,001$ ).

Серед патологічних змін, що аналізувалися, за АК найчастіше мали місце фіброзно-склеротичні зміни строми (надто в чоловіків —

## Оригінальні дослідження

66,7%) і супутній багатовузловий зоб, поширеність яких у декілька разів перевищувала таку за ФА або диференційованих карцином, тоді як частота хронічного тиреоїдиту була нижчою, ніж у пацієнтів з останніми (див. табл. 1).

У разі МК частота патологічних змін у позапухлинній тканині ЩЗ мало відрізнялася від такої за ФА. Відзначено лише нижчу частоту осередкової лімфоїдної інфільтрації та значно вищу частоту супутнього багатовузлового зоба (див. табл. 1). Порівняно з диференційованими карциномами за МК частіше виявляли фіброзно-склеротичні зміни стромы, тоді як поширеність хронічного тиреоїдиту була нижчою. Причому, як і за інших пухлин, частота супутнього хронічного тиреоїдиту у хворих чоловіків була суттєво меншою, ніж у жінок: 41/120 (34,2%) і 6/41 (15,0%) відповідно ( $p_{\chi}=0,013$ ).

ПК є найпоширенішою злоякісною пухлиною ЩЗ і, як вказано вище, найчастіше досліджують саме її зв'язок із супутньою тиреоїдною патологією. Поширеність хронічного тиреоїдиту за ПК у даному дослідженні була найвищою (табл. 1, 2), натомість частота інших патологічних змін у позапухлинній тканині або відповідала, або навіть була дещо нижчою від такої за ФК або МК. У позапухлинній тканині ЩЗ чоловіків із ПК частіше (порівняно з хворими жінками) діагностували виражений гіперпластичний процес: 308/3696 (8,3%) і 87/821 (10,6%) відповідно ( $p_{\chi}=0,037$ ), кісти: 144/3696 (3,9%) і 47/821 (5,7%) відповідно ( $p_{\chi}=0,018$ ), дифузний токсичний зоб: 88/3696 (2,4%) і 53/821 (6,5%) відповідно ( $p_{\chi}<0,001$ ), проте нижчою, ніж у жінок, була частота хронічного тиреоїдиту: 1696/3696 (45,9%) і 140/821 (17,1%) відповідно ( $p_{\chi}<0,001$ ), багатовузловий зоб: 359/3696 (9,7%) і 53/821 (6,5%) відповідно ( $p_{\chi}=0,0033$ ) і ФА: 351/3696 (9,5%) і 57/821 (6,9%) відповідно ( $p_{\chi}=0,021$ ).

Свідчення літератури про поширеність патологічних змін у позапухлинній тканині залози за ФК є нечисленними та обмежуються загальним висновком, що на тлі хронічного тиреоїдиту ПК діагностують частіше, ніж інші види раку ЩЗ [8, 16, 31-34]. Проведений у даному дослідженні аналіз продемонстрував: частота хронічного тиреоїдиту за ФК дійсно була меншою, ніж за ПК, проте в цих пацієнтів частіше виявляли фіброзно-склеротичні зміни стромы, супутній багатовузловий зоб, ФА та

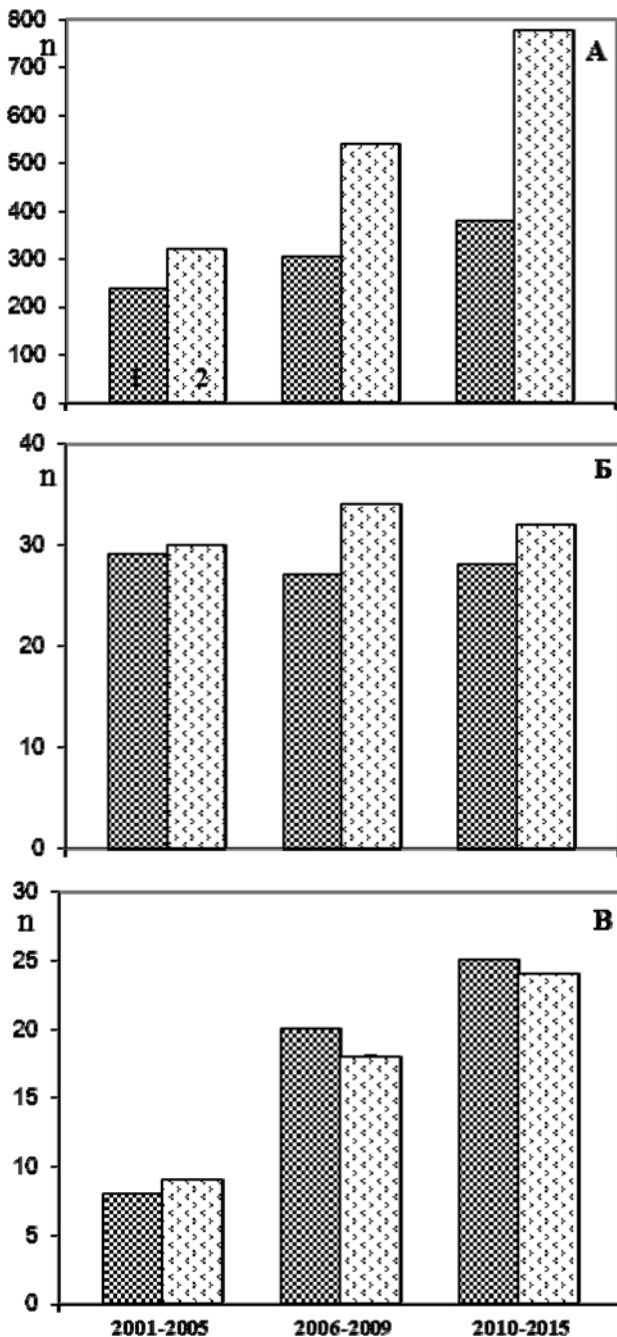
**Таблиця 2.** Частота супутньої патології в позапухлинній тканині щитоподібної залози пацієнтів із диференційованими карциномами, n (%)

Патологічні зміни	Карциноми		
	папілярна (n=4517)	фолікулярна (n=385)	папілярна та фолікулярна (n=41)
Відсутні	1040 (23,0)	84 (21,8)	11 (26,8)
Хронічний тиреоїдит	1836 (40,6)	127 (33,0)*	13 (31,7)
Склеротичні зміни / фіброз	558 (12,4)	79 (20,5)*	10 (24,4)*
Лімфоїдна інфільтрація	467 (10,3)	41 (10,6)	7 (17,1)
Багатовузловий зоб	412 (9,1)	60 (15,6)*	13 (31,7)**
Фолікулярні аденоми	408 (9,0)	48 (12,5)*	7 (17,1)
Гіперпластичний процес	395 (8,7)	33 (8,6)	7 (17,1)
Дифузний колоїдний зоб	221 (4,9)	29 (7,5)*	0 (0,0)
Кісти	191 (4,2)	30 (7,8)*	1 (2,4)
Оксифільноклітинні зміни	119 (2,6)	6 (1,6)	3 (7,3)**
Дифузний токсичний зоб	107 (2,4)	14 (3,6)	0 (0,0)

Примітка: \* — вірогідна різниця з групою «папілярна аденома»; \*\* — вірогідна різниця з групою «фолікулярна карцинома» ( $p_{\chi}<0,05$ ).

кісти. ФК частіше, ніж ПК, діагностували на тлі дифузного колоїдного зоба (табл. 2). У чоловіків із ФК (як показано і для інших пухлин) значно рідше порівняно з хворими жінками виявляли хронічний тиреоїдит: 124/318 (39,0%) і 3/67 (4,5%) відповідно ( $p_{\chi}=0,001$ ). За наявності в ЩЗ двох карцином — ПК і ФК — суттєво зростала частота супутнього багатовузлового зоба; збільшувалася також частота реєстрації в позапухлинній тканині осередкових оксифільноклітинних змін (табл. 2).

За 15 останніх років спостереження кількість пацієнтів із ПК і хронічним тиреоїдитом зросла у 2,4 раза; менш суттєво збільшилася за цей період кількість хворих із ПК, у позапухлинній тканині ЩЗ яких не виявлено суттєвих патологічних змін (в 1,6 раза) (рис., А). Кількість хворих із ФК з і без супутнього хронічного тиреоїдиту залишалася в цей період сталою (рис., Б), а темп зростання числа пацієнтів із МК і пацієнтів із МК, асоційованою з тиреоїдитом, був однаковим (рис., В). Закономірності в частоті інших супутніх патологічних змін у позапухлинній тканині ЩЗ за зазначений період не відзначено.



**Рис.** Динаміка кількості хворих із папілярною (А), фолікулярною (Б) і медулярною карциномами (В) без (1) і з супутнім хронічним тиреоїдитом (2) із 2001 по 2015 рр.

Отже, результати проведеного аналізу засвідчили, що лише в п'ятій частині пацієнтів із диференційованими карциномами в позапухлинній тканині ЩЗ відсутні виражені супутні патологічні зміни. Отримані показники виявилися нижчими, ніж наведені іншими авторами, напевно, з причини ширшого спектра змін, проаналізованих у даному дослідженні. Частота випадків відсутності патологічних

змін за МК виявилася в 1,6-1,7 раза вищою порівняно з такою на тлі диференційованих; це збігається з даними літератури [31] і пов'язано, ймовірно, з різними біологічними особливостями карцином, що розвиваються з різних за природою клітин ЩЗ.

Отримані дані підтверджують висновки переважної більшості дослідників про те, що найчастіше хронічний тиреоїдит супроводжує саме ПК (див. табл. 2). Частота діагностування його за об'єднаними даними становить від 0,5 до 85% [8, 10, 32-35]. Такі значні відмінності, ймовірно, відображають як особливості патоморфологічного визначення або інтерпретації хронічного тиреоїдиту, так і поліпшення останніми десятиліттями діагностичних можливостей. Результати досліджень, проведених у різних країнах, свідчать про збільшення у 2-4 рази поширеності асоціації ПК із тиреоїдитом [36-40]. Проте таке стрімке збільшення неможливо пояснити лише поліпшенням діагностики, адже частота інших супутніх ПК тиреоїдних захворювань за той самий період залишилася сталою.

За нашими даними, останніми роками дійсно збільшилася саме частота асоційованих ПК і тиреоїдиту, чого не спостерігали для поширеності тиреоїдиту на тлі інших карцином (див. рис.).

Деякі автори пов'язують такий феномен зі зміною чинників ризику (або їх поширеності) виникнення тиреоїдиту та ПК [41]. Розглядають вплив забрудненості довкілля, статеві відмінності, генетичні та дієтичні чинники, які можуть робити свій внесок у динаміку збільшення випадків асоційованих ПК і хронічного тиреоїдиту [5, 16]. Поряд із думкою про вплив забрудненого радіонуклідами довкілля [42], існують висновки про відносно невеликий відсоток (23%) випадків «післячорнобильських» ПК, асоційованих із тиреоїдитом [43], і сумніви, що радіація призводить до збільшення поширеності хронічного тиреоїдиту [44], на протипагу чітко встановленому факту підвищення захворюваності на папілярний рак ЩЗ.

Щодо дієтичних чинників вважають, що кількісні зміни споживання йоду можуть бути однією з причин збільшення частоти хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту у хворих із ПК. Так, різке збільшення кількості асоційованих захворювань у Кореї пов'язують із більшим,

## Оригінальні дослідження

ніж для популяцій західних країн, споживанням йоду в країні [45]. Результати досліджень, проведених в Італії [38], Китаї [39], Німеччині [40] та Аргентині [46], свідчать, що поширеність автоімунного тиреоїдиту серед хворих із ПК суттєво зросла після проведеної йодної профілактики.

Значний інтерес викликає питання про механізми виникнення асоціації ПК і тиреоїдиту у позапухлинній тканині залози. Певні аналогічні генетичні, цитологічні зміни та імунні, що мають місце на тлі як ПК, так і хронічного тиреоїдиту, дозволяють припустити, що пухлинне та автоімунне захворювання мають подібну патогенетичну платформу, але молекулярні шляхи, що беруть участь в їх асоціації, досі не з'ясовано [47].

З іншого боку, сьогодні деякі автори схиляються до висновку, що зв'язок між хронічним тиреоїдитом і ПК є суто антитіло-специфічним [48]. Проте навіть висновок, що підвищений рівень антитіл до тиреоглобуліну (але не до тиреоїдної пероксидази) є незалежним чинником ризику виникнення ПК [48-50], не дозволяє однозначно стверджувати, що автоімунне захворювання причетне до виникнення ПК, — немає доказових даних, які б заперечували думку, що автоімунний тиреоїдит не визначає, а затримує розвиток раку, адже циркулюючі антитіла є важливим чинником, що перешкоджає прогресії пухлин [35, 41, 51].

Щодо можливих гормональних чинників, які можуть бути причетними до виникнення асоціації ПК і тиреоїдиту, безумовно, вже не викликає сумнівів, що значущим етіопатогенетичним чинником розвитку хронічного тиреоїдиту є приналежність до жіночої статі, що пояснюється імунотропною та тиреотропною дією естрогенів. У цьому ж контексті, але стосовно патогенезу раку ЩЗ, доречно нагадати, що естрогени посилюють проліферацію та ріст тиреоцитів, отже, можуть бути причетними до розвитку злоякісної пухлини. Результати аналізу когорти підтверджують, що саме в жінок частота асоційованих ПК і тиреоїдиту в декілька разів перевищує таку у хворих чоловіків, що відповідає свідченням інших дослідників [6, 7, 9-11].

Окрім того, показано, що в крові хворих з асоційованими тиреоїдитом і ПК вміст ТТГ вірогідно вищий порівняно з таким у хворих

лише зі злоякісною пухлиною, хоча й не виходить за межі верхньої референтної величини [52], що встановлено і нами ( $2,54 \pm 0,21$  Од/мл і  $1,58 \pm 0,14$  Од/мл відповідно,  $p_t < 0,01$ ). За умов хронічного тиреоїдиту виявили тіснішу кореляцію між рівнем ТТГ і наявністю ПК порівняно з такою в групі хворих із тиреоїдитом і вузловим зобом [53]. Наголошують, що на частоту виникнення ПК на тлі тиреоїдиту впливає не власне автоімунне захворювання (його імунні характеристики), а збільшення рівня ТТГ [54]. Підвищений вміст ТТГ у пацієнтів із гіпотиреозом, що супроводжує тиреоїдит, може стимулювати проліферацію фолікулярного епітелію, долучаючись тим самим до розвитку ПК [55]. За результатами багатомірного аналізу, поряд із прогностичною значущістю антитіл до тиреоглобуліну, визнали, що рівень ТТГ понад 1 Од/мл є реальним предиктором розвитку ПК [48, 52].

Отже, сьогодні, коли більшість праць із вивчення асоціації папілярного раку та хронічного тиреоїдиту ґрунтуються на клінічному ретроспективному аналізі, складно зробити виважений висновок щодо природи асоціації ПК і хронічного автоімунного тиреоїдиту [47]. Висловлено навіть крайні точки зору: тиреоїдит, який має багато спільних із ПК морфологічних, імуногістохімічних і генетичних характеристик, по суті, є мікроскопічним аналогом останньої [56], або поєднання раку ЩЗ і хронічного тиреоїдиту може бути просто збігом через високу частоту автоімунних захворювань [57].

Асоціація хронічного тиреоїдиту та інших пухлин ЩЗ трапляється у 2-3 рази рідше, ніж тиреоїдиту та ПК [19, 33, 38]. Співіснування автоімунного захворювання з ФК реєструють у 0-20% випадків [8, 16, 32], за МК його частота не перевищує 5% [16, 58]. У дослідженнях, де вивчали частоту одночасної присутності тиреоїдних карцином і хронічного тиреоїдиту, не зафіксовано жодного випадку такого співіснування в разі низькодиференційованої або недиференційованої карциноми [16, 57]. ФА або вузлові доброякісні захворювання тиреоїдиту супроводжує в 7-14% випадків [34, 52, 59, 60].

Отримані нами дані свідчать про вищу, ніж наводиться в літературі, частоту реєстрації тиреоїдиту одночасно із зазначеними тиреоїдними пухлинами, а частота асоціації тиреоїдиту

та АК дійсно є найнижчою серед інших тиреоїдних пухлин (див. табл. 1, 2).

Дискусія про цитологічні та гістологічні критерії хронічного тиреоїдиту починається з оцінки інтенсивності лімфоцитарної інфільтрації тканини ЩЗ. Серед патогенетичних механізмів синхронного виникнення тиреоїдиту та тиреоїдного раку важливе місце відводять порушенням клітинних механізмів, що виникають у процесі розвитку запалення, яке може бути канцерогенним чинником і присутнє на найбільш ранніх стадіях трансформації та пухлинної прогресії [51, 61]. Зважаючи на це, припускають, що характер взаємин між карциномою та хронічним тиреоїдитом може носити прозапальний, а не автоімунний характер [62]. До того ж нещодавно отримані дані свідчать, що в крові хворих на хронічний тиреоїдит, асоційований із ПК, має місце висока концентрація імуноглобулінів підкласу IgG4, що зумовлено інфільтрацією органа плазматичними клітинами, які їх секретують. Автори вважають, що саме існування запалення за наявності IgG4 причетне до розвитку ПК [17].

Наші дані свідчать, що частота осередкової лімфоїдної інфільтрації позапухлинної тканини, яка має місце в залозі пацієнтів без підвищення рівня специфічних тиреоїдних антитіл у крові, що ще не дозволяє діагностувати в них розвиток активного автоімунного процесу, суттєво не різниться між групами пацієнтів із ФА, ПК, ФК або обома останніми пухлинами одночасно, тоді як лімфоїдна інфільтрація тканини залози трапляється рідше за АК або МК (див. табл. 1, 2). Обмежена дискусія щодо ролі осередкової інфільтрації тканини залози лімфоцитами включає думку, що вона є захисною реакцією на виникнення МК [58]; щодо АК — лімфоїдна інфільтрація справляє протективну дію, спрямовану на зниження частоти метастазування пухлини [57].

Відзначимо, що хворі когорта, в залозі яких виявлено осередкову лімфоїдну інфільтрацію, були молодшими від пацієнтів, у яких за результатами гістологічного дослідження діагностовано хронічний тиреоїдит (за ФА:  $28,6 \pm 1,0$  року та  $43,2 \pm 0,8$  року; за ПК:  $33,6 \pm 0,5$  року та  $40,4 \pm 0,3$  року; за ФК:  $40,8 \pm 2,2$  року та  $47,4 \pm 1,2$  року; за двох карцином:  $37,0 \pm 2,7$  року та  $50,1 \pm 3,6$  року; за МК:  $39,5 \pm 4,1$  року та  $50,6 \pm 1,7$  року відповідно; для

всіх випадків  $p < 0,05$ ). Зазначене може бути побічним доказом послідовності цих процесів у часі.

За наявності запалення в залозі часто мають місце фіброзні та склеротичні зміни тканини та її стромальних елементів. Для вираженого автоімунного тиреоїдиту характерними є фіброз та атрофія паренхіми, а також оксифільні зміни тиреоцитів. Як видно з отриманих нами даних, у залозі пацієнтів із різними карциномами склеротичні та фіброзні зміни найрідше спостерігали за ПК, а найчастіше — за АК (див. табл. 1, 2). Зважаючи, що за АК співіснування пухлини та хронічного тиреоїдиту є менш частим, ніж за ПК, можливо, слушною є думка, що після виникнення злоякісного новоутворення навколо нього майже цілком зникає реакція сполучної тканини, пригнічується ретикуло-ендотеліальна система з розвитком дистрофічних змін у клітинах, фіброзу, сповільненням кровообігу. Це, як вважають, є захисною реакцією організму, спрямованою на ускладнення умов для прогресії захворювання [63]. Можливо, це є актуальнішим для найзлоякісніших пухлин та узгоджується з думкою, що лімфоцитарну інфільтрацію спрямовано на зниження частоти метастазування АК [57].

Щодо осередкових оксифільних змін клітин ЩЗ (поза оксифілії на тлі тиреоїдиту Хашимото) слід зазначити, що частота їх виявлення, навпаки, була вищою за таку на тлі ПК, тоді як у позапухлинній тканині за АК випадки діагностування оксифільних клітин були відсутні, як і випадки автоімунного тиреоїдиту Хашимото. Найчастіше осередкові оксифільноклітинні зміни в позапухлинній тканині відзначали серед пацієнтів із двома карциномами — ПК і ФК (надто в чоловіків), причому такі хворі були значно молодшими ( $37,7 \pm 2,3$  року та  $49,1 \pm 2,8$  року;  $p < 0,05$ ).

У ранніх дослідженнях, алгоритм яких передбачав визначення частоти раку ЩЗ на тлі її доброякісних захворювань, показано, що карциноми частіше діагностували на тлі вузлового зоба порівняно з іншими тиреоїдними захворюваннями. Автори пояснювали це особливостями відбору пацієнтів для хірургічного лікування [22]. У дослідженнях із реєстрацією у хворих із ПК лише трьох супутніх захворювань — автоімунного тиреоїдиту, вузлового нетоксичного та дифузного токсичного зоба — встановлено,

## Оригінальні дослідження

що частота перших двох була однаковою [64]. За даними дослідників із Новосибірська, перше місце серед супутніх тиреоїдному раку захворювань посідає колоїдний вузловий зоб, тоді як хронічний тиреоїдит — лише третє. З огляду на це припускають можливість існування регіонарних особливостей у частоті супутньої тиреоїдної патології [21].

За нашими даними, поширеність супутнього багатовузлового зоба суттєво різниться залежно від природи пухлини, і як тло для випадків існування одночасно ПК і ФК, а також АК він за частотою дійсно не поступається хронічному тиреоїдиту (див. табл. 2). Відзначено також, що багатовузловий зоб частіше супроводжує ФК порівняно з ПК. Причому цікаво, що є певний «кумулятивний ефект»: частота багатовузлового зоба серед пацієнтів із двома карциномами є практично сумою частоти його у хворих із ПК і хворих із ФК. Відомо, що злякисні пухлини, що існують разом із вузловими тиреоїдними захворюваннями, можуть довгий час залишатися нерозпізнаними, тому можна припустити, що таких пацієнтів тривалий час перед оперативним втручанням спостерігали з приводу саме вузлового зоба. Так, вже не викликає сумнівів, що в більшості випадків АК розвивається в літніх пацієнтів на тлі тривалого існуючого вузлового зоба. Наші спостереження цілком вкладаються в ці уявлення з огляду на більший вік хворих із супутнім багатовузловим зобом порівняно з віком пацієнтів з іншими патологічними змінами в позапухлинній тканині та пацієнтів, у позапухлинній тканині залози яких їх не виявлено (з ПК:  $45,5 \pm 0,6$  року та  $36,4 \pm 0,4$  року; з ФК:  $50,3 \pm 2,1$  року та  $35,5 \pm 1,8$  року; з АК:  $68,0 \pm 3,9$  року та  $58,7 \pm 2,0$  року; з МК  $53,8 \pm 4,2$  року та  $41,7 \pm 2,1$  року відповідно; для всіх випадків  $p_t < 0,05$ ).

На думку деяких дослідників, найбільший відсоток випадків раку має місце на тлі ФА ЩЗ [65]. Наші дані не підтверджують цього висновку, причому найчастіше ФА, як і багатовузловий зоб, мали місце в пацієнтів із наявністю в залозі двох різних карцином. Порівняння частоти ФА за папілярного та фолікулярного раку виявило більший її показник на тлі останнього (як і багатовузлового зоба). Це також стосується й поширеності кіст.

Асоціацію дифузного токсичного зоба в пацієнтів із ФА або карциномами ЩЗ виявляли

нечасто (див. табл. 1, 2). Це відповідає думці інших дослідників про однакову частоту раку ЩЗ за евтиреоїдного вузлового або дифузного токсичного зоба та про відсутність захисного ефекту гіпертиреозу на виникнення пухлин [21, 24, 25]. Поодинокими є випадки асоціації хвороби Грейвса та МК [66]. До того ж ми відзначили відсутність супутніх дифузних форм зоба (евтиреоїдного або токсичного) за наявності в залозі двох карцином (див. табл. 2).

Повертаючись до факту збільшення статевого співвідношення (ж:ч) в групах пацієнтів із карциномами, які супроводжуються хронічним тиреоїдитом, слід відзначити, що воно виявилось суттєво вищим порівняно з групами пацієнтів, у позапухлинній тканині залози яких не виявлено суттєвих патологічних змін — 11,3:1 для пацієнтів із ПК (у групі без патологічних змін 2,5:1), 41,0:1 для пацієнтів із ФК (2,0:1), 7,0:1 для пацієнтів із МК (2,4:1), 13,0:1 для пацієнтів із ПК і ФК (2,5), а також для пацієнтів із ФА 21,6:1 (3,8:1).

Надто слід відзначити надзначне перевищення частоти хронічного тиреоїдиту в жінок із ФК або ФА порівняно з чоловіками. Потрібно також підкреслити підвищення цього співвідношення в групах хворих із ФК і супутньою осередковою лімфоїдною інфільтрацією (11,7:1), із супутнім вираженим гіперпластичним процесом (10,0:1) або дифузним токсичним зобом (13,0:1), чого не спостерігалось в групах хворих з іншими пухлинами ЩЗ і є подібним значному збільшенню частки жінок із ФК і хронічним тиреоїдитом у позапухлинній тканині. Наразі ці виявлені факти пояснень не мають.

Водночас слід звернути увагу, що в позапухлинній тканині залози чоловіків частіше, ніж у жінок, діагностували виражений гіперпластичний процес (за ФА і ПК), дифузний токсичний зоб і кісти (на тлі ПК) і рідше — багатовузловий зоб, ФА та осередкові оксифільноклітинні зміни (усі за ПК).

## Висновки

Отже, результати проведеного аналізу свідчать, що вид і частота патологічних змін у позапухлинній тканині ЩЗ хворих із різними карциномами залежать від природи новоутворення, а також від статі та віку хворих.



З'ясування можливого впливу цих змін на характер пухлинного процесу буде предметом подальших досліджень.

### Список використаної літератури

- Осинский С, Ваупель П. Микрофизиология опухолей. Київ: Наукова Думка, 2009:254 с. (Osinsky S, Vaupel P. Tumors Microphysiology. Kyiv: Naukova Dumka, 2009:254 p.).
- Мишуніна ТМ, Калініченко ОВ, Тронько МД, Журнаджи ЛЮ, Стаценко ОА. Мітохондріальні та постмітохондріальні механізми апоптозу у тканині щитоподібної залози з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тиреоїдиту. Ендокринологія. 2009;14(1):48-56. (Mishunina TM, Kalinichenko OV, Tron'ko MD, Zurnadzhi LYu, Statsenko OA. Mitochondrial and postmitochondrial mechanisms of apoptosis in thyroid tissue under conditions of its lymphoid infiltration or signs of chronic thyroiditis. *Endocrinologia*. 2009;14(1):48-56).
- Mishunina T, Kalinichenko E, Tron'ko N. Abnormalities of the cell apoptosis in the unchanged extratumoral tissue of thyroid gland with a microfollicular structure. *Exp. Oncol*. 2012;34(2):112-5.
- Narun-Or-Rashid M, Asai M, Sun X, Hayashi Y, Sakamoto J, Murata Y. Effect of thyroid statuses on sodium/iodide symporter (NIS) gene expression in the extrathyroidal tissues in mice. *Thyroid Res*. 2010;3:327-38.
- Krátký J, Jiskra J. Autoimmune thyroiditis and thyroid cancer. *Vnitr. Lek*. 2015 Oct;61(10):878-81.
- Anand A, Singh K, Kushwaha J, Hussain N, Sonkar A. Papillary thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis: An association less understood. *Indian J Surg Oncol*. 2014;5(3):199-204.
- Girardi F, Barra M, Zettler C. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(3):283-7.
- Lee J, Kim Y, Choi J, Kim Y. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:343-9.
- Nourelidine S, Tufano R. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(1):21-5.
- Nam H, Lee H, Park G. Impact of co-existent thyroiditis on clinical outcome in papillary thyroid carcinoma with high preoperative serum antithyroglobulin antibody: a retrospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2016;41(4):358-64.
- Jeong J, Kim H, Lee C, Park S, Kang S, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):883-9.
- Grani G, Calvanese A, Carbotta G, D'Alessandri M, Nesca A, Bianchini M, et al. Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology. *Head Neck*. 2015;37:260-4.
- Iliadou P, Effraimidis G, Konstantinos M, Grigorios P, Mitsakis P, Patakliouta F, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis is associated with invasive characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):827-33.
- Jankovic B, Le K, Hershman J. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):474-82.
- Bircan H, Koc B, Akarsu C, Demiralay E, Demirag A, Adas M, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a prognostic factor for thyroid papillary microcarcinoma? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(13):1910-5.
- Zhang Y, Ma X, Deng F, Liu Z, Wei H, Wang X, et al. The effect of chronic lymphocytic thyroiditis on patients with thyroid cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12:277.
- Yu Y, Zhang J, Lu G, Li T, Zhang Y, Yu N, et al. Clinical relationship between IgG4-positive Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1516-24.
- Mazokopakis E, Tzortzinis A, Dalieraki-Ott E, Tsartsalis A, Syros P, Karefilakis C, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones*. 2010;9(4):312-7.
- Cordioli M, Cury A, Nascimento A, Oliveira A, Mello M, Saieg M. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(6):445-9.
- Рибаків СИ. Рак щитовидної залози. Полтава: ООО «АСМІ», 2012:571 с. (Rybakov SI. Thyroid cancer. Poltava: ООО «ASMI», 2012:571 p.).
- Бородулина ЕВ, Шевченко СП. Фоновая патология щитовидной железы как прогностический фактор заболеваемости раком щитовидной железы населения г. Новосибирска. Сибирский онкологич журн. 2009; 2(Приложение):31. (Borodulina EV, Shevchenko SP. Background thyroid pathology were predictive for thyroid cancer population of Novosibirsk. *Sibirski oncologich zhurn*. 2009;2(Suppl):31).
- Yamashita H, Nakayama I, Noguchi S, Murakami N, Moriuchi A, Yokoyama S, et al. Thyroid carcinoma in benign thyroid diseases. An analysis from minute carcinoma. *Acta Pathol Jpn*. 1985;35(4):781-8.
- Repplinger D, Bargren A, Zhang Y, Adler J, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res*. 2008;150(1):49-52.
- Preece J, Grodski S, Yeung M, Bailey M, Serpell J. Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2014;156(5):1153-6.
- Cerci C, Cerci S, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *Postgrad Med*. 2007;53(3):157-60.
- Miccoli P, Minuto M, Galleri D, D'Agostino J, Basolo F, Antonangeli L, et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *NZ J Surg*. 2006;76(3):123-6.
- Tam A, Kaya C, Kılıç FBM, Ersoy R, Çakır B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014 ;58(9):933-8.
- Nunes V, Tagliarini J, Marques M, de Godoi J, Mazeto G. A patient with Graves' disease and three types of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(5):573-4.
- Carmichael K. Hurthle cell carcinoma in a patient with Graves' disease. *Mol Med*. 2009;106(5):366-8.
- Foroughi F, Saadat N, Salehian M. Encapsulated insular carcinoma of the thyroid arising in Graves' disease: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2012;20(6):636-9.
- Яковцева ІІІ, Котык ЕА, Олейник АЕ, Данилюк СВ, Ивахно ІВ. Щитовидная железа, как объект хирургической патологии. Укр мед альманах. 2013;16(3) (додаток):157-60. (Yakovtseva II, Kotyk EA, Oleinik AE, Danylyuk CV, Ivakhno IV. The thyroid gland, as the object of surgical pathology. *Ukr med almanah*. 2013; 16(3)(Suppl):157-60.).
- Huang B, Hseuh C, Chao T, Lin K, Lin J. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol*. 2011;22(3):144-9.
- Konturek A, Barczyński M, Wierzbowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):389-94.
- Tamimi D. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol*. 2002;10(2):141-6.
- Zhu F, Shen Y, Li F, Fang Y, Hu L, Wu Y. The effects of Hashimoto thyroiditis on lymph node metastases in unifocal and multifocal papillary thyroid carcinoma: A retrospective Chinese Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2674.
- Oh C-M, Park S, Lee J, Won Y-J, Shin A, Kong H-J, et al. Increased prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in Korean patients with papillary thyroid cancer. *PLoS ONE*. 2014; 9(6):e99054.
- Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1516-27.
- Pagano L, Caputo M, Sama M, Garbaccio V, Zavattaro M, Mauri M, et al. Clinical-pathological changes in differentiated thyroid cancer (DTC) over time (1997–2010): data from the University Hospital «Maggiore della Carita» in Novara. *Endocrine*. 2012;42:382-90.
- Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen K, Kjaer S. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. *Int J Cancer*. 2012;131:2360-6.

## Оригінальні дослідження

40. Dong W, Zhang H, Zhang P, Li X, He L, Wang Z, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. *Med Sci Monit.* 2013;19:49-53.
41. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen A. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems. *Hormones.* 2010;9(2):109-17.
42. Zhumadilov Z, Gusev B, Takada J, Hoshi M, Kimura A, Hayakawa N, et al. Thyroid abnormality trend over time in northeastern regions of Kazakhstan, adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site: a case review of pathological findings for 7271 patients. *J Radiat Res.* 2000;41:35-44.
43. Dinets A, Hulchiy M, Sofiadis A, Ghaderi M, Höög A, Larsson K, et al. Clinical, genetic, and immunohistochemical characterization of 70 Ukrainian adults cases with post-Chornobyl papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:1049-60.
44. Tronko M, Brenner A, Olijnyk V, Robbins J, Epstein O, McConnell R, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4344-51.
45. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. — GLOBOCAN. — 2012, Vol. 1.0. — Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
46. Harach H, Escalante D, Day E. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol.* 2002;13:175-81.
47. Мишунина ТМ, Тронько МД. Можливі механізми асоціації тиреоїдиту та папілярної карциноми щитоподібної залози. *Фізіол журн.* 2017;63(3):000-000.
48. Azizi G, Keller J, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark K, et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2014;21(6):845-52.
49. Azizi G, Malchoff C. Autoimmune thyroid disease: a risk factor for thyroid cancer. *Endocrine Practice.* 2011;17:201-9.
50. Kim E, Lim D, Baek K, Lee J, Kim M, Kwon H, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid.* 2010;20(8):885-91.
51. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metabol.* 2014;25:656-64.
52. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 148(3): 396-402.
53. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale M, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L thyroxine. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(4):429-37.
54. Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur Thyroid J.* 2015;4(1):26-35.
55. 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;97:2682-92.
56. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano S. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology.* 2002;41:357-62.
57. Khachatryan A. The combination of cancer of the thyroid gland with autoimmune thyroiditis Hashimoto. *Probl Theor Clin Med.* 2012;2.
58. De Pasquale L, Sommaruga L, Andreani S, Bastagli A. Hashimoto's thyroiditis and medullary carcinoma in the same gland: a purely random occurrence? *Chir Ital.* 2004;56(4):557-62.
59. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital.* 2003;55(3): 365-72.
60. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg.* 2005;71(10):874-8.
61. Grivennikov S, Greten F, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883-99.
62. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(5):702-8.
63. Арендаревський ЛФ. Про реакцію організму на розвиток раку. IX з'їзд онкологів України. Вінниця, 13-15 вересня 1995. Київ, 1995;74-5. (Arendarevskyy L. On the body's response to cancer development. IX congress of oncologists Ukraine. Vinnitsa, 13-15 September 1995. Kyiv, 1995;74-5).
64. Гульчій МВ. Рак ЩЗ у поєднанні з іншою тиреоїдною патологією: особливості клініки, діагностики та лікування: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2008:36 с. (Gulchiy M. Thyroid cancer in combination with other thyroid disorders: clinical features, diagnosis and treatment. Avtoreferat dys ... dr med nauk. Kyiv, 2008:36 p.).
65. Подвязников С.О. Рак щитовидной железы. Независимое издание для практикующих врачей. Режим доступа: <http://www.rmj.ru/>. С. 8. (Podvyaznikov S. Thyroid cancer. The independent publication for practitioners. Available: <http://www.rmj.ru/>. P. 8).
66. Habra M, Hijazi R, Verstovsek G, Marcelli M. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: a case report and review of the literature. *Thyroid.* 2004;14(5):391-6.

(Надійшла до редакції 02.08.2017 р.)

## Патологические изменения во внеопухолевой ткани щитовидной железы пациентов с тиреоидными опухолями

Т.М. Мишунина, М.Ю. Болгов, Л.Ю. Журнаджи, Е.В. Калиниченко

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

**Резюме. Цель** — определить частоту сопутствующей патологии во внеопухолевой ткани щитовидной железы при наличии ее доброкачественной или злокачественной опухоли. **Материал и методы.** Ретроспективное исследование когорты больных, которые по поводу опухоли перенесли операцию на щитовидной железе (ЩЖ). Анализировали частоту присутствия во внеопухолевой ткани ЩЖ гистологических признаков патологических изменений с учетом возраста и пола больных; для части пациентов использована информация об уровне в крови ТТГ. Проведен анализ динамики распространения сопутствующих карциномам патологических изменений во внеопухолевой ткани на протяжении 2001-2015 гг. **Результаты.** Наиболее распространенными патологическими изменениями во внеопухолевой ткани ЩЖ является хронический тиреоидит, который чаще всего сопровождается папиллярную карциному, реже — фолликулярную, еще реже — медуллярную карциному или фолликулярную аденому. При анапластической карциноме хронический тиреоидит встречается в 2 раза реже, чем при папиллярной, однако сопутствующий многоузловой зоб во внеопухолевой ткани больных с анапластической карциномой (а также при одновременном наличии в железе папиллярной и фолликулярной карцином) диагностируют в 3-6 раз чаще, чем при фолликулярной аденоме, дифференцированных или медуллярной карциномах. В то же время частота очаговой инфильтрации ткани железы лимфоцитами, которая является признаком воспаления, не раз-

личается у пациентов с различными тиреоидными опухолями. За 15 последних лет наблюдения количество пациентов с папиллярной карциномой и хроническим тиреоидитом возросла в 2,4 раза; количество больных с фолликулярной карциномой с и без сопутствующего тиреоидита оставалось постоянным, а темпы повышения числа пациентов с медуллярной карциномой и медуллярной карциномой, ассоциированной с тиреоидитом, были одинаковыми. **Выводы.** Частота патологических изменений во внеопухолевой ткани щитовидной железы зависит от природы новообразования, пола и возраста больных.

**Ключевые слова:** карциномы щитовидной железы, фолликулярная аденома, хронический тиреоидит, многоузловой эутиреоидный и диффузный токсический зоб, внеопухолевая ткань щитовидной железы.

## Pathological changes in the extratumoral thyroid tissue of patients with thyroid tumors

T.M. Myshunina, M.Yu. Bolgov, L.Yu. Zurnadzhy,  
O.V. Kalinichenko

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

**Abstract. Aim** is to determine the frequency of concomitant pathology in the extratumoral tissue of the thyroid gland in the presence of a benign or malignant tumor. **Material and methods.** A retrospective study of the cohort of patients who had surgery for thyroid tumor. The frequency of presence of histological signs of pathological changes in the extratumoral thyroid tissue was analyzed,

taking into account the age and sex of patients; the information of the level of TSH in the blood was used for a part of patients. The dynamics of pathological change accompanying carcinomas in the extratumoral tissue for the period 2001-2015 was analyzed.

**Results.** The most common pathological changes in extratumoral thyroid tissue is chronic thyroiditis, which more often accompanies papillary carcinoma, less often follicular, and more rarely medullary carcinoma or follicular adenoma. In anaplastic carcinoma, chronic thyroiditis is 2 times less common than with papillary carcinoma, but concomitant multi-node goiter in the extratumoral tissue of patients with anaplastic carcinoma (as well as with papillary and follicular carcinoma present in the gland) is diagnosed 3-6 times more often than with follicular adenoma, differentiated or medullary carcinomas. At the same time, the frequency of focal infiltration of the thyroid tissue by lymphocytes, which is a sign of inflammation, does not differ in patients with various thyroid tumors. Over the last 15 years of follow-up, the number of patients with papillary carcinoma and chronic thyroiditis increased up to 2.4 times; the number of patients with follicular carcinoma with and without concomitant thyroiditis remained constant, and the rate of increase in the number of patients with medullary carcinoma and patients with the latter associated with thyroiditis was the same.

**Conclusions.** The frequency of pathological changes in the extratumorous tissue of the thyroid gland depends on the nature of the neoplasm, the sex and age of the patients.

**Keywords:** thyroid carcinomas, follicular adenoma, chronic thyroiditis, multinodular euthyroid and diffuse toxic goiter, extratumoral thyroid tissue.