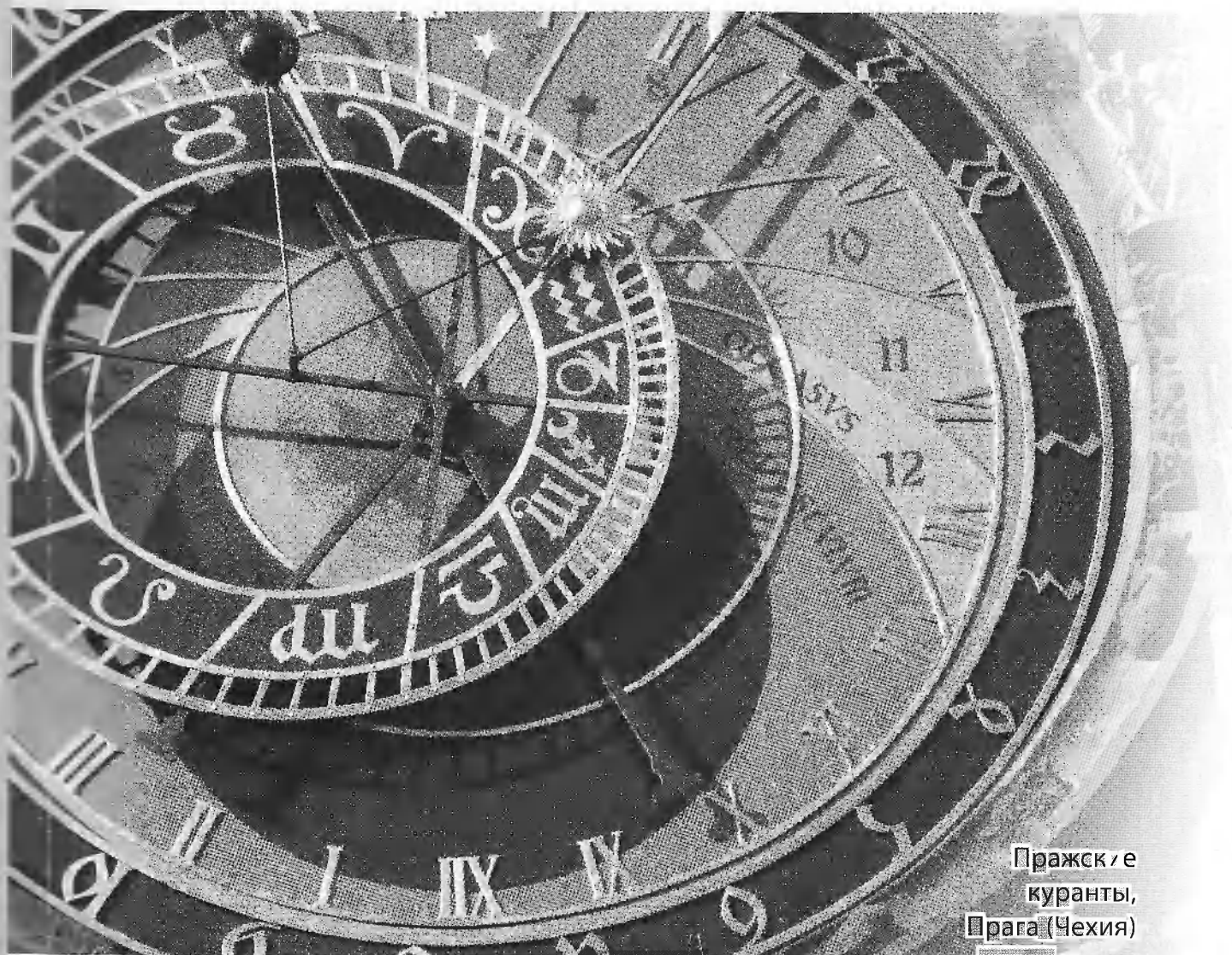


Международный научно-практический журнал

# ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (02) 2014



Пражские  
курранты,  
Прага (Чехия)

ISSN 2309-7485



9 772309 748006



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

---

Хмара И.М.

Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

Khmara I.

Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Minsk, Belarus

## Рак щитовидной железы в условиях роста заболеваемости (обзор литературы и собственные данные)

Thyroid cancer in the conditions of the increased incidence  
(literature review and own data)

---

### Резюме

В последние десятилетия повсеместно отмечается рост распространенности рака щитовидной железы (ЩЖ). В литературе в качестве одной из причин указывается улучшение диагностики. Рост диагностирования микрокарцином и опухолей больших размеров, различия по полу, связь с дифференцированными формами, сохраняющийся неизменным уровень смертности дают основание предполагать другие причины увеличения заболеваемости тиреоидной карциномой. Перечисляются возможные причины. Обсуждается параллелизм роста встречаемости в популяции папиллярного рака ЩЖ и ожирения.

Значение избытка массы тела ретроспективно проанализировано у 1223 пациентов с папиллярным раком ЩЖ 12–69 лет на момент диагностирования (1991–2004 гг.). С высокой степенью статистической значимости ( $P < 0,05$ ) выявлено, что наличие признаков нарушения питания (избыток массы тела, ожирение или величина индекса массы тела  $> 25 \text{ кг/м}^2$ ) у женщин достоверно увеличивает вероятность диагностирования папиллярного рака ЩЖ II стадии в 1,24 раза (95% ДИ 0,73–1,75), IV стадии – в 1,39 раза (95% ДИ 0,86–1,94), у мужчин – IV стадии в 2,66 раза (95% ДИ 1,74–3,59). У детей и подростков установлена прямая корреляция между уровнем базального инсулина в сыворотке крови и размером опухоли ( $R_s = 0,35$ ,  $P < 0,05$ ). Не отмечено взаимосвязи между наличием избыточной массы тела и безрецидивной выживаемостью больных папиллярным раком. Обсуждается профилактика заболевания.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, тиреоидная карцинома, ожирение, избыток массы тела.

---

### Resume

The increased incidence of the thyroid cancer has been marked for recent decades. A literature review data indicate the role of improved diagnosis. The increased number of microcarcinomas and large tumors, the differences in sex, relationship with differentiated forms, unchanged mortality rates suggest other reasons for the increased incidence of thyroid carcinoma. Possible reasons for its growth are rewired. Parallelism of increased

occurrence of papillary thyroid cancer and obesity in population is discussed. The authors analyze the role of the overweight in 1223 patients with papillary thyroid cancer at 12–69 years at the time of diagnosis (1991–2004). Overweight and obesity ( $P < 0.05$ ) (body mass index  $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) among women significantly increases the likelihood of diagnosis of papillary thyroid cancer stage II (OR 1,24 (95% CI: 0,73-1,75) and stage IV (OR 1.39 (95% CI: 0,86-1,94) and among men – in stage IV (OR 2.66 (95% CI: 1,74-3,59). Correlation between the level of blood basal insulin and tumor size ( $R_s = 0,35$ ,  $P < 0,05$ ) had been established in children and adolescents. Their was relationship between the presence of overweight and recurrence rate of papillary cancer (PFS) revealed. Prevention of the disease is being discussed.

**Keywords:** thyroid gland cancer, thyroid carcinoma, obesity, overweight.

Рак щитовидной железы (ЩЖ) занимает 5-е место среди всех форм злокачественных неоплазий [21, 47]. Заболеваемость тиреоидной карциномой составляет 1–1,5% [2, 4, 7]. В последние десятилетия повсеместно отмечается ее рост с годовым темпом прироста в различных странах от 2,4 до 8,7% во всех возрастных группах [9, 21, 47].

Возрастание частоты тиреоидного рака объясняется рядом причин. На первом месте указывается увеличение диагностических возможностей с использованием ультразвуковых и лучевых методов визуализации, биохимических маркеров [22, 28, 45, 46, 76, 82]. С данным фактом связывают преимущественный рост заболеваемости тиреоидной карциномой за счет опухолей небольшого размера [45, 76]. В то же время исследователи отмечают возрастание неоплазий различных размеров и стадий при доминирующем числе опухолей небольшого размера [22, 38, 45, 76]. Около 50% случаев приходится на неоплазии до 1 см в диаметре, 30% – на опухоли 1,1–2,0 см. Авторы сообщают об увеличении числа карцином до 2,0 см и более 4,0 см, но не опухолей среднего размера (2,0–4,0 см).

Среди факторов риска, которые могут способствовать увеличению распространенности тиреоидного рака, называют ионизирующее излучение. Сообщали об удвоении индивидуальной дозы облучения за счет роста распространенности применения диагностических процедур (стоматологические и скинтиграфические исследования, компьютерная томография, использование йодконтрастных веществ) [55]. Нельзя исключать техногенные выбросы [2, 3, 5, 7]. Особо высокая чувствительность к радиоактивному йоду установлена у детей и подростков [5, 6, 81, 84]. Показано, что риск возникновения тиреоидной карциномы у детей, подвергшихся воздействию излучения головы и шеи, обратно коррелирует с возрастом, недостоверно снижаясь к 15 годам [3, 8, 81]. Вместе с тем имеются доказательства роста распространенности тиреоидной карциномы у женщин старше 20 лет на момент воздействия ионизирующего излучения [75]. Сообщалось, что медицинское облучение (диагностическое, лучевая терапия) может увеличить вероятность возникновения рака ЩЖ у взрослых [29, 78]. Также Т.Т. Нieu и соавт. (2012) установили, что радиойодтерапия гипертиреоза в дозах от 1 Гр увеличивает риск появления тиреоидной неоплазии (ОШ 1,99, 95% ДИ 0,92–1,33) [20].

Невозможно исключить возникновение молекулярных аномалий в генезе роста тиреоидной карциномы, о чем свидетельствует возрастание диагностирования BRAF-мутаций [39, 52]. Последнее объясняет преимущественный рост тиреоидной карциномы за счет папиллярного рака [45, 76], поскольку в мире имеется тенденция как к увеличению частоты папиллярного рака, так и к росту диагностирования мутации BRAF [39].

Рассматривается роль тиреотропного гормона (ТТГ) в индукции тиреоидного рака. В норме основным фактором пролиферации фолликулярной клетки является ТТГ, его цитопролиферативное действие реализуется путем стимуляции синтеза циклического аденозинмонофосфата, дающего субстрат для протеинкиназы, а также фосфолипидного пути, необходимого для действия эпидермальных факторов роста [35, 37]. ТТГ индуцирует появление рецепторов к эпидермальным факторам роста на тиреоцитах и кратковременно увеличивает экспрессию *c-myc*, *c-fos* генов, препятствующих апоптозу клеток [1, 35, 37, 84]. Сообщалось, что риск развития рака ЩЖ у пациентов увеличивается при повышении уровня ТТГ в сыворотке [41]. Отмечается более частое диагностирование различных функциональных нарушений у пациентов с тиреоидным раком в момент диагностирования заболевания [72], исследователи также регистрируют рост первичного гипотиреоза [1, 2, 8, 37].

Одной из возможных причин тиреоидной дисфункции с увеличением синтеза ТТГ является наличие йодного дефицита [16], однако роль йодного дефицита в увеличении заболеваемости тиреоидной карциномой не доказана [24, 77]. В то же время G. Minelli и соавт. (2013) проследили зависимость между смертностью вследствие рака ЩЖ и проживанием пациентов в горных районах, относящихся к регионам с недостаточным поступлением йода [80]. Отметим, что смертность среди больных раком ЩЖ остается постоянной: 0,5–1,2 случая на 100 тыс. человек, определяя 0,3–0,5% всех случаев смерти вследствие любых онкологических заболеваний или 1% летальных исходов в год от общего числа больных с данной патологией [4, 9, 28]. Вариант тиреоидной карциномы и наличие отдаленных метастазов является предиктором рецидива и смертности [6, 7, 25]. Среди дифференцированных форм рака ЩЖ смертность от папиллярной карциномы составляет 7% за 10 лет, фолликулярной – около 15% за тот же отрезок времени [6, 7].

На изменение соотношения диагностирования гистологических вариантов тиреоидной карциномы оказывает влияние потребление йода: частота диагностирования фолликулярного рака более высока, чем папиллярного [36, 37]. Высказывается предположение о влиянии как дефицита йода, так и его повышенного поступления на диагностирование BRAF-мутаций, типичных для папиллярного рака [6, 14, 36, 82]. В эксперименте A.C. Gerard и соавт. (2012) показали воздействие йодного дефицита на индукцию по альтернативному пути ангиогенеза в ткани ЩЖ через сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) с участием индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1), что приводило к неконтролируемому росту тиреоцитов [49].

Следует отметить, что существует зависимость между дефицитом йода и развитием узлового зоба [2, 16, 37]. Распространенность злокачественных новообразований у пациентов с моноузловым узловым зобом составляет 5% [38]. Сообщалось, что в случае как моно-, так и полиузлового зоба существует равная вероятность диагностирования злокачественного новообразования [69, 74]. Вместе с тем в литературе доминирует мнение, что при полинодулярном зобе у пациентов в эндемичных по зобу регионах реже диагностируется тиреоидный рак [71].

Помимо йодного дефицита среди причин повышения синтеза ТТГ указывают на аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Последний нередко сопровождается тиреоидной дисфункцией [2, 37]. Известно сочетание этих двух заболеваний ЩЖ [62, 79]. Гипотиреоз нередко сопутствует АИТ [1, 2, 8, 37]. Высказывается мнение о более благоприятном течении папиллярного рака в случае сочетания с АИТ [26]. Однако экспрессия P2X7-рецептора у пациентов с тиреоидным раком в сочетании с АИТ ассоциировалась с многофокусным ростом опухоли, инвазией капсулы железы и метастазами в регионарные лимфатические узлы [65].

Описана возможность индуцировать канцерогенез в ЩЖ таких факторов, как вулканические загрязнения, асбест, бензол, формальдегид, пестициды, полихлорвиниловые бисфенилы и бисфенол А, полибромдифениловые эфиры [32, 66].

Показано значение факторов питания в изменении органификации йода и синтеза тиреоидных гормонов [30]. Вместе с тем роль пищевых пристрастий в патогенезе тиреоидной карциномы не доказана [11]. Сообщалось, что высокий уровень нитратов в системах водоснабжения ассоциирован с повышенным риском развития рака ЩЖ ( $RR=2,9$  (1,0–8,1) [54]. В когортных исследованиях выявлено высокое потребление мяса больными тиреоидной карциномой [73].

Установлено достоверно более низкое содержание витамина  $1,25(OH)2D(3)$  в сыворотке крови больных папиллярным раком ЩЖ, что имело негативную связь с размерами опухоли [44, 83]. Низкое содержание витамина  $D_3$  ассоциировалось с полиморфизмом гена  $CYP24A1$  [44], а также с ростом инсулинорезистентности [83]. Показано, что низкие уровни витамина D могут быть ответственны за 20% риска развития рака, связанного с повышенным индексом массы тела (ИМТ) [58].

Необходимо отметить, что избыток массы тела и ожирение ассоциированы с ростом риска развития злокачественных заболеваний различных органов и систем, особенно у женщин в период постменопаузы [18, 43]. Сообщалось, что от 4 до 20% случаев злокачественных неоплазий имеют связь с избытком массы тела [19, 43, 85].

В ряде стран отмечается прямая зависимость между ростом распространенности ожирения и заболеваемостью раком ЩЖ [23, 59, 60]. Z.G. Zhao и соавт. (2012) в ходе мета-анализа установили зависимость между развитием тиреоидной карциномы и увеличением ИМТ [64]. Показано, что риск неоплазии ЩЖ возрастает пропорционально проценту жировой ткани [59]. В популяционном исследовании J.M. Naп и соавт. (2013) определили рост заболеваемости тиреоидным раком лиц с ИМТ, превышающем нормальный на  $5 \text{ кг/м}^2$  и более [61]. Эта зависимость выявлена только у женщин, у мужчин – отсутствовала.

Из всех форм тиреоидного рака наиболее тесная связь с ожирением установлена для папиллярной карциномы [65]. Выполнение когортных исследований показало статистически значимо больший прирост заболеваемости папиллярным раком ЩЖ среди женщин, чем среди мужчин [10]. Сообщалось о наличии ассоциации между возникновением папиллярного рака и превышением роста более чем на 2 стандартных отклонения от среднего (SDS) у детей 7–13 лет [23].

Среди заболевших папиллярной карциномой, имевших избыточную массу тела, отмечен рост частоты выявления BRAF-мутаций [40, 51]. В то же время W.G. Kim и соавт. (2013) в эксперименте показали роль высококалорийного питания в индукции экспрессии гена STAT3 при тиреоидной карциноме [31]. В связи с этим обсуждается роль особенностей питания (избыток потребления белков и углеводов) в патогенезе ожирения и рака ЩЖ с заинтересованностью механизмов инсулинорезистентности [53, 57]. Инсулинорезистентность указывается как возможный фактор риска развития тиреоидной неоплазии [48]. Однако гипотеза определения однонуклеотидного полиморфизма при наличии инсулинорезистентности для выделения группы пациентов с ожирением, обладающих повышенным риском развития рака ЩЖ, была опровергнута С.М. Kitahara и соавт. [27] в исследовании «случай–контроль». Инсулинорезистентность предлагают рассматривать как возможный патогенетический механизм с заинтересованностью оси, включающей инсулин, инсулинозависимый фактор роста, лептин и адипонектин [67]. Так, у пациентов с ожирением установили прямую зависимость между объемом ЩЖ и величиной индекса инсулинорезистентности [70]. Вместе с тем показано отсутствие связи между базальным уровнем инсулина и концентрацией ТТГ в сыворотке крови [61]. P. Vignery и соавт.

(2006) считают, что инсулинорезистентность действует в том числе на другие органы, в которых нет роста диагностирования неоплазий [56]. Авторы подчеркивают, что несмотря на наличие пандемии ожирения в последние десятилетия, его специфический эффект для тиреоидной карциномы не установлен и нет точных данных о причине корреляции роста ожирения с тиреоидным раком. В то же время в ходе когортных и больших проспективных исследований было показано, что риск манифестации всех злокачественных новообразований у 50% женщин уменьшался в случае целенаправленного снижения массы тела на 10 кг и более [12, 33].

В момент диагностирования некоторых злокачественных неоплазий ожирение является фактором, который ухудшает прогноз заболевания [42, 63, 68]. В эпидемиологических исследованиях было показано, что существуют различия в оценке исследователями особенностей клинических проявлений рака ЩЖ, риска его развития, прогноза заболевания при наличии избытка массы тела и ожирения [15, 64].

В связи с этим представляло интерес изучение и характеристика папиллярной карциномы у пациентов с избытком массы тела и ожирением на основании собственных данных. С этой целью выполнен ретроспективный анализ 1223 случаев заболевания папиллярным раком ЩЖ (904 женщины и 319 мужчин). Возраст пациентов в момент диагностирования заболевания (1991–2004 гг.) составлял 12–69 лет. Формировали группу путем сортировки обследованных лиц по алфавиту и включения в анализ каждого второго.

У 938 лиц установили I стадию заболевания, у 105 пациентов – II стадию, у 8 пациентов – III стадию, в 172 случаях – IV стадию. В последней группе у 148 человек заболевание выявлено в IVa стадии, у 19 лиц – в IVb стадии, у 5 пациентов – в IVc стадии. Группировку рака по стадиям проводили согласно классификации опухолей по системе TNM, принятой Международным противораковым союзом, в частности 6-го пересмотра.

У всех пациентов провели расчет ИМТ. Полученные величины оценивали на основании рекомендаций ВОЗ для детей и подростков с учетом пола и хронологического возраста ребенка (2007). Отсутствие нарушений питания у детей устанавливали при значениях ИМТ от  $-2$  до  $+1$  SDS. Избыток массы тела определяли при величине ИМТ более 1 SDS, но менее 2 SDS. Диагноз ожирения выставляли при превышении ИМТ более чем на 2 величины SDS.

Для разделения взрослых на группы в зависимости от ИМТ использовали классификацию ВОЗ, предложенную в 1997 г., в соответствии с которой избыток массы тела определяют при показателях  $25,1$ – $29,9$  кг/м<sup>2</sup>; ожирение I, II и III степени – при ИМТ  $30$ – $34,9$  кг/м<sup>2</sup>,  $35$ – $39,9$  кг/м<sup>2</sup>, от  $40$  кг/м<sup>2</sup> и более соответственно.

У 31 пациента 12–18 лет определили уровень гликемии натощак на аппарате «Hitachi-911» фирмы Roche Diagnostics (Германия) наборами фирмы «Кармай-Диана» (Польша). У них же исследовали базальное содержание иммунореактивного инсулина на аппарате «Modular E170» фирмы Roch Diagnostica (Германия) наборами фирмы «Hoffmann-La Roche Ltd.» (Швейцария).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 7.0. При сопоставлении порядковых признаков применяли критерий  $\chi^2$ , в случаях таблиц сопряженности размером  $2 \times 2$  – поправку Йетса.

Заболевание диагностировали у 643 человек (52,6%) с нормальной массой тела, избыток массы тела определили у 340 больных (27,8%) и у 240 (19,6%) – ожирение. Как избыток массы тела, так и ожирение статистически значимо чаще отмечали у женщин (рис. 1).



**Рис. 1. Масса тела у женщин и мужчин, больных папиллярным раком ЩЖ**

Примечание: \* – достоверность различий между женщинами и мужчинами  $P\chi^2 < 0,02$ .

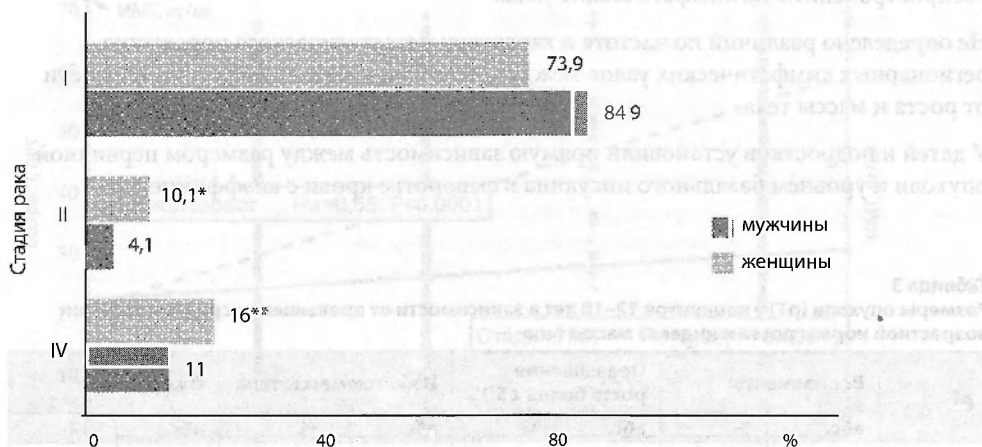
Соотношение числа женщин к числу мужчин, имеющих избыток массы тела и ожирение, приближалось к 5 : 1 против 2 : 1 у пациентов с индексом массы тела ниже  $25 \text{ кг/м}^2$ , что подтверждало отмеченное выше увеличение у больных тиреоидной карциномой с избытком массы тела и ожирением доли лиц женского пола.

Анализ распределения женщин и мужчин по группам в зависимости от стадии заболевания выявил, что у пациентов обоего пола доминировали опухоли с распространением роста, соответствующего I стадии (рис. 2).

У женщин ( $n=91$ ) статистически значимо чаще, чем у мужчин ( $n=13$ ), регистрировали патологический процесс во II стадии. Отмечена тенденция к более частому диагностированию папиллярного рака в IV стадии у женщин ( $n=145$ ), чем у мужчин ( $n=35$ ).

Вместе с тем и у женщин, и у мужчин наличие признаков нарушения питания сопровождалось ростом частоты диагностирования папиллярного рака в IV стадии (табл. 1 и 2).

Из приведенных данных следует, что отсутствуют статистически значимые различия по полу в частоте установления IV стадии заболевания у пациентов с ИМТ от 25 до  $29,9 \text{ кг/м}^2$ , а также в случаях диагностирования ожирения.



**Рис. 2. Стадии папиллярного рака ЩЖ у женщин и мужчин**

Примечание: статистическая значимость различий между женщинами и мужчинами:

\* – в группе со II стадией болезни  $\chi^2=8,7$  при  $P=0,003$ ;

\*\* – в группе с IV стадией болезни  $\chi^2=3,3$  при  $P=0,07$ .

**Таблица 1**  
Стадии папиллярного рака ЩЖ у лиц женского пола в зависимости от индекса массы тела

Стадия заболевания	Нормальная масса тела		Избыток массы тела		Ожирение	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	379	89,9	178	63,6	111	54,7
II	20	4,7	35	12,5**	36	17,7*
III	0	0	4	1,4	3	1,5
IV	23	5,4	63	22,5*	52	26,1*
Итого	422	100,0	280	100,0	202	100,0

Примечание: достоверность различий по сравнению с пациентами с нормальной массой тела:  
\*P<0,00000; \*\*P=0,001.

**Таблица 2**  
Стадии папиллярного рака ЩЖ у лиц мужского пола в зависимости от индекса массы тела

Стадия заболевания	Нормальная масса тела		Избыток массы тела		Ожирение	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	208	94,1	42	70,0	21	55,3
II	6	2,7	3	5,0	4	10,5
III	1	0,5	0	0	0	0
IV	6	2,7	15	25,0*	13	34,2*
Итого	221	100,0	60	100,0	38	100,0

Примечание: достоверность различий по сравнению с пациентами с нормальной массой тела:  
\*P<0,00000.

Как было указано в обзоре литературы, у детей с превышением роста более 2 SDS отмечен более агрессивный характер роста папиллярного рака ЩЖ [23].

У детей и подростков с превышением роста более 2 SDS, а также с избытком массы тела и ожирением нами не выявлено различий в размерах первичной опухоли и характере метастатического поражения регионарных лимфатических узлов по сравнению с пациентами, у которых отсутствовали признаки опережения роста и нарушения питания (табл. 3 и 4). Поскольку в группе детей и подростков все случаи заболевания были диагностированы в I стадии, то анализ проводился в сопоставлении с критериями первичной опухоли и ее непосредственным распространением на лимфатические узлы.

Не определено различий по частоте и характеру метастатического поражения регионарных лимфатических узлов между девочками и мальчиками в зависимости от роста и массы тела.

У детей и подростков установили прямую зависимость между размером первичной опухоли и уровнем базального инсулина в сыворотке крови с коэффициентом

**Таблица 3**  
Размеры опухоли (pT) у пациентов 12–18 лет в зависимости от превышения средних величин возрастной нормы роста и индекса массы тела

pT	Все пациенты		Превышение роста более 2 SD		Избыток массы тела		Ожирение	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	101	29,8	3	15,8	4	20,0	1	33,3
2	117	34,5	7	36,8	9	45,0	1	33,3
4	121	35,7	9	47,4	7	35,0	1	33,3
Итого	339	100,0	19	100,0	20	100,0	3	100,0



**Таблица 4**  
**Метастатическое поражение лимфатических узлов у пациентов 12–18 лет в зависимости от превышения средних величин возрастной нормы роста и индекса массы тела**

Показатель	Все пациенты		Превышение роста более 2 SDS		Избыток массы		Ожирение	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
N0	104	30,7	3	15,8	2	10,0	2	66,7
N1	120	35,4	6	31,6	9	45,0	1	33,3
N1a–1b	115	33,9	10	52,6	9	45,0	0	0
Итого	339	100,0	19	5,6	20	5,9	3	0,9

корреляции ( $R_s$ ) равным 0,35 при  $Z=2,3$  и  $P=0,021$  ( $n=31$ ), что предполагало участие инсулина в регуляции клеточного роста и митогенеза.

По литературным данным известно о зависимом от возраста увеличении частоты встречаемости избыточной массы тела и диагностировании агрессивного роста папиллярного рака [2, 7].

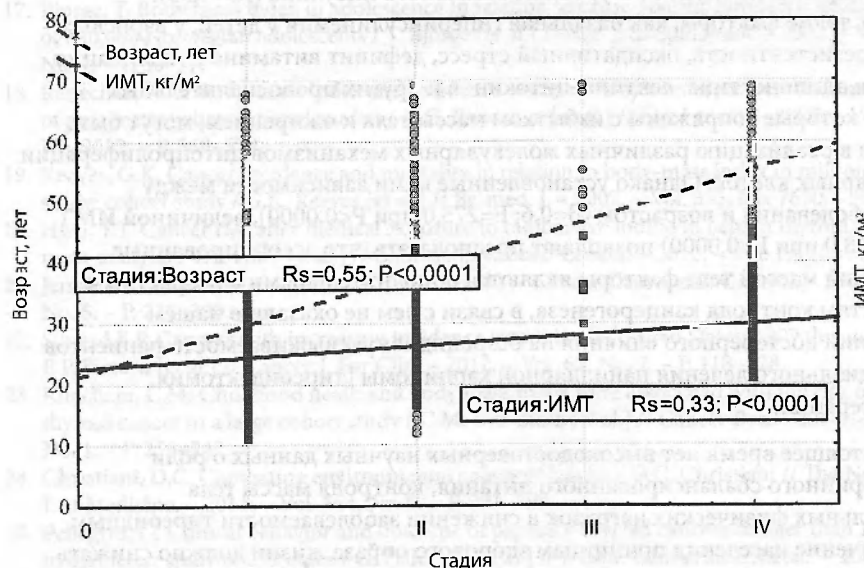
На рис. 3 приведены корреляционные зависимости между стадией заболевания и возрастом, а также индексом массы тела.

Данные зависимости прослеживались у пациентов обоего пола, коэффициенты корреляции не имели статистически значимых различий между обследованными женщинами и мужчинами.

Методом регрессионного анализа подтверждена зависимость между стадией опухоли и возрастом ( $\beta=0,6$ ;  $F=275,0$  при  $P<0,0000$ ), величиной индекса массы тела ( $\beta=0,3$ ;  $F=88,0$  при  $P<0,0000$ ). Согласно результатам корреляционного и регрессионного анализа сила влияния возрастного фактора достоверно больше, чем избыточной массы тела ( $P<0,0000$ ).

Для установления возможной зависимости между стадией заболевания и массой тела ( $ИМТ>25$  кг/м<sup>2</sup>) у пациентов различного возраста проведен анализ методом Кокса для расчета пропорциональных рисков.

У женщин избыток массы тела ( $ИМТ>25$  кг/м<sup>2</sup>) увеличивал вероятность диагностирования папиллярного рака ЩЖ во II стадии в 1,24 раза (95% ДИ 0,73–1,75)



**Рис. 3.** Корреляционные зависимости между стадией папиллярного рака ЩЖ и возрастом, ИМТ при диагностировании заболевания

и в IV стадии – в 1,39 раза (95% ДИ 0,86–1,94). У мужчин при наличии признаков нарушения питания (избыток массы тела, ожирение) вероятность диагностирования папиллярного рака в IV стадии возрасала в 2,66 раза (95% ДИ 1,74–3,59) ( $P < 0,05$ ).

Выполнен анализ частоты рецидива папиллярного рака ЩЖ после специального лечения (тотальная тиреоидэктомия, радиойодтерапия) в зависимости от массы тела.

Прогрессия заболевания в течение первых 10 лет после специального лечения выявлена у 55 пациентов. Из них ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> имели только 29,1% человек. В ходе анализа методом Кокса вклад избыточной массы тела в возникновение рецидива заболевания не установлен.

Изучая связь избыточной массы тела и ожирения, следует отметить значение рациональных физических нагрузок для профилактики злокачественных новообразований [50]. Предполагается, что регулярная физическая активность помогает поддерживать здоровую массу тела, регулирует содержание половых гормонов, инсулина, простагландинов и благотворно влияет на иммунную систему [13].

Таким образом, анализ данных литературы продемонстрировал многофакторный характер роста распространенности тиреоидного рака. Предупреждению канцерогенеза должно способствовать предотвращение техногенных радиационных воздействий и действия иных экологических поллютантов, дифференцированный подход к назначению рентгенологических обследований, проведение профилактических мероприятий по предотвращению дефицита йода, витамина D и развития тиреоидных дисфункций, борьба за рациональный образ жизни и правильное питание.

Собственные данные с высокой степенью достоверности ( $P < 0,05$ ) показали, что наличие признаков нарушения питания (избыток массы тела, ожирение или ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>) увеличивает вероятность диагностирования папиллярного рака ЩЖ II стадии у женщин в 1,24 раза (95% ДИ 0,73–1,75), IV стадии – в 1,39 раза (95% ДИ 0,86–1,94), у мужчин – тиреоидной карциномы IV стадии в 2,66 раза (95% ДИ 1,74–3,59).

У детей и подростков установлена достоверная зависимость ( $P < 0,05$ ) между размером первичной опухоли и уровнем базального инсулина ( $R_s = 0,35$ ). Возможно, такие факторы, как базальная гиперинсулинемия у детей, у взрослых – инсулинорезистентность, оксидативный стресс, дефицит витамина D, активация продукции адипонектина, лептина, цитокинов и других провоспалительных факторов, которые сопряжены с избытком массы тела и ожирением, могут быть вовлечены в реализацию различных молекулярных механизмов цитопролиферации фолликулярных клеток. Однако установленные нами зависимости между стадией заболевания и возрастом ( $\beta = 0,6$ ;  $F = 275,0$  при  $P < 0,0000$ ), величиной ИМТ ( $\beta = 0,3$ ;  $F = 88,0$  при  $P < 0,0000$ ) позволяют предполагать, что ассоциированные с избыточной массой тела факторы являются дополнительными к возрастным особенностям контроля канцерогенеза, в связи с чем не оказали в нашем исследовании достоверного влияния на безрецидивную выживаемость пациентов после специального лечения папиллярной карциномы (тиреоидэктомия, радиойодтерапия).

Хотя в настоящее время нет высокодостоверных научных данных о роли низкокалорийного сбалансированного питания, контроля массы тела и рациональных физических нагрузок в снижении заболеваемости тиреоидным раком, обучение населения принципам здорового образа жизни должно снижать риски развития неоплазий [13, 17, 34, 50]. Представляется важным поиск перспективных онкомаркеров для пациентов с избыточной массой тела.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сломинский, П.А. Генетические факторы риска патологии щитовидной железы / П.А. Сломинский [и др.] // Клинич. медицина. – 2005. – № 8. – С. 42–48.
2. Данилова, Л.И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л.И. Данилова. – Минск–Нагасаки: Neuwadou offset, 2005. – 470 с.
3. Коваленко, А.Е. Особенности клиники и хирургического лечения больных раком щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / А.Е. Коваленко, Ин-т эндокринол. и обмена веществ им. В.П. Комисаренко. – К., 2003. – 36 с.
4. Ванушко, В.Э. Рак щитовидной железы / В.Э. Ванушко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 4. – С. 43–53.
5. Рак щитовидной железы в Беларуси / под ред. Е.П. Демидчика. – Минск: 1999. – 220 с.
6. Демидчик, Ю.Е. Рак щитовидной железы у детей: факторы прогноза / Ю.Е. Демидчик [и др.] // Докл. Нац. АН Беларуси. – 2005. – Т. 49, № 3. – С. 80–85.
7. Шлюмберже, М. Опухоли щитовидной железы / М. Шлюмберже, Ф. Пачини. – Paris: Nucleon, 1999. – 345 с.
8. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / под ред. Л.Н. Астаховой. – Минск: 1996. – 216 с.
9. Zhu, C. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the united states, 1973–2004 / C. Zhu [et al.] // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, No. 10. – P. 10610–1066.
10. Zhu, C. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in United States, 1973–2004 / C. Zhu [et al.] // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, No. 10. – P. 1061–1066.
11. Mack, W.J. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea / W.J. Mack [et al.] // Cancer Causes and Control. – 2003. – Vol. 14, No. 8. – P. 773–785.
12. Ahn, J. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk / J. Ahn [et al.] // Arch. internal medicine. – 2007. – Vol. 167, No. 19. – P. 2340–2348.
13. Kushi, L.H. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity / L.H. Kushi [et al.] // N. Engl. Med. – 2012. – Vol. 62, No. 1. – P. 30–67.
14. Guan, H. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer / H. Guan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, No. 5. – P. 1612–1617.
15. Kim, H.J. Associations between body mass index and clinic-pathological characteristics of papillary thyroid cancer / H.J. Kim [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2013. – Vol. 78, No. 1. – P. 134–140.
16. Chen, Z. Associations of noniodized salt and thyroid nodule among the Chinese population: a large cross-sectional study / Z. Chen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2013. – Vol. 98, No. 3. – P. 684–692.
17. Bjorge, T. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents / T. Bjorge [et al.] // Am. J. of Epidemiol. – 2008. – Vol. 168, No. 1. – P. 30–37.
18. Renechan, A.G. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies / A.G. Renechan [et al.] // The Lancet. – 2008. – Vol. 371, No. 9612. – P. 569–578.
19. Reeves, G.K. Cancer incidence and mortality in relation to body-mass index in million women study: cohort study / G.K. Reeves [et al.] // Br. med. J. – 2007. – Vol. 335, No. 7630. – P. 1134–1139.
20. Hieu, T.T. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis / T.T. Hieu [et al.] // Endocrine-Related Cancer. – 2012. – Vol. 19, No. 5. – P. 91–95.
21. Jemal, R. Cancer statistics 2010 / R. Jemal [et al.] // Cancer Causes and Control. – 2009. – Vol. 20, No. 5. – P. 277–300.
22. Simard E.P. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008 / E.P. Simard [et al.] // Cancer J. For Clin. – 2012. – Vol. 62, No. 2. – P. 118–128.
23. Kitachara, C.M. Childhood health and body mass index were associated with the risk of adult thyroid cancer in a large cohort study / C.M. Kitachara [et al.] // Cancer Res. – 2014. – Vol. 74, No. 1. – P. 235–242.
24. Christiani, D.C. Combating environmental causes of cancer / D.C. Christiani // The New Engl. J. of Medicine. – 2011. – Vol. 364, No. 9. – P. 791–793.
25. Pellegriti, G. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases / G. Pellegriti [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, No. 8. – P. 3713–3720.

26. Schaffler, A. Coexistent thyroiditis is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma / A. Schaffler [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 28. – P. 838–844.
27. Kitahara, C.M. Common obesity-related genetic variants and papillary thyroid cancer risk / C.M. Kitahara [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2012. – No. 12. – P. 2268–2271.
28. Davies, L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002 / L. Davies, H.G. Welch // *J. of the Am. Med. Association.* – 2006. – Vol. 295, No. 18. – P. 2164–2167.
29. Memon, A. Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study / A. Memon [et al.] // *Acta Oncologica.* – 2010. – Vol. 49, No. 4. – P. 447–453.
30. Kilfoy, B.A. Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study / B.A. Kilfoy [et al.] // *Intern. J. of Cancer.* – 2011. – Vol. 129, No. 1. – P. 160–172.
31. Kim, W.G. Diet-induced obesity increases tumor growth and promotes anaplastic change in thyroid cancer in mouse model / W.G. Kim [et al.] // *Endocrinology.* – 2013. – Vol. 154, No. 8. – P. 2936–2947.
32. Zhang, Y. Do polybrominated diphenyl ethers (PBDE) increase the risk of thyroid cancer? / Y. Zhang [et al.] // *Bioscience Hypotheses.* – 2008. – Vol. 1, No. 4. – P. 195–199.
33. Sjostrom, L. Effect of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obesity Subject study): a prospective, controlled, intervention trial / L. Sjostrom [et al.] // *The Lancet.* – 2009. – Vol. 10, No. 7. – P. 653–662.
34. Sjostrom, L. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial / L. Sjostrom [et al.] // *The Lancet oncol.* – 2009. – Vol. 10, No. 7. – P. 653–662.
35. Farid, M.R. Molecular basis of thyroid cancer / M.R. Farid, Y. Shi, M. Zou // *Endocrinol. Rew.* – 1994. – Vol. 15, No. 2. – P. 202–232.
36. Feldt-Rasmussen, U. Iodine and cancer / U. Feldt-Rasmussen // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11, No. 5. – P. 483–486.
37. Greenspan, F.S. *Basic and Clinical Endocrinology* / F.S. Greenspan, D.G. Gardner. – NY: The McGraw-Hill Companies, 2004. – 976 p.
38. Hegedus, L. Clinical practice. The thyroid nodule / L. Hegedus // *The New Engl. J. of Medicine.* – 2004. – Vol. 351, No. 17. – P. 1764–1771.
39. Mathur, A. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study / A. Mathur [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117, No. 19. – P. 4390–4395.
40. Mathur, A. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study / A. Mathur [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117, No. 19. – P. 4390–4395.
41. Haymart, M.R. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage / M.R. Haymart [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, No. 3. – P. 809–814.
42. Hurting, S.D. Energy balance, host-related factors and cancer progression / S.D. Hurting, N.A. Berger // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, No. 26. – P. 4028–4065.
43. Ignatenco, N.A. Gets the fat out! / N.A. Ignatenco, E.W. Gerner // *Cancer Prev. Res.* – 2013. – Vol. 6, No. 3. – P. 161–164.
44. Penna-Martinez, M. Impaired vitamin D activation and association with CYP24A1 haplotypes in differentiated thyroid carcinoma / M. Penna-Martinez [et al.] // *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22, No. 7. – P. 709–716.
45. Kent, W. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease / W. Kent [et al.] // *Canad. Med. Association J.* – 2007. – Vol. 177, No. 11. – P. 1357–1361.
46. Grodski, S. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection / S. Grodski [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144, No. 6. – P. 1038–1048.
47. Kilfoy, B.A. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002 / B.A. Kilfoy [et al.] // *Cancer Causes and Control.* – 2009. – Vol. 20, No. 5. – P. 525–531.
48. Akker, M. Investigation of insulin resistance gene polymorphisms in patients with differentiated thyroid cancer / M. Akker [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2014.
49. Gerard, A.C. Iodine-deficiency-induced long lasting angiogenic reaction in thyroid cancers occurs via a vascular endothelial growth factor-hypoxia inducible factor-1-dependent, but not a reactive oxygen species-dependent, pathway / A.C. Gerard [et al.] // *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22, No. 7. – P. 699–708.
50. McTiernan, A. Mechanisms linking physical activity with cancer / A. McTiernan // *Nature Reviews Cancer.* – 2008. – Vol. 8, No. 3. – P. 205–211.
51. Romei, C. Modification in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years / C. Romei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Methab.* – 2012. – Vol. 97, No. 7. – P. 1758–1765.
52. Romei, C. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years / C. Romei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, No. 9. – P. 1758–1765.

53. Agate, L. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors / L. Agate, L. Lorusso, R. Elisei // *J. Endocrinol. Invest.* – 2012. – Vol. 35, No. 6. – P. 3–9.
54. Kilfoy, B.A. Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease / B.A. Kilfoy [et al.] // *Epidemiology.* – 2010. – Vol. 21, No. 3. – P. 389–395.
55. Mettler Jr., F.A. Nuclear Medicine Exposure in the United States, 2005–2007: preliminary results / F.A. Mettler Jr. [et al.] // *Seminars in Nuclear Med.* – 2008. – Vol. 38, No. 5. – P. 384–391.
56. Vignery, P. Obesity and cancer / P. Vignery [et al.] // *Nutrition, Metabol. and Cardiovascular Diseases.* – 2006. – Vol. 16, No. 1. – P. 1–7.
57. Marcello, M.A. Obesity and excess protein and carbohydrate consumption are risk factors for thyroid cancer / M.A. Marcello [et al.] // *Nutr. Cancer.* – 2012. – Vol. 64, No. 8. – P. 1190–1195.
58. Lagunova, Z. Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? / Z. Lagunova [et al.] // *Molecular Nutrition and Food Research.* – 2010. – Vol. 54, No. 8. – P. 1127–1133.
59. Xu, L. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of tree case-control studies / L. Xu [et al.] // *Thyroid.*
60. Kitachara, C.M. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies / C.M. Kitachara [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* – 2011. – Vol. 20, No. 3. – P. 464–472.
61. Han, J.M. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in large, bltrasonographically screened population / J.M. Han [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 168, No. 6. – P. 879–886.
62. Alecu, L. Occult thyroid carcinoma in our experience – should we reconsider total thyroidectomy for benign thyroid pathology? / L. Alecu [et al.] // *Chirurgia (Bucur).* – 2014. – Vol. 109, No. 2. – P. 191–197.
63. Calle, E.E. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults / E.E. Calle [et al.] // *N. Engl. Med.* – 2003. – Vol. 348, No. 17. – P. 1625–1638.
64. Zhao, Z.G. Overweight, Obesity and Thyroid Cancer Risk: a Meta-analysis of Cohort Studies / Z.G. Zhao [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2012. – Vol. 40, No. 6. – P. 2041–2050.
65. Kwon, J.H. P2X7 Receptor Expression in Coexistence of Papillary Thyroid Carcinoma with Hashimoto's Thyroiditis / J.H. Kwon [et al.] // *Korean J. Pathol.* – 2014. – Vol. 48, No. 1. – P. 30–35.
66. Pellegriti, G. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of sicily / G. Pellegriti [et al.] // *J. of the National Cancer Institute.* – 2009. – Vol. 101, No. 22. – P. 1575–1583.
67. Pappa, T. Obesity and thyroid cancer / T. Pappa, M. Alevizaki // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24, No. 2. – P. 190–199.
68. Pollak, M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia / M. Pollak // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol. 8, No. 12. – P. 915–928.
69. Frates, M.C. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography / M.C. Frates [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, No. 9. – P. 3411–3417.
70. Sousa, P.A. Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity / P.A. Sousa [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2013. – Vol. 52, No. 2. – P. 120–125.
71. Brito, J.P. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis / J.P. Brito [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, No. 4. – P. 449–455.
72. Dişel, U. Prevalence of thyroid dysfunction in untreated cancer patients: a cross-sectional study / U. Dişel [et al.] // *Med. Oncol.* – 2012. – Vol. 29, No. 5. – P. 3608–3613.
73. Wie, G. Red meat consumption is associated with an increased overall cancer risk: a prospective cohort study in Korea / G. Wie [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 28, No. 4. – P. 1–10.
74. Cooper, D.S. American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, No. 11. – P. 1167–1214.
75. Richardson, D.B. Exposure to ionizing radiation in adulthood and thyroid cancer incidence / D.B. Richardson // *Epidemiology.* – 2009. – Vol. 20, No. 2. – P. 181–187.
76. Enewold, L. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005 / L. Enewold [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* – 2009. – Vol. 18, No. 3. – P. 784–791.
77. Dal Maso, L. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional / L. dal Maso [et al.] // *Cancer Causes and Control.* – 2009. – Vol. 20, No. 1. – P. 75–86.
78. Ron, E. Cancer risks from medical radiation / *Health Physics.* – 2003. – Vol. 85, No. 1. – P. 47–59.
79. Pezzolla, A. The association between differentiated thyroid carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis / A. Pezzolla [et al.] // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, No. 12. – P. 1408–1411.
80. Minelli, G. The geographical pattern of thyroid cancer mortality between 1980 and 2009 in Italy / G. Minelli [et al.] // *Thyroid.* – 2013. Vol. 23, No. 12. – P. 1609–1618.

81. Ron, E. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies / E. Ron [et al.] // *Radiat. Res.* - 1995. - Vol. 141, No. 3. - P. 259-277.
82. Rego-Iraeta, A. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma / A. Rego-Iraeta [et al.] // *Thyroid.* - 2009. - Vol. 19, No. 4. - P. 333-340.
83. Sahin, M. Vitamin D<sub>3</sub> levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients / M. Sahin [et al.] // *Med. Oncol.* - 2013. - Vol. 30, No. 2. - P. 709-716.
84. Williams, E.D. The pathology and pathogenesis of thyroid and parathyroid tumors / E.D. Williams // *Thyroid and parathyroid tumors: abstracts Int. symp., March 24-27, 1999.* - Vien, 1999. - P. 1-2.
85. Wolin, K.Y. Obesity and cancer / K.Y. Wolin, K. Carson, G.A. Colditz // *Oncologist.* - 2010. - Vol. 15, No. 6. - P. 556-565.

Поступила в редакцию: 06.05.2014

Контакты: khmara-im@tut.by