

*АГЛЯДЫ*

УДК 616.441-006.6-037

*П. Я. КАРАТКЕВІЧ<sup>1</sup>. Ю. Я. ЮЯМЦЧЫК<sup>1</sup>. Ю. М. ГАІН<sup>1</sup>. В. В. БАР'ЯШ<sup>2</sup>*

**ПАПЛЯРНЫ РАК ШЧЫТАПАДОБНАЙ ЗАЛОЗЫ: ФАКТАРЫ ПРАГНОЗУ**

*'Беларуская медыцынская акадэмія паслядыпломнай ідукацыі', МІНСК,  
Беларускі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Мінск*

*(Поступила в редакцию 05.05.2014)*

Рак шчытападобнай залозы (ШЗ) - найбольш частая злаякасная пухла эндакрынная сютэма. Штогадова я го доля складас 1-1,5 % ад усіх упершыню устаноуленых выпадкаў злаякасных новаутварэнняў [1]. У 2011 г. у 3111А рак ШЗ дыягнаставаны у 48 020 чалавек [2]. Тэндэнцыя да росту дадзенай паталогіі характэрна для насельніцтва усіх кантынентаў, за выключэннем Афрыкі, што звязана з нязменным выяўленнем такіх паражэнняў у гэтым рэгіоне [3-6]. У Рэспубліцы Беларусь за апошнія 30 гадоў адзначасца устойлівы рост захворвання ракам ШЗ [7-11]. За 10 гадоў частата штогод рэпэструемых выпадкаў захворвання ў Беларусі павялічылася ад 1022 у 2001 г. да 1169 у 2010 г. У 2012 г. стандартызаваны паказчык захворвання склаў 12,1 выпадка на 100 000 насельніцтва.

Адны даследчышы мяркуюць, што рост захворвання абумоўлены шырокім выкарыстаннем ультрагукваго даследавання (УГД), якое выконваецца з дапамогай тонкаголкавай пункцыйна-аспрацыйнай біопсіі, а таксама ўкараненнем высокаадчувальных метадаў дыягностыкі: УГД з выкарыстаннем доплераграфіі, а таксама камп'ютарнай, магнітна-рэзанансавай і пазітронна-эмісійнай тамаграфіі [12, 13]. Іншыя аўтары [14, 15] алзначаюць, што распаўсюджанне дадзенай анкалагічнай паталогіі абумоўлена выключна ростам захворвання папулярным ракам ШЗ (ПРШЗ), пры гэтым назіраецца павялічэнне частаты выяўлення пухлін як малых, так і вялікіх памераў, устаноулены таксама непарапартыянальны рост паражэнняў па узроставай і палавой прыкметах.

Да патэнцыйных экзагенных канцэрагенных фактараў адносяць рэнтгенаўскае апраменьванне, выкарыстанне ў медыцынскай практыцы <sup>131</sup>I, прыём узбагачаных сдам прадуктаў, нятрату. Эндагеннымі фактарамі лічацца: тырэатропны гармоніі (ТТГ), аўтаімунны тырэаідыт, атлусценне і Інсулінрэзістэнцнасьць. Аднак прычына росту захворвання ракам ШЗ да канна не зусім ясная і, верагодна, абумоўлена камбінацыяй вышэйпрыведзеных фактараў [10, 16.. ]У].

У 78-97 % пацыентаў выяўляюць папулярную, у 10-14 % фалжулярную, у 4-5 % - мсдулярную карцыномы. Высокаагрэсывныя формы новаутварэнняў ШЗ (анэпластычны, дрэнна дыферэнцыраваны і плоскаклетачны рак) сустракаюцца у 1...1,6 % выпадкаў [10, 20-22]. ПРШЗ прысутшчае ў папуляцыі значна часцей, чым выяўлясца пры шструментальных даследаваннях. У аўтапсііным матэрыяле м'якаклетачны ачагі ПР выяўлялі ў 5—24 % памерлых, якія не мелі раней аб'ектыўных прыкмет хваробы ШЗ. Чаецеп ПР сустракаецца ў жанчын маладога узросту [23], у 5-10 % выпадкаў с'н мае сямейны характар [24].

Дыферэнцыраваны рак ШЗ - гэта адзшая злаякасная нухліна, пры якой на азначэнне стадыі працэсу уплывае узрост. Упершыню узрост як крытэрыі стадыі захворвання быў скарыстаны ў другім выданні AJCC Cancer Staging Manual (апублікаваны ў 1983 г.), у якім папыепты былі падзелены на дзве групы: да 45 гадоў і старей за 45 гадоў. Розныя даследаванні паівярджалі

лепшы прагноз у хворых маладзей за 45 гадоу у параўнанні з пацыентамі старэйшай уфроставай групы [25, 26]. Іншыя фактары для фарміравання прагнастычных груп прапанавалі ўзроставыя межы ад 40 да 60 гадоу [27-29]. Даследачы з ЗША, выкарыстоўваючы амерыканскую базу дзеных SEER, прааналізавалі 42 209 назіранняў для азначэння ўплыву ўзросту на выжыванне. Выжывальнасць пацыентаў старэй за 45 гадоу была значна шэй ( $P < 0,0001$ ). Прычыніна-спецыфічная выжывальнасць значна зніжлася з 35-гадовага ўзросту і пагаршалася з кожнай дэкадай ( $P < 0,001$ ). У пацыентаў старэй за 35 гадоу верагоднасць памерці ад рака аказалася ў 14 разоў большай, чым у асоб маладшай узроставай групы [30].

Па дзеных Шэрага даследаваннях, мужчынскі пол - неспрыяльны прагнастычны фактар, як і ўплывае на выхад ПРШЗ [26, 31]. У той жа час, згодна з амерыканскай базай дзеных SEER, абследаванні 36 725 пацыентаў з дыферэнцыраваным ракам ШЗ накіравала, што мужчынскі пол не адносіцца да незалежных фактараў прагнозу [30]. Пры манаварыянтным аналізе ўплыву полу на вынікі лячэння лепшыя паказчыкі былі выяўлены ў асоб жаночага полу ( $P < 0,001$ ). Аднак пры мульшварыянтнай ацэнцы, якая ўключае паказчыкі ўзросту і стадыя працэсу, верагодных адрозненняў у выжывальнасці не выяўлена (маладзей за 45 гадоў: II стадыя -  $P = 0,091$ ; чарэй за 45 гадоў: I стадыя -  $P = 0,936$ , II стадыя -  $P = 0,246$ , III стадыя -  $P = 0,21$ , IV стадыя -  $P = 0,549$ , V стадыя -  $P = 0,298$ ). Толькі ў пацыентаў маладзей за 45 гадоў з I стадыяй пухлінкага працэсу атрыманы статыстычна значныя адрозненні ў паказчыках выжывальнасці ( $P < 0,0001$ ). Горшыя вынікі лячэння асоб мужчынскага полу тлумачыцца тымі фактамі, што ў іх ПРШЗ дэятнаставаўся ў большай старэйшым узросце і на запущанай стадыя захворвання [26, 31].

Мяркуюць, што адрозненні ў паказчыках выжывальнасці ў залежнасці ад узросту звязаны з уплывам эстрагенаў. Аднак атрыманыя дзеныя па ўплыву жаночых палавых гармонаў на цяжэнне рака ШЗ аказаліся досыць супярэчлівымі [32-34]. Паказчыкі захворвання ПРШЗ зніжаюцца пасля менапаузы і ўзрастае пры перэстрагеші [35, 36]. У жанчын, якім анкалагічны дыягназ быў устаноўлены ва ўзросце да 55 гадоў, адзначаліся лепшыя паказчыкі прычыніна-спецыфічнай выжывальнасці, у той жа час як у жанчын старэй за 55 гадоў прагноз захворвання не адрозніваўся ад аналагічнага паказчыка ў пацыентаў мужчынскага полу. Генуе меркаванне, што эстрагены, валодаючы канцэрагеннымі эфектамі, у той жа час аказваюць дадагковы ўплыў на цяжэнне і прагноз рака ШЗ. Па гэтай прычыне і былі дасягнуты лепшыя вынікі лячэння пацямпак рэпрадуктыўнага ўзросту [37].

Вядома, што большы памер новаутварэння павядапчвае рызыку смерці ад ПРШЗ, але я то іаарогавае значэнне, якое размяжоўвае пацыентаў на групы высокай і нізкай рызыкі, канчаткова не вызначана [38]. Адзначана, што пухлы большай велічыні асацыіруюцца з мульшфакальным і экстратырошным ростам, рэгіянальным і аддаленым метастазамі, рызыка з'яўлення аддаленых метастазаў рэзка ўзрастае пры памеры новаутварэння больш за 2 см [39]. І ў дзеных іншых аўтараў, значным фактарам рызыкі быў памер пухлы больш за 4 см [40]. Паводле іншых даследаванняў, рызыка экстратыроднага раепаусюджвання і аддаленых метастазаў жспанейтпа ўзрастае пачынаючы з велічыні першаснага ачага 1 см [41]. Калектыўнаму нямецкіх аўтараў, прааналізавалі групу пацыентаў, якія маюць распаусюджванне рака за межы капсулы ШЗ, устанавілі, што безпадзейная і агульная выжывальнасць карэйнае з павелічэннем памеру першаснай пухліны. Пры мульшварыянтным аналізе павелічэнне новаутварэння больш за 2 см і макракапчнае экстратыроднае распаусюджванне (pT4a) аказаліся незалежнымі фактарамі прагнозу [42].

Экстратыроднае распаусюджванне пухлы. у асноўным макракапчнае, пагаршае прагноз, аб чым сведчыць статыстычна значнае павелічэнне выпадкаў смяротнасці пацыентаў на 6-71 % і рызык рэцыдыву на 37-64 % [43]. У залежнасці ад ступені распаусюджвання пухлы за межы капсулы ШЗ вылучаюць мпмальнае экстратыроднае распаусюджванне (перытыродныя мышцы і мяккія тканіны) і масіўнае (інвазія зварочтпа гартанната нерва, грахеі, пюток, стрававода, падскурна-глушчавай клятчаткі) [38]. У 53 % назіранняў пухлы залучае ў працэс перытырошныя мышцы, у 47 % - зваротны гартанны нерв, у 31 % - трахею, у 21 % - стрававод, у 12 % тартань. Масцуная экстратыроднае параженне спалучана з большай высокай рызыкай смерці і рэцыдыву ў пацыентаў з ПРШЗ, у той жа час пры мшгмадным экстратырошным росце пухлы дзенай тэндэнцыі не было адзначана, асабліва ў пацыентаў маладзей за 45 гадоў [43-45].

Ашыш вышкау лячэння 212 пацыентау з ПРШЗ паказау, што у 71 з якіх мела месца жэстра-тырошнае распаусюджванне пухлшы (у 32 % - макраскатчнае, у 68 % - мжраскашчнае). Рэцыдывы захворвання адзначаны у 52 % пацыентау з макраскашчным экстратырсмдым распаусюджваннем, у 21 % - з мшмальным, у 13 % - без экстракапсулярнай швазп. Пры мультыварыянтным аналізе рызыка рэцыдыву у пацыентау з макраскашчным экстратырошным ростам пухлшы была у 6,4 раза вышэй, чым пры мшмальным распаусюджванш працэсу ( $P < 0,02$ ). Таксама вызначана значнае пашжэнне паказчыка прычынна-спецыфічнай выжывальнасці у пацыентау дадзенай трупы [46]. У выпадках захворвання з мшмальнай экстратырсмдынай швазш і без яе статыстычна значага паветмчэння часта'п>1 рэцыдываў не было; таксама не усталявана значных адрозненняў у паказчыках безрэцыдыўнай выжывальнасці [47-49]. Абследакана 332 пацыента з ПРШЗ, якім была выканана ташдняя тырэаідэктамія з црафшактычнай ниллатэральнай л'мфадэсекцыяй. У 3-1 % з іх адзначана мшмальнае экстратырошнае распаусюджванне пухлшы. Пры мультыварыянтным аналізе выяўлена залежнасць паміж экстратырсмдым распаусюджваннем пухл'ны і наяўнасцю метастазаў у л'мфатычных вузлах ( $P = 0,005$ ). Аднак статыстычна значных адрозненняў паміж 1-рупамі у паказчыках безрэцыдыўнай выжывальнасці пацыентаў за 62-месячны г'ерыяд назфання атрымана не было [50].

Яшчэ адным фактарам, які упывае па ход ПРШЗ, л'чыцца аутаімунны тыр'шдыт (АІТ), на фоне якога злаякасныя пухл'ны ШЗ раз'ваюцца у 0,3-38 % выпадкаў [51-53]. Тыр'зяідыт Хашымота - асноўная прычына гчп'тэрыёзу і звязанай з гэтым авышанай канцэнграіп ТТГ. Больш высокія значэнні тырэатрашна асац'пруюцца з ростам захворвання рака ШЗ [54—56]. Праведзены метааналіз паказаў, што пры АІТ карцынома сустракаецца у 2,7 раза часцей [57-59]. Нягледзячы на тое што узаемасувязь паміж АІТ і ПРШЗ усе яшчэ не ясная, маюцца дадзеныя аб меншай агрэсунасці ПРШЗ пры наяўнасці фонавага тырэ'пдыту [60, 61].

Так, у 631 пацыента з ПРШЗ фонавы тыр'шдыт меў месца у 20,3 % выпадкаў. У групе асоб з АІТ выяўлена статыстычна значнае пашжэнне частаты рэцыдываў (6,3 % супр'ць 24,1 %;  $P < 0,0001$ ) і рызык! смерці (0,8 % супраць 8,0 %;  $P = 0,001$ ) [62, 63]. Такім чынам, рак ШЗ значна часцей сустракаецца пры АІТ і у той жа час пры спалучэнш г'тых захворванняў характар!>Ізуецца латч'тнай плынню. Гэта звязваюць з л'мфатытарным Імунным адказам, а менакпа з цытатаксічнымі Т-л'мфатытамі і натуральнымі к'лерамі, якія стрымліваюць рост пухлшы і метаставанне. Гэтыя проі'вапухл'нныя л'мфатыты могуць таксама сакрэтаваць цытакшы, гакш як штэрлейкш-1, які JHriGіpue росі пухjiin [62, 63].

Для прагназавання цяжэння пухлш ШЗ прапанавана мноства шкал: TNM, EORTC, MACIS, AMES, AGES і шш. Асноўнымі фактарамі рызык! захворвання л'чацца узрост, пол, экстратырошнае распаусюджванне, няпоўнае выдаленне новаутварэння, памер першаснага ачага, перытумаральная пшизія сасудаў, наяўнасць рэп'ярных і аддаленых метастазаў, а чаксама ступень дыферэнцыяцыі пухл'ны [64-69]. Пры гчтым большасць аутараў экстраг'роднае распаусюджванне рака ШЗ і наяўнасць аддаленых метастазаў адносяць да пайбольш значных. У залежнасці ад выкарыстанай прагнастычнай шкалы фарм!руюць ад 2 да 5 труп рызык! і у кожнай групе вызначаюць колькасць выпадкаў прычынна-спецыфічнай выжывальнасці альбо всрогднасці наступлення смерці ад рака.

На 589 пацыентах прааналізавана значнасць 14 прагастычных с'стэм, якія выкарыстоўваюцца у розных установах і арганізацыях: EОKTC (European organization for research and treatment of cancer); узрост пацыентаў, наяўнасць мсчастазаў, распаусюджванне пухл'ны і яс памер AMES (University of Chicago, Mayo Clinic); наяўнасць метастазаў, узрост пацыентаў, паўнага хірургічнай рэзекцыі, п-гвазія і памер пухл'ны - MACIS (Ohio State University, Noguchi Thyroid Clinic, Memorial Sloan K.attering); ступень (Grade), узрост пацыентаў, наяўнасць метастазаў, распаусюджанасць і памер пухл'ны - GAMES (University of Munster, National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study, University of Alabama and M. D. Anderson, Virgen de la Arrixaca University at Murcia); AJCC/UICC, 6<sup>th</sup> edition, TNM клас!ф!кацыя (Cancer Institute Hospital in Tokyo, Ankara Oncology Training and Research Hospital in Turkey) і ПР. Усе 14 шкал наказы! дакладны ураі ныстычны зыход ПР ШЗ ( $P < 0.001$ ). Набольшую значнасць прадэманстравалі с'стэмы MACIS, TNM і EORTC [66]. Шэстая рэдакцыя клас!ф!кацыі TNM больш сапраўдна прадказвала зыход захворвання пры

30. Lang B. // Ann. Surg. Oncol. 2006. Vol. 14. P. 730-738.
31. Samuel L. // Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2012. Vol. 147, N 2. P. 221-226.
32. /to Y. // Endocrinol. J. 2009. Vol. 56. P. 177-192.
33. Rajoria S. // Thyroid. 2010. Vol. 20. P. 33-41.
34. Tnwing T. // Am. J. Epidemiol. 2005. Vol. 161. P. 1056-1065.
35. Vannucchi G. // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 162. P. 145-151.
36. Sakoda L. // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. 2002, Vol. 11. P. 51-57.
37. Candanedo-Gonzalez R // Meet. Hypotheses. 2007. Vol. 69. P. 209-213.
38. JonclHis J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N 6. P. 878-887.
39. Sobin L. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. M., 2002.
40. Mat-hens A. // Cancer. 2005. Vol. 103. P. 2269-2273.
41. Mazzaferri E. // J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism. 2001. Vol. 86. P. 1447-1463.
42. Verburg A. // Clin. Endocrinol. 2009. Vol. 71. P. 291-297.
43. Kramer I. // Eur. J. of Endocrinol. 2010. Vol. 163, P. 637-644.
44. Ortiz S. // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2001. Vol. 124, P. 261-265.
45. Iio Y. // World J. Surg. 2006. Vol. 30. P. 1821-182N.
46. Nixon I. // Surgery. 2011. Vol. 150. P. 1242-1249.
47. Nimmi A. // Surgery. 2008. Vol. 144. P. 942-948.
48. Kim T. // BMC Cancer. 2008. Vol. 8. P. 296-307.
49. Pelizzo M. // Eur. J. Surg. Oncol. 2006. Vol. 32. P. 1144-1448.
50. Iro Y. // World J. Surg. 2006. Vol. 30. P. 780-786.
51. Shin I. // Inter. J. of Surg. 2013. Vol. 11. P. 944-947.
52. Repplingfi-i // j. Surg. Res. 2008. Vol. 150. P. 49-52.
53. BuynkiisMkO // F.ndokrynol. Pol. 2011. Vol. 62. P. 303-308.
54. f-iorc F. // Endocrinol. Relat. Cancer. 2011. Vol. 18. P. 429-437.
55. Fiore E. // Endocrinol. Relat. Cancer. 2009. Vol. 16. P. 1251-1260.
56. I layman M. // Clin. Endocrinol. 2010. Vol. 71. P. 434-439.
57. Zafon C. // Thyroid Res. 2012. Vol. 5. P. 307-321.
58. Cipolla C. // Am. Surg. 2005. Vol. 71. P. 874-878.
59. Kebebew K. // World J. Surg. 2001. Vol. 25. P. 632-637.
60. Lai-fion S. // J. Am. Coll. Surg. 2007. Vol. 204. P. 764-775.
61. /4/1// JI. ' Ada Oncol. 2011. Vol. 50 P. 1228-1234.
62. lluuuis B. // Endocrinol. Palhol. 2011. Vol. 22. P. 144-149.
63. Dmrkin S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N 6, 2409-2414.
64. Luu Y. // Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2012. Vol. 148. N 3. P. 396-402.
65. Dean D. // Cancer Control. 2000. Vol. 7. P. 229-239.
66. Jukkula A. // Endocrine-Related Cancer. 2004, Vol. 11. P. 551-579.
67. Lang R. // Ann. Surg. 2007. Vol. 245. P. 366-378.
68. Lundxren C. // Cancer. 2006. Vol. 106, P. 524-531.
69. Wadu JI, // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 215-218.
70. Yi'dirim E. // J. Am. Coll. Surg. 2005. Vol. 200. P. 378-392.
71. Cooper D. // Thyroid. 2009. Vol. 19. P. 1167-1214.
72. Pat-ini F. // Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 154. P. 787-803.

P. Y. KOROTKEVICH, Y. E. DEMIDCHIK, Y. M. GAIN, V. V. BARYASH

## PAPILLARY THYROID CANCER: PROGNOSTIC FACTORS

### Summary

Globally, there is a steady increase in the incidence of thyroid cancer, mainly due to papillary cancer. There are a lot of factors caused by neoplastic process which determine the outcome of the disease. The main considered factors are age, sex, extrathyroidal tumor expansion, incomplete removal of the tumor, the size of the primary malignancy, peritumoral vascular invasion, the presence of regional and distant metastases, as well as the degree of differentiation of the tumor. To date there is a range of systematic scales: TNM, EORTC, MACIS, AMES, AGES, etc. According to the used prognostic scale risk groups are formed which determine causal and specific survival or risk of dying from cancer in each group. More often unfavorable outcome is possible in patients at high risk who are experiencing adverse morphological variants of papillary thyroid cancer as well as in patients with a massive extrathyroidal tumor expansion and the presence of distant metastases. Patients with extrathyroidal tumors diagnosed at a young age, without regional and distant metastases, have positive prognosis, especially against the background of autoimmune thyroiditis.