

© А. Ф. Романчишен, К. В. Вабалайте, 2015
УДК 616.441-006-06:616-006-031.13

А. Ф. Романчишен, К. В. Вабалайте

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии,
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава РФ, Санкт-Петербургский центр хирургии органов эндокринной системы
(зав. кафедрой и руков. центра — проф. А. Ф. Романчишен)

Ключевые слова: рак, щитовидная железа, полинеоплазия

Введение. Первичная множественность опухолей (ПМО) различных локализаций у одного больного привлекает все большее внимание с точки зрения теории карциногенеза в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов после лечения по поводу рака. Известна опасность индукции опухолей лучевой энергией как в результате техногенных катастроф, так и после лучевой и химиотерапии. Все больше внимание уделяется изучению генетически обусловленных семейных форм медуллярного и папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ), протекающих в виде синхронного или метасинхронного рака различных органов эндокринной системы в виде различных синдромов, комплексов или несиндромных семейных заболеваний. Научная проблема заключается в обосновании и разработке гормональной и иммунологической профилактики полинеоплазии после тиреоидэктомии, терапии радиоiodом, аргументированном поиске причин и сроков возникновения и наиболее вероятной локализации других синхронных и метасинхронных опухолей у больных с доброкачественными и злокачественными, спорадическими, радиоиндуцированными и генетически детерминированными болезнями ЩЖ. Естественно ожидать также и тиреоидных карцином при обратной последовательности анамнеза.

Заболеваемость раком ЩЖ в нашей и других странах мира неуклонно растет. В настоящее время карцинома ЩЖ занимает по частоте 3-е место. J.D.Cramer [11], на основании изучения базы данных Американского национального ракового регистра (50 357 больных раком ЩЖ), показал, что заболеваемость этой карциномой в США увеличилась с 4,2 до 11,3 человек на 100 000 населения в период с 1973 по 2006 г. По данным нашего центра (3893 оперированных больных раком ЩЖ), количество больных с тиреоидной карциномой в Санкт-Петербурге примерно в тот период выросло на 286%. Если учесть, что абсолютный риск появления вторых опухолей на 10 000 оперированных по поводу рака ЩЖ в год составляет 6,39, что значительно превышает этот показатель в общей популяции, то становится понятна актуальность рассматриваемой проблемы.

Основные задачи в данном разделе онкохирургии на сегодняшний день заключаются в прогнозировании, профилактике и своевременном лечении больных со «вторыми» опухолями после операций на ЩЖ. Их решением будут определены успехи в поиске различных факторов риска возникновения опухолей других локализаций у больных, оперированных по поводу спорадического, радиоиндуцированного (техногенного) и семейного рака щитовидной железы (РЩЖ); установлены наиболее типичные локализации и сроки

Сведения об авторах:

Романчишен Анатолий Филиппович (e-mail: afromanchishen@mail.ru), Вабалайте Кристина Викторовна (e-mail: vabalayte@bk.ru), кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербургский центр хирургии органов эндокринной системы, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

возникновения других злокачественных опухолей после хирургического, радиоизотопного и гормонального лечения больных с РЩЖ; разработана аргументированная тактика лечения и диспансеризации больных с полинеоплазией, имеющих высокий риск ее появления. Уверенность в успешном выполнении планируемого исследования вселяет 40-летний опыт работы коллектива в эндокринной онкохирургии, насчитывающий около 29 тыс. операций на щитовидной, околощитовидных, вилочковой, поджелудочной, молочной железе и надпочечников; мультидисциплинарный подход в научно-исследовательской и практической деятельности коллектива кафедры, который одновременно является Санкт-Петербургским центром хирургии и онкологии органов эндокринной системы; обеспечение научной работы коллектива современной диагностической, исследовательской аппаратурой университета и клинических баз кафедры. В свою очередь, результаты исследования улучшат выживаемость пациентов не только с дифференцированными формами РЩЖ, но и злокачественными опухолями органов репродуктивной системы женщин, что имеет важное социальное значение.

Изучение вопроса множественности опухолей за последнее столетие претерпело определенную эволюцию — от простого описания отдельных казуистических случаев до выявления наиболее характерных сочетаний опухолей и далее — к выяснению причин и патогенетических аспектов различных вариантов полинеоплазий. Многими исследователями отмечена частая локализация множественных опухолей в пределах одной системы органов [15, 18]. Исходя из этиопатогенетического принципа, различают гормонально-обусловленные полинеоплазии (сочетание рака молочной железы и эндометрия вследствие длительной гиперэстрогении), радиоиндуцированные полинеоплазии (рак прямой кишки, развившийся после лучевого лечения рака шейки матки), вирус-зависимые полинеоплазии (плоскоклеточные раки шейки матки, вульвы и влагалища, связанные с инфицированностью вирусом герпеса), алкоголь/диет-зависимые, никотин-зависимые, генетически обусловленные и некоторые другие.

Критерии первичной множественности опухолей были предложены более 80 лет назад [17] и несколько усовершенствованы у нас в стране Н.Н.Петровым [3]. Соответственно этим критериям, первично-множественными считаются опухоли, во-первых, имеющие несомненные признаки злокачественности, во-вторых, расположенные изолированно, и, в-третьих, если одна

опухоль не является метастазом другой. По времени возникновения различают синхронные и метасинхронные множественные опухоли.

Материал и методы. Среди оперированных и изученных нами 12 030 пациентов с тиреоидной патологией РЩЖ имел место у 949 (7,9%) из них. В группе пациентов с РЩЖ злокачественные опухоли других органов отмечены в 55 (5,8%) наблюдениях. У 49 из них злокачественные внетиреоидные опухоли выявлялись при доброкачественных заболеваниях ЩЖ — узловыми формами эутиреоидного зоба, токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. Проспективное исследование при доброкачественной тиреоидной патологии не проводилось. Кроме того, были обследованы 34 больных с РЩЖ и синхронными или метасинхронными доброкачественными опухолями (дисгормональными гиперплазиями) других органов, а также 245 женщин с сочетаниями доброкачественных заболеваний ЩЖ и доброкачественных опухолей других локализаций.

Возраст пациентов на момент госпитализации в клинику колебался от 21 до 80 лет — в среднем (54,8±0,6) года. Женщин было 378 (98,7%), мужчин — 5 (1,3%). Следует также отметить, что среди 1659 больных с токсическими формами зоба, оперированных в клинике с 1978 по 1997 г., злокачественные опухоли других локализаций выявлены лишь у 8 (0,48%) из них.

Таким образом, в качестве основных рассматривались четыре группы больных (табл. 1), которые сравнивались по указанным ниже показателям между собой и с пациентами контрольной группы. В последнюю были включены 99 женщин, страдавших тиреоидной патологией и не имевших других опухолей. Возраст больных контрольной группы колебался от 24 до 82 лет. Средний возраст этих пациентов равнялся (53,0±1,4) года, т.е., приближался к таковому в основных группах. Частота различных заболеваний ЩЖ в исследуемой группе мало отличалась от таковой среди общей популяции больных с тиреоидной патологией (табл. 2).

Удельный вес различных гистологических вариантов РЩЖ почти не различался в основных и контрольной группах (табл. 3). В контрольной группе не было больных с

Таблица 1

Различные сочетания заболеваний ЩЖ и других органов у 383 обследованных больных

| Характер сочетания | Количество наблюдений | |
|---|-----------------------|------|
| | Абс. число | % |
| РЩЖ+злокачественные опухоли других органов | 55 | 14,3 |
| Доброкачественные заболевания ЩЖ+злокачественные опухоли других органов | 49 | 12,8 |
| РЩЖ+доброкачественные опухоли/дисгормональные гиперплазии других органов | 34 | 9 |
| Доброкачественные заболевания ЩЖ+доброкачественные опухоли/дисгормональные гиперплазии других органов | 245 | 63,9 |
| Всего | 383 | 100 |

Таблица 2

Частота различных заболеваний ЩЖ в основных и контрольной группах больных

| Заболевание ЩЖ | Контрольная группа (n=99) | | Основные группы (n=383) | |
|----------------|---------------------------|------|-------------------------|------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| РЩЖ | 30 | 30,3 | 89 | 23,2 |
| ПЭЗ | 33 | 33,3 | 151 | 39,4 |
| УЭЗ | 20 | 20,2 | 82 | 21,4 |
| ТЗ | 14 | 14,1 | 45 | 11,7 |
| АТ | 2 | 2,0 | 16 | 4,3 |
| Всего | 99 | 100 | 383 | 100 |

Примечание. АТ — аутоиммунный тиреоидит; ПЭЗ — полиаденоматозный эутиреоидный зоб; РЩЖ — рак щитовидной железы; ТЗ — токсический зоб; УЭЗ — узловой эутиреоидный зоб.

Таблица 3

Частота гистологических форм РЩЖ в исследуемой и контрольной группах

| Гистологическая форма РЩЖ | Контрольная группа (n=30) | | Основные группы (n=89) | |
|---------------------------|---------------------------|------|------------------------|------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| Папиллярный | 17 | 56,7 | 51 | 57,3 |
| Фолликулярный | 11 | 36,7 | 30 | 33,7 |
| Медуллярный | 2 | 6,6 | 5 | 5,6 |
| Недифференцированный | — | — | 3 | 3,4 |
| Всего | 30 | 100 | 89 | 100 |

недифференцированным РЩЖ, что связано с относительно небольшой численностью группы, поскольку анапластическая карцинома составляла около 7–9% от всех случаев РЩЖ [4, 5].

Большая часть (77,7%) опухолей и дисгормональных гиперплазий у больных с тиреоидной патологией возникала метахронно, до или после обнаружения зоба. Внетиреоидные доброкачественные и злокачественные новообразования чаще всего локализовались в органах женской репродуктивной системы (табл. 4 и 5).

Анализировали и сравнивали в основных и контрольной группах следующие показатели: 1) возраст больных на момент выявления заболевания ЩЖ; 2) возраст больных при обнаружении другой опухоли (дисгормональной гиперплазии); 3) длительность свободного интервала при метахронном обнаружении заболеваний; 4) распространенность РЩЖ

и его клиническое течение; 5) распространенность злокачественной опухоли другого органа в момент выявления и особенности ее клинического течения; 6) патогенетические особенности и степень дифференцировки РЩЖ и злокачественных опухолей других локализаций; 7) особенности репродуктивного статуса больных женского пола; 8) характер и частота сопутствующих эндокринно-метаболических расстройств (сахарный диабет 2-го типа, ожирение); 9) структура и частота опухолей и дисгормональных гиперплазий у кровных родственников больных; 10) характер и частота профессиональных вредностей у больных.

В основных и контрольной группах анализировали следующие показатели лабораторных исследований: содержание глюкозы в плазме, содержание общего холестерина и концентрация суммарных бета-липопротеидов в крови, концентрация триглицеридов в плазме. Данные показатели

Таблица 4

Различные доброкачественные опухоли и дисгормональные гиперплазии других локализаций у 383 больных с тиреоидной патологией

| Локализация опухолей или дисгормональных гиперплазий | Абс. число | % |
|--|------------|------|
| Фибромиома матки | 192 | 44,9 |
| Фибroadеноматоз молочных желез | 123 | 28,7 |
| Киста яичника | 67 | 15,6 |
| Железисто-кистозная гиперплазия и полипы эндометрия | 13 | 3,0 |
| Другие | 33 | 7,8 |
| Всего | 428 | 100 |

**Различные злокачественные опухоли
других локализаций у 104 больных
с тиреоидной патологией**

| Локализация опухолей | Абс. число | % |
|--------------------------|------------|------|
| Рак молочной железы | 30 | 28,8 |
| Рак эндометрия | 19 | 18,3 |
| Рак яичников | 14 | 13,5 |
| Рак толстой кишки | 8 | 7,8 |
| Рак желудка | 8 | 7,8 |
| Рак прямой кишки | 6 | 5,8 |
| Рак шейки матки | 4 | 3,8 |
| Меланома кожи | 4 | 3,8 |
| Рак поджелудочной железы | 3 | 2,9 |
| Базалиома кожи | 3 | 2,9 |
| Лимфогранулематоз | 3 | 2,9 |
| Рак почки | 2 | 1,9 |
| Рак гортани | 2 | 1,9 |
| Рак коры надпочечника | 1 | 1 |
| Рак слюнной железы | 1 | 1 |
| Рак мочевого пузыря | 1 | 1 |
| Рак легкого | 1 | 1 |
| Лейкоз | 1 | 1 |

Примечание. 1) число заболеваний превышает число больных, так как было сочетание нескольких внетиреоидных опухолей; 2) в группу больных раком яичников и в группу с кистой яичников включены доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания.

определяли при госпитализации пациентов в клинику. Сравнивали общие и средние величины, а также средние цифры в различных возрастных группах. Для выяснения состояния функции ЩЖ определяли уровень тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови на момент госпитализации пациентов в клинику. Оценивали и сравнивали средние показатели для разных возрастных группах больных. Кроме того, у женщин исследованы уровни секреции гонадотропных гормонов гипофиза: пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

949 больных с РЩЖ, оперированных в клинике с 1978 по 1997 г., наблюдали в сроки от 1 до 20 лет, подсчитывали число человеко-лет наблюдения. При этом, допускалось, что прирост когорты в каждом году наблюдения происходил равномерно [1]. В исследуемой когорте определяли число выявленных случаев «вторых» опухолей и относительный риск их возникновения по сравнению с популяцией. В качестве фактора риска рассматривали наличие РЩЖ, а в качестве изучаемого события — возникновение другой злокачественной опухоли. В данную часть исследования включали только синхронные (± 6 мес) и возникшие метакронно после обнаружения РЩЖ наблюдения других злокачественных опухолей. В качестве ожидаемых использовались данные о заболеваемости населения Санкт-Петербурга злокачественными опухолями.

Результаты и обсуждение. Сочетание РЩЖ со злокачественными опухолями других органов обнаружено у 55 больных (1-я группа). Абсолютное большинство пациентов было представлено лицами женского пола (52, или 94,5%). У 5 (9,1%) больных отмечено сочетание трех злокачественных опухолей. Наиболее частой «второй» злокачественной опухолью у больных с РЩЖ оказался рак молочной железы, составивший более четверти всех наблюдений (см. табл. 5). 2-е и 3-е место занимали, соответственно, карциномы яичников и эндометрия. Кроме того, относительно часто встречались опухоли толстой и прямой кишки. Следует отметить, что почти $2/3$ внетиреоидных новообразований составили опухоли, относящиеся к гормонозависимым. Радиоиндуцированный (техногенный) вариант полинеоплазии встретился в одном (1,8%) наблюдении — синхронное появление рака ЩЖ и желудка через 30 лет после лучевой терапии по поводу лимфогранулематоза. У 27 (49,1%) из 55 больных с полинеоплазией имелись также доброкачественные опухоли и дисгормональные гиперплазии различных органов. У 16 из них они локализовались в женских гениталиях.

Частота гистологических форм РЩЖ у пациентов с полинеоплазией не отличалась от таковой в общей популяции больных с данной опухолью. У абсолютного большинства пациентов наблюдали высококодифференцированные варианты карцином из фолликулярного эпителия ЩЖ — папиллярный и фолликулярный

рак. У 53,8% больных РЩЖ возникал на фоне доброкачественных форм зоба, что было реже, чем в контрольной группе, где этот показатель составлял 81,8%. По-видимому, РЩЖ у больных с полинеоплазией был в большей степени связан с наследственными и внешними факторами, о чем говорит его более частое обнаружение на фоне неизменной тиреоидной ткани. Лишь в 3 (5,5%) наблюдениях рак возникал на фоне токсических форм зоба. В 1-й группе РЩЖ диагностировали в более старшем возрасте — ($55,8 \pm 1,3$) года по сравнению с контролем [($44,9 \pm 3,9$) года]. Клиническое течение РЩЖ заметно не отличалось в 1-й и контрольной группах.

Гормонозависимые внетиреоидные опухоли у больных с полинеоплазией протекали относительно благоприятно, что проявлялось низкой частотой местно-распространенных форм, значительным удельным весом высококодифференцированных вариантов карцином. «Вторые» злокачественные новообразования у больных с РЩЖ у 93,3% из них имели эпителиальное происхождение, а у 92,9% — были железистыми. Синхронно множественные опухоли обнаруживали у 38,3% (23) пациентов. При метакронном возникновении ново-

образований у 75,7% (28 больных из 37) РЩЖ был второй опухолью. Средний свободный интервал был равен $(7,5 \pm 1,1)$ года. Наиболее короткий интервал отмечен при локализации внетиреоидных новообразований в матке и яичниках.

Сопутствующие эндокринно-обменные расстройства (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) встретились более чем у половины больных с полинеоплазией, однако, частота этих заболеваний почти не отличалась от таковой в контрольной группе. У женщин 1-й группы значительно чаще, чем в контроле, выявляли нарушения менструального цикла (альгодисменорея, гиперполименорея), свойственные абсолютной или относительной гиперэстрогении.

У больных с полинеоплазией значительно чаще по сравнению с контролем имело место длительное воздействие профессиональных вредностей химической природы (у 20 и 6,1% соответственно). Удельный вес пациентов, работа которых была связана с ионизирующей радиацией, оказался одинаковым в 1-й и контрольной группах. При исследовании семейного анамнеза больных с полинеоплазией выявляли высокую частоту (52,7%) опухолей и дисгормональных гиперплазий у кровных родственников. В контрольной группе этот показатель составил 29,3%.

Метаболический статус больных с полинеоплазией характеризовался гиперлипидемией. Средние уровни глюкозы в крови почти не различались в 1-й и контрольной группах. Расстройства жирового обмена при полинеоплазии определенным образом коррелировали с показателями функциональной активности ЩЖ. Средний уровень трийодтиронина крови в 1-й группе составлял $(1,84 \pm 0,18)$ нмоль/л, а концентрация ТТГ — $(3,24 \pm 0,42)$ мМЕ/мл, что можно расценить как признак расстройств центрального и периферического звеньев тиреоидного гомеостаза. В контрольной группе уровень Т3 был явно выше — $(2,39 \pm 0,140)$ нмоль/л, а концентрация ТТГ — ниже $[(2,10 \pm 0,272)$ мМЕ/мл]. Кроме того, в 1-й группе отмечена более высокая секреция гонадотропинов, в особенности ФСГ и ЛГ. Уровень пролактина незначительно превышал таковой в контрольной группе.

Таким образом, у больных с полинеоплазией наблюдали суммацию неблагоприятных экзогенных, генетических, метаболических и эндокринных факторов с преобладанием роли внешних воздействий.

Частота первично-множественных опухолей среди секционных находок, а также по анамнестическим и катamnестическим данным у онкологических больных составляет от 0,04 до

11% [10]. Чаще всего первично-множественные опухоли обнаруживаются в возрастном интервале 40–60 лет (в среднем — 50,8 года) у женщин. Для синхронных опухолей средний возраст больных при выявлении составляет 52,7 года, для метакронных — 49 лет. Общий средний свободный интервал при метакронных вариантах полинеоплазии равен 6,9 года. Для женщин он несколько короче (6,5 лет), чем для мужчин (7,3 года). Максимальный описанный свободный интервал составил 56 лет. Учитывая разные этиопатогенетические механизмы, лежащие в основе явления полинеоплазии, данные о среднем возрасте и свободном интервале, по-видимому, относительны.

Развитие гормонозависимых опухолей более характерно для женского организма [12]. Безусловно, в той или иной степени все органы и ткани являются гормонозависимыми, тем не менее, чаще всего эндокринные механизмы лежат в основе опухолей женской репродуктивной системы (эстрогензависимых), таких как рак эндометрия, молочной железы, яичников [15, 18]. Кроме того, черты эстрогензависимости обнаруживаются в опухолях толстой кишки. В патогенезе эстрогензависимых опухолей и их сочетаний большое значение придается эндокринно-обменным расстройствам, таким как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, гипертоническая болезнь [2, 15, 18]. По мнению большинства авторов, при таких опухолях эстрогены с их многообразными эффектами выступают в качестве промоторов неопластического процесса.

Опухоли ЩЖ в составе различных полинеоплазий упоминаются редко. По-видимому, наиболее логичным является предположение о гормональных механизмах вовлечения данного органа в структуру опухолевых сочетаний. Известна тесная функциональная взаимосвязь ЩЖ и органов женской репродуктивной системы. Гормоны ЩЖ оказывают влияние на все звенья иммунитета, в частности, как триггерные соединения, включающие разнообразные биохимические реакции, тиреоидные гормоны являются регуляторами синтеза нуклеиновых кислот в лимфоидных клетках. Их действие на клеточном уровне проявляется в ускорении синтеза ядерной, митохондриальной и цитоплазматической РНК иммуноцитов. Выявляется корреляционная зависимость между уровнем функциональной активности ЩЖ и показателями иммунного ответа, имеются данные об угнетении Т-клеточного звена иммунитета при дефиците тиреоидных гормонов.

Таким образом, еще одним аспектом возникновения полинеоплазии при опухолях ЩЖ является влияние этого органа на про-

цессы клеточного иммунного ответа [5]. Оба вышеуказанных момента тесно переплетаются между собой. Большинство авторов рассматривают гиподисфункцию ЩЖ как неблагоприятный фон, способствующий развитию новообразований в других органах и тканях. Причем, подчеркивается значение длительно существующего субклинического (скрытого) гипотиреоза. Гипотиреоз и гиперлипидемия сопутствуют любому опухолевому процессу. Следует заметить, что периодически высказывались противоположные мнения. В частности, A.G. Angelousi и соавт. [9] считают, что после операций на ЩЖ относительно часто возникают опухоли молочной железы вследствие заместительной терапии тиреоидными гормонами. Однако ими не учтено множество других возможных патогенетических факторов, а, кроме того, исследований, утверждающих обратное гораздо больше.

Роль гипотиреоза в процессах канцерогенеза неоднозначна. С одной стороны, это состояние при заболеваниях ЩЖ может способствовать развитию опухолей в других органах и тканях. С другой стороны — растущие опухоли вызывают угнетение функции ЩЖ и тем способствуют опухолевой ее трансформации по механизму отрицательной обратной связи. Так, у онкологических больных нередко обнаруживается снижение уровня трийодтиронина в крови без изменения концентрации тироксина, что свидетельствует о латентном гипотиреозе, а также повышенная секреция тиреотропного гормона. Механизмы такого воздействия опухолей на тиреоидный гомеостаз сложны и не вполне понятны. Установлено, например, что эпидермальный фактор роста стимулирует синтез предшественника тиролиберина (ТРГ), а также секрецию ТРГ *in vivo* [8]. Важно отметить, что степень угнетения функции ЩЖ прямо коррелирует с распространенностью опухоли, а после успешного лечения и при отсутствии рецидивов и метастазов показатели тиреоидной активности постепенно нормализуются. Необходимо также заметить, что угнетение функции ЩЖ может развиваться вследствие лечения опухолей других органов, например, при химиотерапии и лучевой терапии.

Снижение функции ЩЖ может влиять на процессы канцерогенеза посредством метаболических расстройств. Известно, что гипотиреоз ведет к гиперхолестеринемии, торможению липолиза. Это вызывает расстройства функции макрофагов и клеточного звена иммунитета, т.е. возникает метаболическая иммунодепрессия. С другой стороны — гиперлипидемия ингибирует функцию ЩЖ, что приводит к снижению деградации холес-

терина в печени и усугублению метаболической иммунодепрессии [2].

Таким образом, нормальная активность ЩЖ является в своем роде фактором противоопухолевой защиты. Поэтому терапия тиреоидными гормонами все чаще используется в комплексном лечении и для профилактики онкологических заболеваний женской репродуктивной системы и толстой кишки — тех состояний, при которых важным этиопатогенетическим фактором являются гиперхолестеринемия и ожирение.

Наконец, явления гипотиреоза почти закономерно возникают после хирургического лечения больных с опухолями ЩЖ. Уровень ТТГ в крови после субтотальной резекции ЩЖ и тиреоидэктомии часто остается высоким, несмотря на заместительную терапию и отсутствие клинических признаков гипотиреоза [5], что связано, вероятнее всего, с изначальными расстройствами в центральном звене нейроэндокринной регуляции у этих пациентов. В опухолях ЩЖ обнаруживаются рецепторы к тиреотропному гормону, на основании чего высказывается предположение о том, что рост и активность аденом и высокодифференцированных РЩЖ находятся под определенным контролем аденогипофиза. Выявлены два типа таких рецепторов: высокоспецифичные, которые имеются в нормальной ткани и высокодифференцированных раках; низкоспецифичные — обнаруживающиеся также в нормальной ткани и низкодифференцированных опухолях. Следует отметить, что рецепторы тиреоидных гормонов обнаружены в образцах тканей некоторых опухолей, в частности, молочной железы, костных сарком [5], что является важным звеном взаимосвязи тиреоидной патологии и опухолей других органов.

Эндокринно-метаболические расстройства — не единственный патогенетический механизм, способствующий возникновению полинеоплазии у больных с опухолями ЩЖ. Хорошо известна высокая чувствительность тиреоидного эпителия к воздействию ионизирующей радиации. Многие авторы считают радиоактивное облучение главной причиной РЩЖ, особенно в молодом возрасте. Если ранее считалось, что канцерогенный эффект дают лишь небольшие дозы радиации (0,5–10 Гр), а большие вызывают лишь функциональные расстройства, то сейчас показано, что опухоли ЩЖ индуцируются весьма широким диапазоном доз облучения (от 0,065 до 50 Гр) [13].

Таким образом, облучение области головы и шеи по поводу онкологических заболеваний, с одной стороны, может впоследствии стать причиной развития РЩЖ [7, 16]. А с другой сто-

роны — лучевые методы лечения РЩЖ могут в отдаленные сроки индуцировать опухоли в других органах и тканях [7].

Еще один механизм возникновения полинеоплазий у больных с РЩЖ — генетический. Опухоли С-клеток (парафолликулярных) ЩЖ наблюдаются при синдромах множественной эндокринной неоплазии. Кроме того, наследственную природу могут иметь сочетания РЩЖ с некоторыми опухолями желудочно-кишечного тракта, молочной железы, яичников [6, 15, 18].

Частота РЩЖ у больных с первично-множественными опухолями, по данным литературы, составляет 1,53–2,11%. Авторы, изучавшие частоту «вторых» опухолей у больных с РЩЖ, приводят более высокие цифры — от 5,9 до 17,03% [14]. Чаще других в сочетании с РЩЖ упоминаются опухоли женской репродуктивной системы и новообразования головы и шеи.

Выводы. 1. В этиологии РЩЖ при первично-множественных опухолях большое значение имеют экзогенные воздействия, а его клиническое течение заметно не отличается от такового в общей группе больных с данной опухолью.

2. Наиболее частыми локализациями «вторых» злокачественных опухолей у больных с РЩЖ являются органы женской репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта, большинство из которых относятся к гормонозависимым.

3. Заболеваемость карциномами эндометрия, яичников у больных с РЩЖ превышает таковую в популяции, чему способствует снижение уровня гормонов ЩЖ, и это следует корректировать для предупреждения развития внетиреоидных новообразований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Двойрин В. В., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России в 1990 г. // *Вопр. онкол.* 1992. № 12. С. 1413–1483
2. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. Л.-М., 1983. 408 с.
3. Злокачественные опухоли: Руководство в 3 т. / Под ред. проф. Н. Н. Петрова. Т. 1. Л.: Медгиз, 1947. 480 с.
4. Пачес А. И., Пропп Р. М. Основные принципы диагностики и лечения больных раком щитовидной железы // *Всероссийский съезд онкологов в г. Ростове-на-Дону.* Ростов н/Д, 1986. С. 77–80.
5. Романчишен А. Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидной железы. СПб.: ИПК «Вести», 2009. 647 с.

6. Семиглазов В. Ф., Веснин А. Г., Моисеенко В. М. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). СПб.: Гиппократ, 1992. 258 с.
7. Фридман М. В. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков: диагностика, лечение, прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Минск, 2014. 40 с.
8. Altschuler L., Parist M. et al. Epidermal growth factor stimulates thyrotropin secretion in the rat // *Neuroendocrinology.* 1993. Vol. 57. P. 23–27.
9. Angelousi A. G., Anagnostou V. K. et al. Primary hypothyroidism and risk for breast cancer: a meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. P. 373–381.
10. Boice J. D., Ionizing radiation. Schottenfeld D., Fraumeni J. F. Jr. editors. *Cancer epidemiology and prevention.* 3rd. New York: Oxford University Press, 2006. P. 259–293.
11. Cramer J. D., Fu P., Harth K. C. et al. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry // *Surgery.* 2010. Vol. 148. P. 1147–1152.
12. dos Santos Silva I., Swerdlow A. Sex differences in the risk of hormon dependent cancers // *Am. J. Epidemiol.* 1993. Vol. 138, № 1. P. 10–28.
13. Hallquist A., Hardell L. et al. External radiotherapy prior to thyroid cancer. A case control study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* 1993. Vol. 27. P. 1085–1089.
14. Stein M., Bartal A., Kuten A. et al. Multiple primary thyroid and breast cancer in Israel, // *J. Surg. Oncol.* 1991. Vol. 47. P. 221–224.
15. Uccella S., Cha S. S., Melton L. J. et al. Risk factors for developing multiple malignancies in endometrial cancer patients // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011. Vol. 21. P. 896–901.
16. Vaisman F. et al. Prognostic factors of a good response to initial therapy in children and adolescents with differentiated thyroid cancer // *Clinics.* 2011. Vol. 66. P. 281–286.
17. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors // *Am. J. Cancer.* 1932. Vol. 16. P. 1358–1414.
18. Westin S. N., Lacour R. A., Urbauer D. L. et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 5965–5971.

Поступила в редакцию 28.01.2015 г.

A. F. Romanchishen, K. V. Vabalaite

PRIMARY-MULTIPLE TUMORS IN PATIENTS WITH NEOPLASMS OF THYROID GLAND

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

The authors studied the long-term results of surgical treatment of 949 patients with thyroid carcinoma. The malignant tumors of other organs were revealed in 55 (5,8%) cases during 20 years of follow-up. It was stated that patients with thyroid carcinoma had a higher risk of developing other malignant tumors than in population. A typical background for onset of other neoplasms was a latent hypothyroidism, hyperlipidemia, hypersecretion of gonadotropins, an influence of occupational hazard of chemical nature and hereditary load of oncology.

Key words: *thyroid carcinoma, multiple neoplasms*