

DOI: 10.26693/jmbs02.05.112

УДК 616.018.72:616.441-006.6-037

Черненко О. В., Шаповал Н. О., Антонюк М. М.,  
Огрисько Т. В., Сулаєва О. М.

## ЗВ'ЯЗОК ТТГ І ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ З РОЗВИТКОМ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, Київ, Україна

oksana.sulaieva@gmail.com

В роботі проведено ретроспективний аналіз функціонального стану щитоподібної залози у 590 хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) та 40 пацієнтів з фолікулярними аденомами з метою визначити інформативних критеріїв, асоційованих з злякисним пухлинним ростом. Оцінку функціонального стану ЩЗ проводили за концентрацією у сироватці крові тиротропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (FT4) та вільного трийодтироніну (FT3). Показано, що у більшості пацієнтів з РЩЗ концентрація сироваткового ТТГ, FT3 і FT4 знаходиться у межах норми. В роботі не визначено взаємозв'язку між рівнем ТТГ та такими характеристиками пухлинного росту як розмір пухлини, екстраорганна інвазія, метастазування в лімфовузли. Проте ТТГ був пов'язаний зі статтю, наявністю супутнього аутоімунного тиреоїдиту і багатофокусним ростом пухлин.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, тиротропний гормон.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР «Дослідження прогностичних чинників пухлин щитоподібної залози», № держ. реєстрації 0113U006385.

**Вступ.** Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найбільш поширеною формою злякисних пухлин ендокринної системи, і захворюваність на дану патологію продовжує зростати [1, 7, 8]. Відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації, діагностика вузлових утворень щитоподібної залози потребує оцінки рівню тиротропного гормону (ТТГ), який вважається одним з найпотужніших стимуляторів проліферації фолікулярних клітин [1, 4]. Згідно з результатами деяких досліджень, високий рівень ТТГ пов'язаний з підвищенням ризику розвитку раку щитоподібної залози [8]. Також є дані, що підвищення рівня ТТГ асоційоване з прогресією пухлинного росту [2, 6]. З іншого боку, відповідно до фундаментальних принципів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, підвищення рівню ТТГ має спостерігатися при зниженні рівнів гормонів щитоподібної залози [5]. Проте у

наявній літературі немає доказів зв'язку гіпофункції ЩЗ з розвитком раку ЩЗ, що стимулює до інтегративної оцінки функціонування ЩЗ за умов РЩЗ.

**Мета дослідження.** Оцінити функціональний стан щитоподібної залози та визначити інформативні критерії, асоційовані з розвитком та прогресування раку щитоподібної залози.

**Матеріал та методи дослідження.** В роботі проведено ретроспективне дослідження показників функціонального стану щитоподібної залози та рівню ТТГ у 590 пацієнта з РЩЗ, які впродовж 2006-2016 рр. проходили діагностичне обстеження та лікування на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 г.).

Критеріями включення були пацієнти від 20 років, та наявність РЩЗ з фолікулярних клітин, включаючи папілярний (ПР, n=549), фолікулярний (ФР, n=31), низько диференційований (НДР, n=9) та анапластичний рак (АР, n=1) щитоподібної залози. До групи порівняння увійшли 40 пацієнтів з доброякісними пухлинами ЩЗ (фолікулярна аденома, ФА). Окрім демографічних показників при аналізі даних враховували локалізацію та розмір пухлини, наявність аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Для визначення ролі гормонів у прогресії пухлинного росту проводили аналіз за такими параметрами, як багатофокусний ріст, наявність екстраорганної інвазії (EOI), метастазів у лімфатичні вузли та віддалені органи. Оцінку функціонального стану ЩЗ проводили за показниками рівнів сироваткового ТТГ, вільного тироксину (FT4) та вільного трийодтироніну (FT3). Рівні ТТГ, FT4 та FT3 визначалися електрохемілюмінесцентним методом (ECLIA) на автоматичному аналізаторі Cobas e411. Отримані дані були статистично оброблені у статистичному пакеті MedCalc.

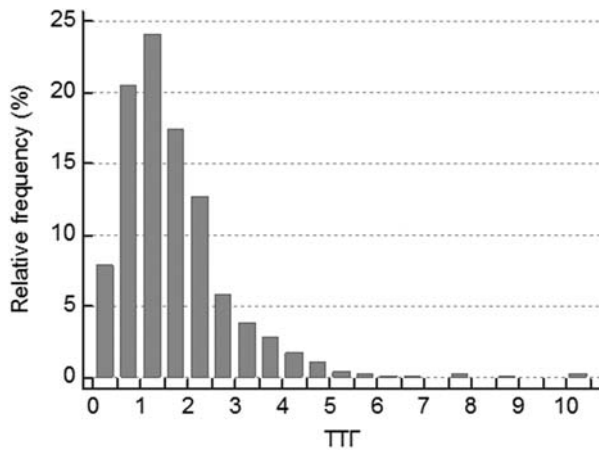


Рис. Характер розподілу концентрації ТТГ у пацієнтів з РЩЗ

**Примітки:** По осі абсцис – сироваткова концентрація ТТГ (мкМО/мл), по осі ординат – відносна частота реєстрації ознаки (у %)

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз концентрації гормонів у пацієнтів з неоплазіями ЩЗ показав, що за відсутності значущих між групових розбіжностей рівнів FT3 і FT4, концентрація ТТГ був значущо вищою у пацієнтів з карциномами ЩЗ порівняно з хворими на ФА ( $1,738 \pm 0,051$  і  $1,28 \pm 0,14$  мкМО/мл відповідно;  $P = 0,0222$ ). Проте серед пацієнтів з карциномами не було виявлено значущих розбіжностей рівнів гормонів залежно від гістологічного виду пухлини, віку та розміру пухлин.

Треба наголосити, що концентрація ТТГ у пацієнтів з доброякісними та злоякісними пухлинами була у межах норми (0,4-4,0 мкМО/мл). Більш того, що серед 590 хворих на РЩЗ було зареєстровано тільки 26 випадків (4,7%) з рівнем ТТГ вище норми. Це стимулювало до більше ретельно вивчення характеру розподілу показника ТТГ (рис.). Вияви-

лося, що хворих на РЩЗ більш ніж у 80% визначається рівень ТТГ нижчий за 2,5 мкМО/мл. Важливо зауважити, що для стимуляції онкогенезу важливим є не стільки рівень ТТГ, скільки кількість та чутливість рецепторів до ТТГ. Саме стимуляція рецепторів ТТГ забезпечує активацію каскаду, що стимулює проліферацію фолікулярних клітин [2]. Такі властивості, окрім ТТГ, мають певні типи анти-тіл до рецепторів ТТГ [3].

На наступному етапі роботи було проведено аналіз взаємозв'язку показника ТТГ з параметрами пухлинного росту (розмір неоплазій, ознаки інвазивності). При цьому, враховуючи різні властивості карцином, до даного аналізу були залучені тільки пацієнти з папілярним раком ЩЗ. Серед 549 пацієнтів з ПР не було визначено статистично значущого зв'язку ТТГ з ризиком розвитку метастазів та ЕОІ. Ризик метастазування був пов'язаний зі статтю ( $P=0,0002$ ) – незважаючи на переважання ПР у жінок, частота реєстрації метастазів у них складала 14,5%, тоді як у чоловіків даний показник дорівнював 30,6%. Крім того, було зареєстровано наявність значущого зв'язку між рівнем ТТГ та наявністю супутнього АІТ ( $p < 0,0001$ ), а також між АІТ та жіночою статтю ( $P < 0,0001$ ). Проте ми не виявили статистично значущих відмінностей рівню ТТГ залежно від статі ( $p = 0,08$ ). При цьому не було встановлено зв'язку між наявністю тиреоїдиту та ознаками агресивного пухлинного росту. Хоча треба зауважити, що АІТ було визначено у 181 пацієнта з РЩЗ (33%), тоді як серед хворих на ФА наявність супутнього АІТ було визначено лише у 2 пацієнтів (5%). Отже асоціація АІТ та РЩЗ є не випадковою, і може свідчити про наявність певних патогенетичних зв'язків розвитку цих захворювань, що вірогідно пов'язане зі спільними імунологічними зрушеннями [3].

Таблиця 1 – Характеристики пухлинного росту в пацієнтів з різними рівнями ТТГ

Параметри	Концентрація ТТГ в сироватці крові (мкМО/мл)					n	
	До 0,4	0,4-1	1-2,5	2,5-4	Більш 4		
Багатофокусний ріст	Немає	25 (80,6%)	93 (79,5%)	220 (73,1%)	55 (74,3%)	14 (53,8%)	407 (74,1%)
	Є	6 (19,4%)	24 (20,5%)	81 (26,9%)	19 (25,7%)	12 (46,2%)*	142 (25,9%)
Метастази	Немає	26 (83,9%)	102 (87,2%)	236 (78,4%)	60 (81,1%)	22 (4,6%)	446 (81,2%)
	Є	5 (16,1%)	15 (12,8%)	65 (21,6%)	14 (18,9%)	4 (15,4%)	103 (18,8%)
ЕОІ	Немає	19 (61,3%)	88 (75,2%)	217 (72,1%)	51 (68,9%)	23 (88,5%)	398 (72,5%)
	Є	12 (38,7%)	29 (24,8%)	84 (27,9%)	23 (31,1%)	3 (11,5%)	151 (27,5%)
Тиреоїдит	Немає	27 (87,1%)	98 (83,8%)	202 (67,1%)	35 (47,3%)	6 (23,1%)	368 (67,0%)
	Є	4 (12,9%)	19 (16,2%)	99 (32,9%)	39 (52,7%)	20 (76,9%)	181 (33,0%)
Кількість хворих	31 (5,6%)	117 (21,3%)	301 (54,8%)	74 (13,5%)	26 (4,7%)	549	

**Таблиця 2** – Рівні ТТГ, FT3 і FT4 у хворих на ПР залежно від наявності чи відсутності ознак агресивного пухлинного росту та супутніх процесів у ЩЗ

Характеристики	ТТГ	T4	T3
Метастази			
Немає	1,753±0,060	1,230±0,023	3,748±0,168
Є	1,692±0,095	1,516±0,027	3,789±0,269
ЕОІ			
Немає	1,783±0,066	1,312±0,095	3,692±0,171
Є	1,633±0,079	1,258±0,034	3,942±0,284
Багатофокусний ріст			
Немає	1,681±0,060	1,219±0,288	3,723±0,185
Є	1,915±0,103 P = 0,0491	1,488±0,221	3,844±0,210
Тиреоїдит			
Немає	1,44±0,045	1,333±0,088	3,833±0,169
Є	2,346±0,118** P < 0,0001	1,191±0,028	3,108±0,247 P < 0,0001

Виходячи з широкої варіабельності рівню ТТГ серед хворих на ПР, було проведено аналіз зв'язку різних варіантів рівню ТТГ з характеристиками

ураження ЩЗ (табл. 1). Паралельно було проведено оцінку рівня ТТГ і тиреоїдних гормонів залежно від наявності чи відсутності ознак агресивного пухлинного росту та супутніх процесів у ЩЗ (табл. 2).

Як видно з результатів, наведених у таблиці 2, рівні гормонів не мали статистично значущих відмін у пацієнтів з метастазами чи ЕОІ порівняно з пацієнтами без ознак агресивного пухлинного росту. Проте, було виявлено зв'язок ТТГ з багатофокусним ростом пухлин. Крім того виявлено значені відміни рівнів ТТГ і Т3 у хворих з супутнім АІТ. Між тим, розмір пухлини та метастазування папілярного раку ЩЗ не залежали від наявності аутоімунного тиреоїдиту (p=0,49 та p=0,12 відповідно).

**Висновки.** Концентрація сироваткового ТТГ, FT3 і FT4 у більшості пацієнтів з РЩЗ знаходиться у межах норми. В роботі не визначено взаємозв'язку між концентрацією ТТГ та такими характеристиками пухлинного росту, як розмір пухлини, екстраорганна інвазія, метастазування у лімфовузлах. Тим не менш, рівень ТТГ був пов'язаний зі статтю, наявністю аутоімунного тиреоїдиту та багатофокусним ростом пухлин.

**Перспективи подальшого розвитку.** Вивчення молекулярних механізмів прогресування РЩЗ та ролі сенситивності рецепторів до ТТГ дозволить оптимізувати прогнозування перебігу та лікування РЩЗ.

## References

- Larin AS, Cherenko SM, Krushinskaya ZG, i dr. Sovremennye trendy optimizatsii diagnostiki raka shchitovidnoy zhelezy. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya*. 2017; 58 (2): 19-28. [Russian].
- Beirsack HJ, Grunwald F. *Thyroid cancer*. 2nd edition, Springer, 2005.
- Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25 (12): 656-64. DOI: 10.1016/j.tem.2014.09.001.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61: 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
- Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med J*. 2011; 34 (1): 23-34.
- McDougall RI. *Thyroid Cancer in Clinical Practice*. Springer, 2007.
- Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24 (2): R13-R26. DOI: 10.1530/ERC-16-0432.
- Zafón C, Obiols G, Mesa J. Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: nodule size contribution. *Endocrinol Nutr*. 2015; 62 (1): 24-8. DOI: 10.1016/j.endonu.2014.06.002.

УДК 616.018.72:616.441-006.6-037

## СВЯЗЬ ТТГ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ С РАЗВИТИЕМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Черненко Е. В., Шаповал Н. А., Антонюк М. Н., Огрызько Т. В., Сулаева О. Н.

**Резюме.** В работе проведен ретроспективный анализ функционального состояния щитовидной железы у 590 больных раком щитовидной железы (РЩЖ) и 40 пациентов с фолликулярными аденомами для оценки информативности гормональных показателей, ассоциированных со злокачественным опухолевым

ростом. Оценку функционального состояния щитовидной железы проводили по данным о концентрации в сыворотке крови тиротропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (fT4) и свободного трийодтиронина (fT3). Показано, что у большинства пациентов с РЩЖ концентрация сывороточного ТТГ, fT3 и fT4 была в пределах нормы. В работе не выявлена взаимосвязь между уровнем ТТГ и такими характеристиками опухолевого роста, как размер опухоли, экстраорганный инвазия, метастазирование в лимфоузлы. Однако ТТГ был связан с полом, наличием сопутствующего аутоиммунного тиреоидита и многофокусного роста опухолей.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, тиротропный гормон.

UDC 616.018.72:616.441-006.6-037

### **TSH and Thyroid Hormones' Influence on Thyroid Cancer Development**

**Chernenko E. V., Shapoval N. A., Antonyuk M. N., Ogryzko T. V., Sulaieva O. N.**

**Abstract.** Thyroid cancer (TC) is the most common type of endocrine malignancy. Moreover, spreading of this pathology still actively continues. According to the American Thyroid Association's recommendations, the diagnosis of thyroid nodal nodes requires assessment of thyroid stimulating hormone level (TSH), which is one of the most powerful stimulators for follicular cells proliferation. According to scientific data, high TSH level is associated with an increased risk of thyroid cancer developing. There is also evidence that an increase in TSH levels is associated with the progression of tumor growth. On the other hand, from the perspective of fundamental principles of hypothalamic-pituitary-thyroid axis regulation, an increased TSH level could be connected with a decrease in the thyroid hormones level. However, in the official literature sources there is no scientific justification of the thyroid hypofunction and TC development relation. Thus, the purpose of the study was to evaluate the functional state of the thyroid gland and determine the informative criteria associated with thyroid cancer development and progression.

A retrospective analysis of the thyroid's functional state in 590 patients with thyroid cancer and 40 patients with follicular adenomas was conducted to assess the informative value of the hormonal indices associated with malignant tumor growth. Evaluation of the functional state of the thyroid gland was carried out according to the serum levels of thyroid stimulating hormone, free thyroxine (fT4) and free triiodothyronine (fT3). The impact of such findings as gender, age, multifocality of growth, concurred Hashimoto's thyroiditis was considered.

It was found out that in most patients with thyroid cancer the serum TSH, FT3 and FT4 concentration was within the normal range. TSH, FT3 and FT4 levels were not dependent on histological type of tumor, age and tumor size. However, TSH was associated with sex, the presence of concomitant autoimmune thyroiditis and multifocal growth of tumors. No significant differences in thyroid hormones levels between patients with benign and malignant tumors had been found, however, TSH level was higher among patients with thyroid carcinoma ( $P=0.022$ ). It should be noted, that among 590 patients with thyroid cancer, only 26 individuals (4.7%) had high TSH level (more than 4 mIU/ml). Moreover about 80% of patients with PTC demonstrated TSH level lower than 2.5 mIU/ml. Assessment of TSH and tumor invasiveness did not reveal a significant association of TSH with the risk of metastases and extrathyroid invasion. The risk of metastasis of papillary thyroid carcinoma was related to sex ( $P = 0.0002$ ). In addition, there was a significant association between TSH level and the concurred Hashimoto's thyroiditis ( $p < 0.0001$ ), as well as between Hashimoto thyroiditis and female ( $P < 0.0001$ ). In addition, strong connection was found between TSH serum and multifocality of tumor growth ( $P = 0,049$ ).

Thus, the relationship between TSH serum level and tumor growth characteristics, such as tumor size, extrathyroid invasion, metastasis to lymph nodes, was not revealed in the study. However, TSH was associated with sex, the presence of concurred autoimmune thyroiditis and multifocal growth of tumors.

**Keywords:** thyroid cancer, thyrostimulating hormone.

Стаття надійшла 17.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування