

УДК 616-006:616.441(470.41)

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИНЕОПЛАЗИЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

З.А. Афанасьева<sup>1</sup>, С.Ф. Бакунин<sup>1</sup>, С.В. Петров<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»,

<sup>2</sup> Республиканский онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан, г. Казань

*Афанасьева Зинаида Александровна – e-mail: z-afanasieva@mail.ru*

Работа посвящена изучению полинеоплазий с поражением щитовидной железы. В исследуемой группе больных карциномы щитовидной железы и злокачественные опухоли других локализаций выявлялись метакронно в 68,7% случаев. При полинеоплазиях с поражением щитовидной железы в 33,0% случаев имеет место сочетание рака щитовидной железы с карциномами других эндокринных желез и гормонозависимых органов. У 89,3% больных рак щитовидной железы представлен высокодифференцированными формами, причем у подавляющего большинства больных (63,4%) злокачественная опухоль в щитовидной железе – папиллярная карцинома. Имеют место особенности сочетания карцином щитовидной железы и других органов по полу и возрасту больных. При метакронном поражении первая опухоль возникла достоверно в более молодом возрасте ( $p=0,000$ ), нежели при синхронном (четвертая декада и шестая декада). У женщин в 28,4% случаев наблюдается сочетание рака щитовидной железы с карциномой молочных желез. При трудностях дифференциальной диагностики полинеоплазии и метастазов целесообразно применение иммуногистохимических методов исследования.

**Ключевые слова:** полинеоплазии, щитовидная железа, рак.

Work is devoted to second primary malignancies (SPMs) with defeat of a thyroid gland. In researched group of patients a thyroid carcinoma and malignant tumours of other localizations came to light metachronic in 68,7% of cases. At SPMs with defeat of a thyroid gland in 33,0 % of cases the combination of a cancer of a thyroid gland with carcinomas others endocrine glands and hormone dependent bodies takes place. At 89,3% of patients the cancer of a thyroid gland is presented high differentiated by forms, and at the overwhelming majority sick (63,4 %) a malignant tumour in a thyroid gland - papillary carcinoma. Features of this combination on a floor and age of patients take place. At metachronous defeat the first tumour arose authentically at younger age ( $p=0,000$ ), rather than at synchronous (the fourth decade and the sixth decade). It is revealed, that at women in 28,4% of cases the combination of a cancer of a thyroid gland with breast carcinoma is observed. At difficulties of differential diagnostics SPMs and metastasizes expediently application immunohistochemically methods of research.

**Key words:** second primary malignancies, thyroid gland.

**П**олинеоплазии или первично-множественные злокачественные опухоли – одновременное или поочередное образование злокачественных опухолей. Они развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов организма человека, имеют разное или одинаковое тканевое происхождение, различное или одинаковое гистологическое строение и соответствуют правилам, исключающим возможность рецидива, прорастания и/или метастаза одной и той же опухоли [1, 2].

Первое описание больной с полинеоплазией – раком молочной железы и матки – принадлежит американскому врачу J. Pearson и датируется 1793 годом. Клинико-морфологические критерии первично-множественных злокачественных новообразований впервые были разработаны и опубликованы в 1889 г. Т. Бильротом: 1) каждая опухоль должна иметь различное гистологическое строение; 2) каждая опухоль должна располагаться в различных органах; 3) каждая опухоль должна давать метастазы [3].

В 1932 г. J. Warren и O. Gates опубликовали свои критерии полинеоплазий: 1) каждая из опухолей должна иметь четкую картину злокачественности; 2) опухоли должны располагаться отдельно; 3) каждая из опухолей не должна быть метастазом другой [4]. В 1947 г. Н.Н. Петров [5] в первом советском руководстве по общей клинической онкологии уточнил представления J. Warren и O. Gates о критериях первичной множественности, что дало возможность использовать их непосредственно в клинической практике. В настоящее время учеными Научно-исследовательского института онкологии имени Н.Н. Петрова и Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена определены и внедрены в практику правила учета первично-множественных злокачественных опухолей, которые отражены в приказе МЗ РФ за № 135 от 1999 года [2].

По данным литературы во всем мире наблюдается увеличение заболеваемости раком щитовидной железы в 1,3–2 раза [6, 7, 8].

Прирост заболеваемости раком этой локализации характеризуется увеличением доли высокодифференцированных форм рака. Эти злокачественные новообразования более благоприятны по клиническому течению и прогнозу, чем анапластическая и медуллярная карциномы. При этом, благодаря всё более совершенным методам диагностики и лечения рака щитовидной железы, наблюдается снижение смертности [9]. Следовательно, увеличивается контингент больных раком щитовидной железы, доживающих до возникновения второй и последующих злокачественных опухолей.

Рак щитовидной железы также встречается у больных, страдающих злокачественными новообразованиями других локализаций [6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

По данным литературы, частота первично-множественных злокачественных опухолей с поражением щитовидной

железы колеблется от 5,4 до 20%. В сообщениях авторов по проблеме первично-множественных злокачественных опухолей с поражением щитовидной железы имеются противоречивые данные о сочетаемости злокачественных опухолей у мужчин и женщин. Также противоречивы данные литературы по сочетаемости патогистологических форм злокачественных новообразований при полинеоплазии с поражением щитовидной железы. Большинство авторов вообще не упоминают о гистологическом варианте рака щитовидной железы при полинеоплазиях.

**Цель исследования:** изучение клинико-морфологических особенностей злокачественных опухолей у больных полинеоплазией с поражением щитовидной железы.

#### **Материалы и методы исследования.**

За период с 1973 по 2010 год проведены наблюдения над 112 больными первично-множественными злокачественными опухолями с поражением щитовидной железы, получившими лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ Республики Татарстан. Всего у них было выявлено 229 опухолей: у 107 больных – по 2, у 5 – по 3 злокачественные опухоли.

Мужчин было 17, женщин – 95. Возраст больных колебался от 18 до 83 лет.

При подозрении на рак щитовидной железы проводили комплексное обследование, основными методами которого являлись УЗИ щитовидной железы, ТАПБ с цитологическим исследованием, рентгенография легких, исследование гормонов щитовидной железы и ТТГ.

При подозрении на опухоль других органов проводили ФЭГДС, рентгенографию легких, пищевода и желудка, ФБС, фиброколоноскопию, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ молочных желез, маммографию, ТАПБ с цитологическим исследованием, УЗИ почек и надпочечников, УЗИ предстательной железы, УЗИ органов малого таза, в ряде случаев – компьютерную томографию грудной и брюшной полости. Женщины обязательно консультировались гинекологом и маммологом, мужчины – урологом.

У всех больных проводилась морфологическая верификация злокачественных новообразований щитовидной железы и злокачественных опухолей других локализаций путем цитологического или гистологического исследования. При трудностях определения органной принадлежности злокачественных опухолей и для исключения метастазов уже имеющейся злокачественной опухоли и для исключения метастазов уже имеющейся злокачественной опухоли применяли иммуноморфологические исследования (иммуноцитохимию и иммуногистохимию) с использованием органоспецифических антител. Иммуноцитохимию применяли у 4, иммуногистохимию – у 6 больных. Применяли биотин-стрептавидиновый метод с использованием моноклональных и поликлональных антител по протоколу LSAB [16]. Определяли в клетках опухолей экспрессию тиреоглобулина, кальцитонина, хромогранина, эстрогеновых и про-

гестероновых рецепторов, антигена меланосом HBME-45, PЭА, виментина, ОЛА, CD 15, CD 20, CD 30.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Excel 8, BIOSTATISTICA 4.03 (S.A. Glantz, 1999). Достоверность различий показателей в сравниваемых группах определяли по критериям Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Среди больных в исследуемой группе преобладали женщины, соотношение мужчин и женщин было 1 : 5.

Синхронные опухоли имели место у 35 больных (31,3%), метасинхронные – у 77 (68,7%). Синхронно с карциномами щитовидной железы выявлялись наиболее часто злокачественные опухоли молочной железы (9 случаев – 25,7%), почки (5 случаев – 14,3%), кожи (4 случая – 11,4%), пищевода (3 случая – 8,6%), толстой кишки (3 случая – 8,6%). Реже синхронно выявлялись карциномы шейки матки и эндометрия, желудка, предстательной железы, легкого, надпочечника и др. У одной больной в 58 лет были синхронно выявлены карциномы щитовидной железы, тела матки и молочной железы. Все опухоли у данной больной были выявлены в первой стадии.

В случае метасинхронного выявления злокачественных опухолей у 49 (63,6%) больных с полинеоплазией рак в щитовидной железе был диагностирован первым, у 28 (36,4%) – опухоль в щитовидной железе была диагностирована второй. У 73 больных было выявлено по две и у 4 – по 3 злокачественных опухоли.

Наиболее часто рак щитовидной железы сочетался с карциномами гормонозависимых органов и других эндокринных желез. У 17 из 73 (23,2%) больных имело место сочетание рака щитовидной железы с карциномами молочных желез, у 5 (6,8%) – с карциномой эндометрия, у 2 (2,7%) – с раком предстательной железы.

В другой группе больных, численностью 10 человек (13,7%), рак щитовидной железы сочетался со злокачественными новообразованиями кожи. Из их числа у 4 больных наряду с карциномой щитовидной железы выявлялась меланома кожи, а у 6 – иные злокачественные опухоли кожи. При этом если меланома чаще локализовалась на нижних конечностях, то другие злокачественные опухоли – на коже лица.

Сочетание рака щитовидной железы с карциномой толстой кишки наблюдали у 5 (6,8%) больных, с карциномой желудка – у 3 (4,1%), с раком поджелудочной железы и тонкой кишки – у 2 (по 1,4%). Таким образом, метасинхронно злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы выявлены у 10 (13,7%) больных. При этом у женщин из этой группы чаще поражались толстая кишка (у 5 больных) и желудок (у 2 больных). У одного мужчины второй опухолью был поражен желудок.

Полинеоплазии с поражением щитовидной железы, легких и бронхов имели место у 8 (10,9%), лимфоидной ткани

– у 7 (9,6%) больных. Рак шейки матки и злокачественная опухоль щитовидной железы выявлены у 5 (6,8%) больных. Карциномы щитовидной железы и почки выявлены у 4 (5,5%) больных. Редко рак щитовидной железы сочетался с миеломной болезнью (у 2 больных), карциномами слюнной железы (у 1 больного), мягких тканей конечностей (у 1 больного), туловища (у 1 больного).

У 4 из 77 больных наблюдались по три злокачественные опухоли, выявленные метасинхронно-метасинхронно. У одной больной в 5 лет была диагностирована лимфома Ходжкина, затем через 13 лет выявлен рак щитовидной железы, а еще через 11 лет – рак молочной железы. У другой больной в возрасте 57 лет диагностирован рак щитовидной железы. Метасинхронно через 10 лет у нее была выявлена карцинома эндометрия и через восемь лет после этого – карцинома ободочной кишки. Следующая больная в возрасте 47 лет получила комбинированное лечение по поводу базально-клеточного рака кожи лица, через 31 год после этого – вновь хирургическое лечение базалиомы кожи лица и еще через 3 года у нее диагностирована карцинома щитовидной железы. У четвертой пациентки, находившейся 2 года на диспансерном учете после лечения меланомы кожи лица, в 64 года выявлен рак щитовидной железы и затем, еще через 4 года, – базально-клеточный рак кожи лица.

При синхронных опухолях средний возраст больных был  $60,3 \pm 1,9$  года, при метасинхронных –  $58,8 \pm 1,6$  года. Средний возраст больных полинеоплазией при синхронных и метасинхронных опухолях достоверно не отличался ( $p = 0,579$ ). Средний возраст больных при обнаружении первой карциномы при метасинхронных полинеоплазиях был  $49,1 \pm 1,7$  года. При метасинхронном поражении первая опухоль возникала достоверно в более молодом возрасте ( $p = 0,000$ ), нежели при синхронном (четвертая декада и шестая декада). При метасинхронном развитии новообразований интервал между выявлением первой и последующих опухолей колебался от 16 месяцев до 34 лет.

У женщин чаще поражалась молочная железа (27 из 95 больных, что составило 28,4%), кожа (у 16 больных, что составило 16,8%), тело и шейка матки (у 15 больных, что составило 15,8%), реже – толстая кишка (у 8 больных, что составило 8,4%).

Приводим собственное наблюдение успешного применения иммуноцитохимии при трудностях диагностики полинеоплазии с поражением щитовидной и молочной железы.

Пациентка И., 54 года (амбулаторная карта № 00/011964), диагноз: Первично-множественные злокачественные опухоли: рак молочной железы T2N1M0 и медуллярный рак щитовидной железы T4N1M0. В 1994 году получила комплексную терапию по поводу инфильтрирующего протокового рака левой молочной железы. При диспансеризации в РКОД МЗ РТ в декабре 2003 г. осмотрена врачом онкологом-эндокринологом.

Осмотр и пальпация щитовидной железы: щитовидная железа небольших размеров, каменистой плотности, неподвижна относительно гортани и трахеи. В верхней трети шеи и надключичной области слева пальпируются лимфатические узлы диаметром 5–6 мм, плотные, округлой формы.

УЗИ щитовидной железы: правая доля 19х16х11 мм, левая доля 21х17х13 мм, низкой эхогенности; лимфатические узлы шеи не увеличены.

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия левой доли щитовидной железы и лимфатического узла шеи слева. Результат цитологического исследования пунктатов: из щитовидной железы – клетки рака, из лимфатического узла шеи – метастаз рака; трудно дифференцировать между медуллярным раком щитовидной железы и метастазами рака молочной железы.

Результат иммуноцитохимического исследования: медуллярный рак щитовидной железы (клетки опухоли позитивны на хромогранин и негативны на тиреоглобулин, эстрогеновые и прогестероновые рецепторы).

Рентгеновская компьютерная томография органов шеи: инвазия опухоли щитовидной железы в гортань и кольца трахеи. От комбинированной операции с резекцией гортани большая отказалась.

У мужчин рак щитовидной железы чаще сочетался с карциномой почки (у 4 больных, что составило 23,5%), предстательной железы (у 3 больных, что составило 17,7%), реже с карциномой желудка (у 2 больных, что составило 11,8%) и легких (у 2 больных).

Среди больных в исследуемой группе морфологическая верификация диагноза имеет место у 100% пациентов.

Сочетание других первичных опухолей и патогистологических форм новообразований щитовидной железы при полинеоплазиях у женщин представлено в таблице 1, у мужчин – в таблице 2.

Из таблиц следует, что основной патогистологической формой опухоли в щитовидной железе была папиллярная карцинома.

Рак щитовидной железы был представлен у 89,3% (100) больных с полинеоплазией высокодифференцированными формами: у 63,4% (71) – папиллярным и у 25,9% (29) – фолликулярным раком, т. е. преобладала папиллярная форма карциномы. Медуллярный рак имел место у 5,3% (6) больных с полинеоплазией, недифференцированный – у 3,6% (4), плоскоклеточный – у 0,9% (1), лимфома щитовидной железы – у 0,9% (1) больных.

Рак молочной железы в большинстве случаев был инфильтрирующим протоковым (50%) и аденокарциномой (20%). При злокачественных опухолях почки наблюдались почечно-клеточный и светлоклеточный рак. Злокачественные опухоли кожи были представлены в 52,9% случаев базально-клеточным раком, в 35,3% – меланомой, в 11,8% – другими гистологическими формами (плоскоклеточный рак, саркома Капоши). Рак органов желудочно-кишечного тракта был представлен аде-

нокарциномой и плоскоклеточным раком (рак пищевода). Злокачественные новообразования матки и предстательной железы были представлены аденокарциномами.

**ТАБЛИЦА 1.**

*Сочетание других первичных опухолей и патогистологических форм новообразований щитовидной железы при полинеоплазиях у женщин*

Другие первичные опухоли	патогистологические формы новообразований щитовидной железы					
	Папиллярный рак	Фолликулярный рак	Медуллярный рак	Анапластический рак	Плоскоклеточный рак	Лимфома
Рак молочной железы	20	4	3	0	0	0
Рак эндометрия	4	2	1	0	0	0
Рак маточной трубы	1	0	0	0	0	0
Рак почки	4	2	0	0	0	0
Рак шейки матки	5	1	0	0	0	0
Колоректальный рак	3	4	0	1	0	0
Рак кожи	7	1	1	0	1	0
Рак пищевода	2	0	0	0	0	0
Рак желудка	2	0	0	0	0	0
Рак легких	4	1	0	0	0	0
Меланома кожи	1	3	1	0	0	0
Лимфомы	5	1	0	0	0	0
Прочие опухоли	7	4	0	2	0	1
<b>Всего</b>	<b>65</b>	<b>23</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

**ТАБЛИЦА 2.**

*Сочетание других первичных опухолей и патогистологических форм новообразований щитовидной железы при полинеоплазиях у мужчин*

Другие первичные опухоли	патогистологические формы новообразований щитовидной железы					
	Папиллярный рак	Фолликулярный рак	Медуллярный рак	Анапластический рак	Плоскоклеточный рак	Лимфома
Рак простаты	0	2	0	1	0	0
Рак почки	1	1	0	0	0	0
Рак желудка	2	0	0	0	0	0
Рак легких	1	1	0	0	0	0
Рак прямой кишки	1	0	0	0	0	0
Рак пищевода	1	0	0	0	0	0
Остеосаркома	1	0	0	0	0	0
Мякотканная саркома	0	1	0	0	0	0
Меланома кожи	0	1	0	0	0	0
Феохромоцитома	1	0	0	0	0	0
Лимфомы	1	1	0	0	0	0
<b>Всего</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Полученные нами данные по сочетаемости злокачественных опухолей у больных раком щитовидной железы согласуются с данными других авторов. В нашем исследова-

нии также наиболее часто рак щитовидной железы сочетался с карциномой молочных желез, что объясняется общими гормональными механизмами регуляции этих органов [11, 17, 18]. Возникающие трудности дифференциальной диагностики метастазов и второй опухоли при данном сочетании, как показало наше исследование, могут быть разрешимы путем применения иммуноморфологических исследований с определением органоспецифических антигенов.

В отличие от данных L. Tiezlavicz и Z. Varga [19], в нашем исследовании у больных полинеоплазией преобладал не фолликулярный, а папиллярный рак щитовидной железы.

#### Выводы

**1.** При полинеоплазиях с поражением щитовидной железы в 33,0% случаев имеет место сочетание рака щитовидной железы с карциномами других эндокринных желез и гормонозависимых органов (у женщин в 28,4% случаев – с карциномой молочной железы).

**2.** Средний возраст больных полинеоплазиями с поражением щитовидной железы при синхронных и метасинхронных опухолях не отличался. Полинеоплазии диагностировались у пациентов в шестой декаде жизни.

**3.** При трудностях дифференциальной диагностики полинеоплазии и метастазов целесообразно применение иммуноморфологических методов исследования.

**4.** У подавляющего большинства больных (63,4%) злокачественная опухоль в щитовидной железе была представлена папиллярной карциномой.



#### ЛИТЕРАТУРА

**1.** Юрин А.Г. Критерии диагностики и правила регистрации злокачественных и доброкачественных первично-множественных опухолей. // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 3. С. 376–382.  
**2.** Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем. // Пособие для врачей под ред. Мерабишвили В.М. и Старинского В.В. СПб. 2005.

**3.** Billroth T. Die allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie. 14 Aufl. Berlin. 1889.  
**4.** Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors. // Amer. J. Cancer. 1932. V. 16. P. 12–14.  
**5.** Петров Н.Н. Первичная одиночность и множественность злокачественных опухолей. // Злокачественные опухоли. Л. 1947. Т. 1. Ч. 1. С. 260–263.  
**6.** Зотов А.С., Носко М.М. Частота сочетания полинеоплазий: сочетание рака молочной и щитовидной железы // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50. № 5. С. 520–523.  
**7.** Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. М. 2008. 251 с.  
**8.** Schlumberger M.J., Torlantino M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. // Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 14. № 4. P. 603–613.  
**9.** Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли. М.: Медицина. 2000. 336 с.  
**10.** Валдина Е.А. Сочетание рака щитовидной железы с другими злокачественными опухолями. // Вопросы онкологии. 1986. Т. 32. № 12. С. 49–53.  
**11.** Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы (2-е издание). СПб: Питер. 2001. 416 с.  
**12.** Колосюк В.А. Первично-множественные опухоли у больных раком щитовидной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб. 2000. 23 с.  
**13.** Корнев С.В. Рак щитовидной железы при первично-множественных злокачественных опухолях на радиационно-загрязненных территориях. // Российский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 36–38.  
**14.** Афанасьева З.А. Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком щитовидной железы: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Казань. 2006. 44 с.  
**15.** Романчишен А.Ф., Колосюк В.А. Первично-множественные опухоли различной локализации у больных раком щитовидной железы. // В кн.: Хирургия щитовидной и околощитовидной желез. СПб.: ИПК «Вести». 2009. С. 470–485.  
**16.** Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. Издание 3-е, дополненное и переработанное. / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Рахлина. Казань: РИЦ «Титул». 2004. 451 с.  
**17.** Бохман Я.В., Рыбин Е.П., Волкова А.Т. Первично-множественные полиорганные гормонозависимые и радиоиндуцированные опухоли. // Патогенетические подходы к профилактике и лечению гормонозависимых опухолей. / Под ред. Я.В. Бохмана. 1983.  
**18.** Первично-множественные опухоли. / Под ред. Н.П. Напалкова, Я.В. Бохмана, В.Ф. Семиглазова. Л.: Медицина. 1987. 169 с.  
**19.** Tiezlavicz L., Varga Z. Primary malignant tumors associated with thyroid carcinoma in autopsy material. // Acta. Morphol. Hung. 1992. V. 40. № 1–4. P. 95–102.