



УДК 616.441-006-091.8-076.5:57.086

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THYROID TUMORS**КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Zalyubovska O.I. / Залюбовська О.І.

d.m.s., prof. / д.м.н., проф.

ORCID: 0000-0003-2165-6386

Hladkykh N.O. / Гладких Н.О.

phD researcher

ORCID: 0000-0003-3966-7462

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 4 Nauky Avenue, 61022

Харківський національний медичний університет, Харків, пр. Науки, 4, 61022

Анотація. *Мета дослідження* – здійснити розробку персоналізованих схем діагностики та систематичного аналізу ризику факторів раку щитоподібної залози.

Матеріали та методи. *Пацієнти* були розподілені на три групи, залежно від класифікаційної категорії за Bethesda System (BSRTC). До 1-ї групи увійшли 18 пацієнтів II категорії BSRTC (Benign, доброякісні ураження). До 2-ї групи включено 20 пацієнтів з V категорією BSRTC (Suspicious for Malignancy - SFM, підозра злоякісної пухлини. І 22 пацієнти з VI категорією BSRTC (Malignant, злоякісна пухлина) сформували 3-ю групу. Пацієнтам всіх груп було проведено анкетування (скарги, анамнез, спосіб життя та виявлення негативних факторів впливу на стан здоров'я; оцінка якості життя MOS SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form Health Status Survey), ультразвукове дослідження на апараті Toshiba SSA-580A з ТАПБ, цитологічне дослідження. Статистична обробка результатів проведена з використанням методів параметричної та непараметричної статистики, реалізованих у пакетах прикладних програм MDCalc statistical software та Microsoft Excel 2019 (Microsoft). Статистично значущий вважався рівень $p < 0,05$ (5%).

Результати. *Порівняльний аналіз досліджуваних показників* (табл. 1) показав, що виділені групи вірогідно не відрізнялись між собою за статтю пацієнтів ($\chi^2=2,21$, $p > 0,05$), індексом маси тіла ($F=0,25$, $p > 0,05$). Водночас пацієнти 1-ї групи були молодші за віком як (коли) порівняти з пацієнтами інших груп ($p < 0,05$ за критерієм HSD). Слід зазначити, що понад половини пацієнтів у всіх групах дослідження мали надлишкову масу тіла або ожиріння I-II ступеня (ВООЗ, 1997) – 55,6%; 50,0%; 72,7%, відповідно в 1-ї, 2-ї та 3-ї групах. Згідно з результатами анкетування (табл. 2), спадкову обтяженість щодо захворювань ЩЗ відзначили 10 пацієнтів (16,7%) із 1-ї ($n=4$ – 22,2%) і 2-ї ($n=6$ – 30,0%) групи, в той час, як у 3-й групі таких випадків не було ($p < 0,05$). Кожен п'ятий пацієнт у групах дослідження перебував у зонах підвищеного радіаційного опромінення, без вірогідних розбіжностей між групами ($\chi^2=0,10$, $p > 0,05$). Проте шкідливі фактори на роботі мали майже половина пацієнтів 3-ї групи (45,5%) проти 10,0% пацієнтів у 2-й ($p < 0,05$) і 22,2% в 1-й групі ($p > 0,05$). Тютюнопаління було відзначено тільки у пацієнтів 3-ї групи (27,3%) при $p < 0,05$ у порівнянні з іншими групами. Отже, аналіз анамнестичних даних показав, що найбільш характерними факторами ризику для розвитку злоякісного процесу у ЩЗ є наявність шкідливих факторів на роботі й тютюнопаління.

Висновки. *Доброякісний процес у ЩЗ* (II категорія BSRTC) вірогідно асоціюється з більш молодшим віком пацієнтів ($46,6 \pm 3,7$ років). Статистично значущими маркерами злоякісного ураження ЩЗ (VI категорія BSRTC) визначено: наявність шкідливих факторів на роботі (45,5%), тютюнопаління (27,3%). Таким чином, анкетування є доцільним та практично значущим для передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ в умовах первинного скринінгу.



Ключові слова: вузли щитоподібної залози, рак щитоподібної залози, тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія, діагностика, превентивна медицина.

Вступ. Рак щитовидної залози реєструє приблизно 2% від загального діагнозу раку у всьому світі і є найпоширенішим ендокринним раком [1,2]. У 2018 році зареєстровано 567 233 випадки раку щитоподібної залози у всьому світі, посівши 9 місце за рівнем захворюваності. За той самий період було зареєстровано приблизно 41 000 смертей. [1,2].

Основними відомими факторами ризику є вплив іонізуючого випромінювання, особливо в дитячому віці, захворювання щитовидної залози в анамнезі (зоб, тиреоїдит або аденома), вплив певних забруднювачів навколишнього середовища або дефіцит йоду [1,3].

Ожиріння широко вивчалось для численних видів раку і може асоціюватись із приблизно 5% усіх видів раку. Існують дані про кореляцію між ризиком розвитку раку щитовидної залози та високим індексом маси тіла (ІМТ) як для чоловіків, так і для жінок [3,4,5].

Більше того, Liu et al. продемонстрували, що високий ІМТ не тільки впливає на ризик розвитку раку щитовидної залози, але також впливає на ризик метастазування [4].

Рак щитовидної залози вражає жінок утричі частіше, ніж чоловіків, що підтверджується популяційним дослідженням у 29 європейських країнах, яке повідомляє, що 76% пацієнтів були жінками. [6].

Щодо нещодавніх світових досліджень, опублікованих у 2018 році, 130 889 чоловікам та 436 344 жінкам поставили діагноз раку щитовидної залози, що підтверджує найвищу частоту захворюваності серед жінок [1].

Причини пояснення цієї диспропорції ще не встановлені повністю. Багато авторів вивчали можливий взаємозв'язок між жіночими гормональними та репродуктивними процесами, такими як вагітність, менструальний цикл, менопауза та замісна гормональна терапія (ЗГТ). Однак жоден із цих критеріїв не був послідовно пов'язаний з більш високим ризиком розвитку раку щитовидної залози [3,7].

Згідно з експериментами *in vitro* під керівництвом Rajoria et al., наявність функціонального рецептора естрогену (ER) може бути причетною до клітинного процесу, що веде до посилення мутагенних, міграційних та інвазійних властивостей клітин щитовидної залози [8].

Основною проблемою для клініцистів досі є уникнення непотрібних діагностичних процедур та надмірного лікування пацієнтів з низьким ризиком малігнізації [9, 10].

Мета: здійснити розробку персоналізованих схем діагностики та систематичного аналізу факторів ризику новоутворень щитоподібної залози.

Матеріали та методи: У ході роботи отримані результати діагностики 60 пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ у віці від 21 до 83 років (середній вік $54,6 \pm 1,9$ років), яким була виконана тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ). Пацієнти були розподілені на три групи, залежно від класифікаційної категорії за Bethesda System (BSRTC). До 1-ї групи увійшли 18 пацієнтів II категорії BSRTC (Benign, доброякісні ураження), з яких 88,9% склали жінки та



11,1% чоловіки, середній вік дорівнював $46,6 \pm 3,7$ роки. До 2-ї групи включено 20 пацієнтів з V категорією BSRTC (Suspicious for Malignancy - SFM, підозра злоякісної пухлини), жіночої статі (100%) та середнім віком $58,7 \pm 3,1$ роки. І 22 пацієнти з VI категорією BSRTC (Malignant, злоякісна пухлина) сформували 3-ю групу, з яких 90,9% склали жінки та 9,1% чоловіки, середній вік – $57,4 \pm 2,4$ роки. До дослідження включені пацієнти з вперше встановленою TR-4 категорією вузлового новоутворення ЩЗ за шкалою TI-RADS (4-6 балів, підозрілі на злоякісні зміни ЩЗ). Пацієнтам всіх груп було проведено анкетування (скарги, анамнез, спосіб життя та виявлення негативних факторів впливу на стан здоров'я; оцінка якості життя MOS SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form Health Status Survey), ультразвукове дослідження з ТАПБ та цитологічне дослідження. Статистична обробка результатів проведена з використанням методів параметричної та непараметричної статистики, реалізованих у пакетах прикладних програм MDCalc statistical software та Microsoft Excel 2019 (Microsoft).

Результати та обговорення. Порівняльний аналіз досліджуваних показників (табл. 1) показав, що виділені групи вірогідно не відрізнялись між собою за статтю пацієнтів ($\chi^2=2,21$, $p>0,05$), індексом маси тіла ($F=0,25$, $p>0,05$), розмірами і площею новоутворення за даними УЗД ($H=2,30$, $p>0,05$ і $H=1,92$, $p>0,05$ відповідно). Водночас пацієнти 1-ї групи були молодші за віком як (коли) порівняти з пацієнтами інших груп ($p<0,05$ за критерієм HSD). Слід зазначити, що понад половини пацієнтів у всіх групах дослідження мали надлишкову масу тіла або ожиріння I-II ступеня (ВООЗ, 1997) – 55,6%; 50,0%; 72,7%, відповідно в 1-ї, 2-ї та 3-ї групах.

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів і новоутворень щитовидної залози

Показник	Групи дослідження			Відмінність між групами в цілому
	1 група (n=18)	2 група (n=20)	3 група (n=22)	
Стать, % -жіноча/ чоловіча	88,9/ 11,1	100/ 0	90,9/ 9,1	$\chi^2=2,21$, $p=0,331$
Вік, роки, $M \pm m$	$46,6 \pm 3,7$	$58,7 \pm 3,1^*$	$57,4 \pm 2,4^*$	$F=4,51$, $p=0,015$
ІМТ, $кг/м^2$, $M \pm m$	$28,7 \pm 1,3$	$27,5 \pm 1,4$	$27,8 \pm 0,8$	$F=0,25$, $p=0,777$

Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з 1-ю групою (за критерієм HSD)

Згідно з результатами анкетування (табл. 2), спадкову обтяженість щодо захворювань ЩЗ відзначили 10 пацієнтів (16,7%) із 1-ї ($n=4$ – 22,2%) і 2-ї ($n=6$ – 30,0%) групи, в той час, як у 3-й групі таких випадків не було ($p<0,05$). Кожен п'ятий пацієнт у групах дослідження перебував у зонах підвищеного радіаційного опромінення, без вірогідних розбіжностей між групами ($\chi^2=0,10$, $p>0,05$). Проте шкідливі фактори на роботі мали майже половина пацієнтів 3-ї групи (45,5%) проти 10,0% пацієнтів у 2-й ($p<0,05$) і 22,2% в 1-й групі ($p>0,05$). Тютюнопаління було відзначено тільки у пацієнтів 3-ї групи (27,3%) при $p<0,05$ у порівнянні з іншими групами. Отже, аналіз анамнестичних даних показав, що



найбільш характерними факторами ризику для розвитку злоякісного процесу у ЩЗ є наявність шкідливих факторів на роботі й тютюнопаління.

Таблиця 2

Частота виявлення факторів ризику та клінічних ознак новоутворень ЩЗ у пацієнтів груп дослідження (абс./ %)

Показник	Групи дослідження			Відмінність між групами в цілому
	1 група (n=18)	2 група (n=20)	3 група (n=22)	
Спадковий (генетичний) фактор	4/ 22,2*	6/ 30,0*	0/ 0	$\chi^2=7,36$, $p=0,025$
Шкідливі фактори на роботі	4/ 22,2	2/ 10,0*	10/ 45,5	$\chi^2=6,99$, $p=0,030$
Паління	0/ 0*	0/ 0*	6/ 27,3	$\chi^2=11,52$, $p=0,003$
Перебування в зонах підвищеного радіаційного опромінення	4/ 22,2	4/ 20,0	4/ 18,2	$\chi^2=0,10$, $p=0,951$
Тиск в ділянці шиї	8/ 44,4	6/ 30,0	6/ 27,3	$\chi^2=1,46$, $p=0,481$
Осиплість	2/ 11,1	6/ 30,0	4/ 18,2	$\chi^2=2,18$, $p=0,335$
Порушення функції ковтання	2/ 11,1	6/ 30,0	2/ 9,1	$\chi^2=3,87$, $p=0,145$
Затримка проходження їжі	6/ 33,3	2/ 10,0	4/ 18,2	$\chi^2=3,30$, $p=0,192$

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з 3-ю групою (за критерієм FET)

Аналіз скарг пацієнтів показав відсутність патогномічних клінічних ознак, характерних для новоутворень ЩЗ з різною класифікаційною категорією за BSRTC (табл. 2). Тиск у ділянці шиї відчували близько третини пацієнтів – 20 (33,3%), осиплість голосу відзначали 12 (20,0%) осіб, порушення функції ковтання – 10 (16,7%), затримку проходження їжі – 12 (20,0%) пацієнтів, без вірогідних розбіжностей між групами ($p > 0,05$). Водночас за даними кореляційного аналізу встановлена пряма кореляція між затримкою проходження їжі і розмірами новоутворення – $r=0,34$; $p < 0,01$.

Висновки. Проведені нами комплексні дослідження пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ дозволяють зазначити, що доброякісний процес у ЩЗ (II категорія BSRTC) вірогідно асоціюється з більш молодшим віком пацієнтів ($46,6 \pm 3,7$ років). Статистично значущими маркерами злоякісного ураження ЩЗ (VI категорія BSRTC) визначено: наявність шкідливих факторів на роботі (45,5%), тютюнопаління (27,3%).

Таким чином, анкетування допомагає уникнути небажаних побічних ефектів через виявлення індивідуальних особливостей організму та є доцільним та практично значущим для передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ.



Література:

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. // CA A Cancer J. Clin. . - 2018. - №68. - P. 394–424.
2. Kitahara, C.M.; Sosa, J.A. The changing incidence of thyroid cancer. // Nat. Rev. Endocrinol. . - 2016. - №12. - P. 646–653.
3. Peterson, E.; De, P.; Nuttall, R. BMI, Diet and Female Reproductive Factors as Risks for Thyroid Cancer: A Systematic Review. // PLoS ONE . - 2012. - №7. - P. e29177.
4. Liu, Z.; Maimaiti, Y.; Yu, P.; Xiong, Y.; Zeng, W.; Li, X.; Song, H.; Lu, C.; Xin, Y.; Zhou, J.; et al. Correlation between body mass index and clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma. // Int. J. Clin. Exp. Med. . - 2015. - №8. - P. 16472–16479.
5. Zhao, Z.G.; Guo, X.G.; Ba, C.X.; Wang, W.; Yang, Y.Y.; Wang, J.; Cao, H.Y. Overweight, obesity and thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. // J. Int. Med. Res.. - 2012. - №40. - P. 2041–2050.
6. Maso, L.D.; Tavilla, A.; Pacini, F.; Serraino, D.; Van Dijk, B.; Chirlaque, M.; Capocaccia, R.; Larrañaga, N.; Colonna, M.; Agius, D.; et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. // Eur. J. Cancer. - 2017. - №77. - P. 140–152.
7. Rahbari, R.; Zhang, L.; Kebebew, E. Thyroid cancer gender disparity. // Futur. Oncol. . - 2010. - №6. - P. 1771-1779.
8. Rajoria, S.; Suriano, R.; Shanmugam, A.; Wilson, Y.L.; Schantz, S.P.; Geliebter, J.; Tiwari, R.K. Metastatic Phenotype Is Regulated by Estrogen in Thyroid Cells. // Thyroid. - 2010. - №20. - P. 33–41.
9. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer—what should (and what should not) be done. // Nat Rev Endocrinol. . - 2018. - №14(9). - P. 538–551.
10. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, Sosa JA. Controversies in the management of low-risk differentiated thyroid cancer. // Endocr Rev. . - 2017. - №38(4). - P. 351–378.

Abstract *The aim of the research is to develop personalized diagnostic schemes and systematic analysis of risk factors for thyroid tumors.*

Materials and methods. *Patients were divided into three groups according to the Bethesda System (BSRTC) classification category. The 1st group included 18 patients of category II BSRTC (Benign, benign lesions). Group 2 included 20 patients with category V BSRTC (Suspicious for Malignancy - SFM, suspected malignancy and other 22 patients with category VI BSRTC (malignant tumor) formed the 3rd group. Patients were interviewed about their complaints, history, lifestyle and negative health factors; quality of life assessment MOS SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form Health Status Survey), ultrasound with fine-needle aspiration, cytological research. Statistical processing of the results was performed using the methods of parametric and nonparametric statistics, implemented in the application packages MDCalc statistical software and Microsoft Excel 2019 (Microsoft). The level of $p < 0.05$ (5%) was considered statistically significant.*

Results and their discussion. *A comparative analysis of the studied showed that the selected groups probably did not differ in the gender of patients ($\chi^2 = 2.21, p > 0.05$), body mass index ($F =$*



0.25, $p > 0.05$). At the same time, patients of the 1st group were younger in age than (when compared with patients of other groups ($p < 0.05$ according to the HSD criterion). It should be noted that more than half of patients in all research groups were overweight or had grade I-II of obesity (WHO, 1997) - 55.6%; 50.0%; 72.7%, respectively, in the 1st, 2nd and 3rd groups. According to the results of the questionnaire, hereditary burden of thyroid disease was noted by 10 patients (16.7%) from the 1st ($n = 4 - 22.2\%$) and 2nd ($n = 6 - 30.0\%$) group, while in the 3rd group there were no such kind of cases ($p < 0, 05$). One in five patients in the research groups was in areas of high radiation exposure, with no significant differences between the groups ($\chi^2 = 0.10$, $p > 0.05$). However, almost half of the patients of the 3rd group (45.5%) had harmful factors at work against 10.0% of the patients in the 2nd ($p < 0.05$) and 22.2% in the 1st group ($p > 0, 05$). Smoking was observed only among patients of group 3 (27.3%) at $p < 0.05$ compared with other groups. Thus, the analysis of anamnestic data showed that the most characteristic risk factors for the development of malignant processes in the thyroid gland are the presence of harmful factors at work and smoking.

Conclusions. Benign thyroid disease (category II BSRTC) is likely to be associated with younger patients (46.6 ± 3.7 years). Statistically significant markers of malignant thyroid disease (category VI BSRTC) are the presence of harmful factors at work (45.5%), smoking (27.3%). Thus, the questionnaire helps to avoid unwanted side effects by identifying individual characteristics of the organism and is appropriate and practically significant for preoperative diagnosis of thyroid tumors.

Key words: thyroid nodule, thyroid cancer, fine-needle aspiration biopsy, diagnostics, precision medicine

Науковий керівник: д.м.н., проф. Залюбовська О.І.

Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету «Дослідження лабораторних критеріїв патологічних, компенсаторних, адаптаційних реакцій і процесів в організмі людини з метою оптимізації алгоритмів діагностики».
Дослідження не має зовнішнього фінансування.

Стаття відправлена: 30.12.2020 г.
Гладких Н.О.