

КАРЦИНОМА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ЖІНОК. ПОГЛЯД ГІНЕКОЛОГА

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Л.В. КАЛУГІНА

д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
ORCID: 0000-0003-2263-6627

А.О. ДАНИЛОВА

аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Контакти:

Калугіна Людмила Вадимівна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483 80 87
Email: ipag.gyn@femina-health.org

ВСТУП

Дослідження стану репродуктивної системи жінок, які перенесли рак щитоподібної залози (РЩЗ), є надзвичайно актуальним питанням, оскільки одним із найбільш значущих наслідків аварії на Чорнобильській АЕС стало зростання радіоіндукованої тиреоїдної патології, зокрема диференційованого РЩЗ [1, 2]. З огляду на те, що за останнє десятиріччя показник захворюваності на РЩЗ в Україні збільшився у 1,5 раза, а середній вік встановлення діагнозу серед жінок складає 36 років, проблема збереження їхнього репродуктивного потенціалу є дуже важливою в сучасній гінекологічній практиці [3]. Адже в останні десятиріччя все більше жінок у всьому світі розглядають свій оптимальний репродуктивний вік як період найбільшої соціальної активності та кар'єрного росту, відкладаючи материнство на пізніший час.

РЩЗ є найчастішим ендокринним раком, що зустрічається у 5–10% пацієнтів з вузлами щитоподібної залози (ЩЗ) [4]. Клінічні та епідеміологічні дослідження демонструють, що 80% від усіх злоякісних новоутворень ЩЗ складає саме папілярна карцинома, яка в жінок зустрічається втричі частіше, ніж у чоловіків [4, 5]. Найбільша гендерна різниця спостерігається в репродуктивному віці з піком захворюваності в жінок у 40–49 років, тоді як у чоловіків цей пік припадає на 60–69 років [6, 7]. За даними мультинаціонального дослідження R. Vanach et al., в якому взяли участь 2 398 пацієнтів, котрі пройшли лікування з приводу РЩЗ, 87,2% із них склали жінки; переважний вік встановлення діагнозу становив 30–39 років, при цьому диференційований рак було виявлено у 87,1% випадків, папілярний – у 65% [8].

Етіологія РЩЗ

Одним із контроверсійних напрямків сучасної медицини залишається дослідження етіології РЩЗ. Окрім декількох встановлених факторів ризику, а саме – жіноча стать, вплив іонізуючого випромінювання, доброякісна патологія ЩЗ в анамнезі, дефіцит або надлишок йоду в раціоні харчування, соматичні генні мутації BRAF^{V600E}, RET/PTC, NTRK, актуальними залишаються дослідження ролі в розвитку канцерогенезу ЩЗ дисбалансу естрогенів і прогестерону та експресії чутливих до них рецепторів [4, 9, 7, 10].

Так, з одного боку M. Moleti et al. не виявили значного впливу на ризик розвитку РЩЗ віку настання менархе та менопаузи, використання комбінованих оральних контрацептивів або гормональної терапії [11]. З іншого боку, в мета-аналізі даних щодо ризиків екстраоваріального раку в жінок із ендометріозом було виявлено на 38% підвищений ризик розвитку РЩЗ [12].

У фундаментальних дослідженнях естрогенові рецептори типу α і β були виявлені в різних співвідношеннях в здоровій тиреоїдній тканині, в доброякісних і злоякісних утвореннях ЩЗ [13–16]. Відомо, що естрогенові рецептори типу α і β мають протилежний вплив на ракові клітини ЩЗ: α -рецептори відповідають за проліферацію клітин, а β -рецептори мають проапоптичний ефект [17]. Механізми взаємозв'язку між цими ефектами включають зміни балансу між антиапоптичним протеїном В-клітинної лімфоми-2 (Bcl-2) і проапоптичним протеїном Вах, які контролюються естрогеновими рецепторами типу α і β відповідно [18]. В ракових клітинах ЩЗ виявлена збільшена кількість естрогенових α -рецепторів і зменшена кількість естрогенових β -рецепторів [19, 20].

Так, при обстеженні 312 зразків тканини ЩЗ, отриманих в результаті тиреоїдектомії з приводу раку, і зразків крові цих пацієнток було виявлено значно підвищені рівні естрогену в сироватці і підвищену експресію естрогенових рецепторів у порівнянні з контрольною групою. Рівень прогестерону в крові був знижений, а ось експресія прогестеронових рецепторів значно підвищена. Також рівні фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів і експресія відповідних рецепторів були підвищені порівняно з контрольною групою [21]. У дослідженні тканин РЩЗ, отриманих у 182 пацієнтів (142 жінки і 40 чоловіків), було виявлено експресію естрогенових рецепторів типу α і прогестеронових рецепторів у 66,5% і 75,8% відповідно, що значною мірою корелювало з розміром пухлини. Крім того, наявність локальних метастазів і генна мутація BRAF^{V600E} спостерігалась у групі естроген-/прогестерон позитивних пухлин, що є індикатором агресивності пухлини [22].

Деякі дослідження демонструють здатність 17- β -естрадіолу індукувати ріст клітин в культурах тиреоцитів, отриманих із доброякісних

і злюкисних вузлів ЩЗ [18, 23, 24]. Вплив естрогену *in vitro* підвищує метастатичні властивості як нормальних, так і злюкисних клітин ЩЗ, впливаючи на експресію молекул, таких як β -катенін, E-кадгерін, віментин і матриксні металопротеїнази, що беруть участь у клітинній адгезії, міграції та інвазії [25–27]. Ріст-стимулюючий ефект естрогену на тиреоцити реалізується через класичний геномний шлях за рахунок ядерних естрогенових рецепторів і швидким негеномним шляхом через мембрано-асоційовані естрогенові рецептори, що включає мітоген-активовану протеїнкіназу і фосфатидилінозитол-3-кіназу, які відіграють певну роль у тиреоїдному туморогенезі [17, 28].

Виявлене в жінок із РЩЗ порушення метаболізму естрогенів і зміни в потенційно канцерогенних естрогенних ДНК-аддуктах вказують на те, що такий гормональний дисбаланс є фактором ризику розвитку як тиреоїдного канцерогенезу, так і гіперпроліферативної патології репродуктивної системи, а також естрогенозалежних раків [29].

У загальнонаціональному когортному дослідженні ризику негінекологічних ракових захворювань у жінок із хірургічно підтвердженим ендометріозом за участю 49 933 пацієнток було виявлено підвищений ризик розвитку РЩЗ на 40%, особливо папілярної карциноми [30].

S.M. Nielsen et al. виявили, що жінки з раком молочної залози (РМЗ) в анамнезі мають високий ризик розвитку диференційованого РЩЗ, і навпаки, РЩЗ в анамнезі є фактором ризику РМЗ [31]. У лонгітюдному дослідженні, яке охопило 89 340 жінок із епідеміологічного дослідження The E3N Cohort (почалося у 1990 р. з метою вивчення факторів ризику онкологічних захворювань у жінок, які були застраховані через французьку національну систему охорони здоров'я, що в першу чергу охоплювала вчителів), A. Guenego et al. виявили підвищені ризики розвитку РЩЗ в жінок із обтяженим гінекологічним анамнезом. Так, жінки з лейоміомою матки мали підвищений ризик розвитку РЩЗ в 1,91 раза, а в жінок, яким було проведено гістеректомію з приводу лейміоми матки або ендометріозу, цей ризик збільшувався у 2,05 раза [32].

ЛІКУВАННЯ РЩЗ

Основні дослідження останніх років, які присвячені переважно вдосконаленню діагностики РЩЗ, технікам оперативного втручання, подальшій терапії радіоактивним йодом (I^{131}) і тривалості супресії тиреотропного гормону (ТТГ), спрямовані на покращення якості життя пацієнток та визначення оптимальних термінів настання вагітності [33, 34]. Завдяки цьому на сьогодні хворі на папілярну карциному ЩЗ мають сприятливі прогнози, адже 5-річна виживаність складає більше ніж 98% [5].

Згідно з даними Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA), сучасний підхід до лікування папілярного РЩЗ складається з декількох етапів і залежить від групи ризику, до якої віднесено пацієнта. Так, відповідно до розміру пухлини, наявності локальних, віддалених метастазів, мутації BRAF V600E тощо, хворі поділяються на три групи: низького, середнього та високого ступеня ризику розвитку рецидиву.

На першому етапі лікування проводять оперативне втручання (тиреоїдектомія або лобектомія) з подальшою патогістологічною верифікацією діагнозу, діагностикою наявності метастазів за допомогою радіоактивного йоду, визначенням факторів ризику рецидиву і вирішенням питання щодо проведення другого етапу лікування – курсу терапії радіоактивним йодом. Подальше ведення таких пацієнтів також залежить від групи ризику і полягає у довготривалій ТТГ-супресивній терапії препаратами левотироксину [34].

Радіоїод-терапія

Терапія радіоактивним йодом призначається хворим, яких відносять до груп середнього та високого ризику. Під час підготовки до цього етапу лікування терапія препаратами левотироксину відміняється на 4 тижні, а цільовий рівень ТТГ має складати більш ніж 30 МОД/л; за наявності залишкової тканини ЩЗ та метастазів карциноми пацієнтам проводиться декілька курсів радіоїод-терапії [34].

Так, за даними мультинаціонального опитування, терапія радіоактивним йодом призначалася 87,3% пацієнтів, а середній інтервал між хірургічним лікуванням і першим курсом радіоїод-терапії (тобто стан вираженого гіпотиреозу) складав $4,1 \pm 2,2$ тижня [8]. Токсичність даної терапії дозозалежна і частіше обмежена легкими симптомами у вигляді нудоти, блювоти тощо [35]. Тяжчі побічні ефекти є рідкісними і, ймовірно, обумовлені кумулятивними дозами або призначенням початкових високих доз радіоактивного йоду, що в сукупності з гіпотиреозом може спричинити тимчасову дисфункцію гонад у жінок репродуктивного віку. Так, дані аналізу 16 досліджень, що включали 3 023 жінки з диференційованим РЩЗ, показали, що 12–31% з них відмічають порушення менструального циклу (МЦ) після курсу терапії радіоактивним йодом, які минають протягом року. Транзиторна оліго-/аменорея виникала у 8–27% жінок і асоціювалася з транзиторним підвищенням рівня ФСГ і ЛГ, що відображає тимчасове зниження оваріальної функції. Достовірно невідомо, з чим пов'язане виникнення оліго-/аменореї – чи це дозозалежний ефект, чи стан, індукований гіпотиреозом. Так, у жінок, які пройшли терапію радіоактивним йодом, менопауза може наставати дещо раніше, ніж у здорових, зокрема вважають, що таке лікування може провокувати фолікулярну атрезію, тим самим призводячи до гіпофункції яєчників [36]. Проте контрольоване дослідження 202 пацієнток не показало жодної асоціації такої терапії з ранньою менопаузою [37]. Водночас слід зауважити, що повторні курси терапії радіоактивним йодом збільшують ризик розвитку оваріальної недостатності [34].

За даними дослідників A.M. Sawka et al., C. Sioka et al., лікування радіоактивним йодом не асоціювалось з довгостроковими ризиками розвитку безпліддя, самовільних абортів, мертвородження, неонатальної смертності або вроджених вад у порівнянні з групою жінок, хворих на РЩЗ, які не отримували таку терапію [36, 38]. Дані щодо відтермінування дітнородження на пізніший репродуктивний вік після такої терапії, ймовірно, пов'язані з рекомендаціями лікаря відкласти планування вагітності на 6–12 місяців після лікування [34, 39]. Водночас обстеження 33 молодих жінок репродуктивного віку виявило значне зниження рівня ан-

тимюллерового гормону через 3 місяці після терапії радіоактивним йодом у порівнянні зі значеннями до лікування, з подальшим відновленням показників упродовж 12 місяців, однак не до початкових значень [40].

Таким чином, більшість досліджень продемонстрували, що окрім можливого дещо передчасного настання менопаузи, терапія радіоактивним йодом призводила лише до тимчасових порушень МЦ, що тривали до року.

Вагомий вплив на розвиток оваріальної дисфункції в пацієнток із РЩЗ відіграють гормональні зміни, що відбуваються на фоні індукованого гіпотиреозу, який є наслідком відміни препаратів левотироксину. А саме знижується рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і як наслідок підвищується метаболічний кліренс тестостерону. Це призводить до пришвидшення перетворення андростендіону в тестостерон і тестостерону в естрадіол. Порушується метаболізм естрадіолу, в результаті чого утворюється найменш активна фракція естрогену – естріол, який не забезпечує адекватного механізму зворотного зв'язку в регуляції секреції гонадотропінів. Зниження рівнів тиреоїдних гормонів в плазмі підвищує індуковане тиреоїдним гормоном вивільнення пролактину. Клінічно це може проявлятися у вигляді ановуляції, аномальних маткових кровотеч, аменореї. Крім того, за дефіциту тиреоїдних гормонів спостерігається зниження чутливості яєчників до гонадотропних гормонів гіпофіза [41, 42]. Проте слід зауважити, що повторні курси радіоактивного йоду дещо збільшують ризик розвитку оваріальної недостатності [34].

Супресивна терапія

Наступним етапом після радіоїод-терапії, згідно із сучасними світовими рекомендаціями, призначається ТТГ-супресія препаратами левотироксину з підтримкою рівнів ТТГ < 0,1–2 МОд/л в залежності від групи ризику пацієнта, яка триває роками, тобто жінка переходить у стан вираженого, або субклінічного гіпертиреозу [34].

Патогенетичним механізмом розвитку патології репродуктивної системи при тиреотоксикозі є підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і, як наслідок, зниження швидкості метаболічного кліренсу стероїдних гормонів. Це призводить до загального підвищення концентрації тестостерону в сироватці крові та пришвидшення його перетворення в андростендіон, також активуються процеси екстрагонадного перетворення тестостерону в андростендіон, андростендіону в естрон і естрон у естрадіол. Гіперестрогенія за механізмом зворотного зв'язку приводить до зниження концентрації ФСГ. Рівні прогестерону при цьому залишаються достатньо низькими за рахунок зниження чутливості тканин до ЛГ в умовах дефіциту ФСГ. У відповідь на зміни рівня прогестерону збільшується концентрація ЛГ. Саме підвищення рівня естрогену при зниженій концентрації прогестерону можна розглядати як один із механізмів порушення менструальної функції та розвитку гіперпроліферативної патології в органах-мішенях [41].

У дослідженні M. Newman et al. стосовно віддалених ризиків розвитку гінекологічної патології в 1 832 жінок із діагнозом РЩЗ в анамнезі (середній вік встановлення

діагнозу – 36 років, 94,2% жінок мали папілярний РЩЗ, 99,7% жінкам було виконано тиреоїдектомію і 52,4% отримували радіоїод-терапію) як у перший рік, так і в наступні 5 років після встановлення діагнозу РЩЗ гінекологічна патологія зустрічалась майже в 2 рази частіше, ніж у загальній популяції. При цьому запальні захворювання органів малого таза, кісти яєчників, тазовий біль переважали в жінок, які отримували ТТГ-супресивну терапію більше року. Порушення МЦ спостерігались частіше упродовж першого року лікування, що, ймовірно, було пов'язано з радіоїод-терапією. Менопаузальні порушення частіше діагностувались у перший рік лікування, а також з 5-го по 10-й рік після встановлення діагнозу РЩЗ. Ризики ускладнень вагітності, а саме гестаційний діабет, кровотечі під час вагітності, самовільні аборти тощо значно зростали після першого року ТТГ-супресії [43].

Дослідження Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка виявило у 67,4% жінок, які отримували ТТГ-супресивну терапію, дисгормональну патологію молочних залоз проти 27,2% здорових жінок. Крім того, під час аналізу гормональних показників ознаки недостатності лютеїнової фази МЦ були діагностовані в 63% обстежених. За даними УЗД органів малого таза, гіперпроліферативну патологію мали 69,6% жінок, що в 4,1 рази частіше, ніж у контрольній групі, а саме: аденоміоз виявлявся у 58,7% пацієнток, лейоміоми – у 21,7%, поліпи ендометрія – у 6,5%, гіперплазія ендометрія – у 6,5%, а в 26,1% випадків відзначалася поєднана патологія [44].

РИЗИКИ ІНШОГО РАКУ

Привертає увагу і той факт, що в пацієнтів із РЩЗ в анамнезі спостерігається підвищена частота інших первинних раків. Дослідження 29 456 пацієнтів, в тому числі 22 050 жінок, показало, що серед 78% випадків папілярного РЩЗ інший первинний рак різної локалізації розвинувся у 2 214 осіб. Тобто такі хворі мають підвищений на 11% ризик розвитку іншого первинного раку протягом 20 років після встановлення діагнозу карциноми ЩЗ порівняно із загальною популяцією [46].

В іншому дослідженні 53 853 пацієнток із обтяженим анамнезом РЩЗ виявлено значно підвищені ризики розвитку РМЗ у порівнянні з загальною популяцією. Крім того, вчені відзначили, що РМЗ в цих жінок виникав у молодшому віці та частіше був представлений естроген-/прогестероночутливими пухлинами порівняно з контрольною групою [47]. Особливо цікавими виявилися результати 28-річного спостереження за 75 076 жінками в стані гіпертиреозу, що виявили підвищений ризик смертності від РМЗ у віці 60 років [45].

ВИСНОВОК

Таким чином, складна багатоступенева схема лікування папілярної карциноми ЩЗ призводить до значного коливання гормонального гомеостазу протягом короткого проміжку часу, а саме до переходу з еутиреозу в стан глибокого гіпотиреозу, а потім – у стан екзогенного гіпертиреозу, що підтримується роками. Такі зміни тирео-

їдного статусу, що спричиняють тривалий гормональний дисбаланс, у тому числі й статевих гормонів, є вірогідним фактором ризику розвитку гіперпроліферативної патології репродуктивної системи. З іншого боку, лонгitudні дослідження продемонстрували, що порушення метаболізму естрогенів є незалежним фактором ризику тиреоїдного канцерогенезу.

Тому ретельний мультидисциплінарний моніторинг та динамічне спостереження таких пацієнток сумісно гінекологом й ендокринологом не тільки забезпечить позитивний прогноз щодо основного захворювання, а й покращить якість життя хворих, дозволить зберегти репродуктивне здоров'я, допоможе реалізувати репродуктивну функцію та знизить ризику розвитку РМЗ.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Weiss, W. "Chernobyl thyroid cancer: 30 years of follow-up overview." *Radiat Prot Dosimetry* 182.1 (2018): 58–61.
- Bazyka, D., et al. "Epidemiology of Late Health Effects in Ukrainian Chernobyl Cleanup Workers." *Health Phys* 115.1 (2018): 161–9.
- Національний канцер-реєстр України. Оперативна інформація ЗН щитовидної залози C73, 2018 р. National cancer register of Ukraine. "2018 operational information about thyroid gland C73."
- Schneider, M.D.F., Chen, H. "New Developments in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Cancer." *CA Cancer J Clin* 63.6 (2013): 373–94.
- National Cancer Institute. "Thyroid Cancer – Cancer Stat Facts." Available from: [https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html], last accessed Mar 29, 2019.
- Kilfoy, B.A., et al. "Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18.4 (2009): 1092–100.
- Rahbari, R., Zhang, L., Kebebew, E. "Thyroid cancer gender disparity." *Future Oncol* 6.11 (2010): 1771–9.
- Banach, R., et al. "Results of the Thyroid Cancer Alliance international patient/survivor survey: Psychosocial/informational support needs, treatment side effects and international differences in care." *Hormones* 12.3 (2013): 428–38.
- Sakafu, L.L., Mselle, T.F., Mwaiselage, J.D., et al. "Thyroid Cancer and Iodine Deficiency Status: A 10-Year Review at a Single Cancer Center in Tanzania." *OTO Open* 2.2 (2018): 2473974X1877723.
- Shibru, D., Chung, K.-W., Kebebew, E. "Recent developments in the clinical application of thyroid cancer biomarkers." *Curr Opin Oncol* 20.1 (2008): 13–8.
- Moleti, M., Sturiniolo, G., Di Mauro, M., et al. "Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer." *Front Endocrinol (Lausanne)* 8 (2017): 111.
- Gandini, S., et al. "The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis." *Crit Rev Oncol Hematol* 134 (2019): 72–81.
- Molteni, A., Warpeha, R.L., Brizio-Molteni, L., Fors, E.M. "Estradiol receptor-binding protein in head and neck neoplastic and normal tissue." *Arch Surg* 116.2 (1981): 207–10.
- Jensen, E.V., DeSombre, E.R. "Estrogen-receptor interaction." *Science* 182.4108 (1973): 126–34.
- Mosselman, S., Polman, J., Dijkema, R. "ERβ: Identification and characterization of a novel human estrogen receptor." *FEBS Lett* 392.1 (1996): 49–53.
- Santin, A.P., Furlanetto, T.W. "Role of estrogen in thyroid function and growth regulation." *J Thyroid Res* 2011 (2011): 875125.
- Chen, G.G., Vlantis, A.C., Zeng, Q., van Hasselt, C.A. "Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer." *Curr Cancer Drug Targets* 8.5 (2008): 367–77.
- Zeng, Q., Chen, G.G., Vlantis, A.C., van Hasselt, C.A. "Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor – ERK pathway." *Cell Prolif* 40.6 (2007): 921–35.
- Di Vito, M., et al. "Overexpression of estrogen receptor-α in human papillary thyroid carcinomas studied by laser-capture microdissection and molecular biology." *Cancer Sci* 102.10 (2011): 1921–7.
- Huang, Y., Dong, W., Li, J., et al. "Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor-α and β in papillary thyroid carcinoma." *BMC Cancer* 14 (2014): 383.
- Meng, X.-Y., Liu, Z.-H., Liu, J., et al. "Serum levels of sex hormones and expression of their receptors in thyroid tissue in female patients with various types of thyroid neoplasms." *Pathol Res Pract* 210.12 (2014): 830–5.
- Vannucchi, G., et al. "Impact of estrogen and progesterone receptor expression on the clinical and molecular features of papillary thyroid cancer." *Eur J Endocrinol* 173.1 (2015): 29–36.
- Banu, S.K., Govindarajulu, P., Aruldas, M.M. "Testosterone and estradiol differentially regulate TSH-induced thyrocyte proliferation in immature and adult rats." *Steroids* 67.7 (2002): 573–9.
- Manole, D., Schildknecht, B., Gosnell, B., et al. "Estrogen Promotes Growth of Human Thyroid Tumor Cells by Different Molecular Mechanisms." *J Clin Endocrinol Metab* 86.3 (2001): 1072–7.
- Rajoria, S., et al. "Estrogen Induced Metastatic Modulators MMP-2 and MMP-9 Are Targets of 3,3'-Diindolylmethane in Thyroid Cancer." *PLoS One* 6.1 (2011): e15879.
- Dong, W., et al. "Estrogen Induces Metastatic Potential of Papillary Thyroid Cancer Cells through Estrogen Receptor α and β." *Int J Endocrinol* 2013 (2013): 941568.
- Rajoria, S., et al. "Metastatic Phenotype Is Regulated by Estrogen in Thyroid Cells." *Thyroid* 20.1 (2010): 33–41.
- Derwahl, M., Nicula, D. "Estrogen and its role in thyroid cancer." *Endocr Relat Cancer* 21.5 (2014): T273–T283.
- Zahid, M., Goldner, W., Beseler, C.L., et al. "Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer." *Int J Cancer* 133.11 (2013): 2642–9.
- Heikinheimo, O., et al. "A Nationwide Cohort Study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis." *Int J Cancer* 143.11 (2018): 2725–31.
- Nielsen, S.M., et al. "The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-analysis." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25.2 (2016): 231–8.
- Gueneo, A., et al. "Relation between hysterectomy, oophorectomy and the risk of incident differentiated thyroid cancer: The E3N cohort." *Clin Endocrinol (Oxf)* 90.2 (2019): 360–8.
- Tuttle, R.M., et al. "Controversies, Consensus and Collaboration in the Use of I-131 Therapy in Differentiated Thyroid Cancer." *Thyroid* 29.4 (2019): 34.
- Sawka, A.M., 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* 26.1 (2015): 1–133.
- Alexander, C., Bader, J.B., Schaefer, A., et al. "Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma." *J Nucl Med* 39.9 (1998): 1551–4.
- Sawka, A.M., et al. "A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors." *Clin Endocrinol (Oxf)* 69.3 (2008): 479–90.
- Manuel García-Quirós Muñoz, J., Martín Hernández, T., Torres Cuadro, A., et al. "Edad de menopausia en pacientes tratadas con I131 por cáncer diferenciado de tiroides." *Endocrinol y Nutr* 57.3 (2010): 105–9.
- Sioka, C., Fotopoulos, A. "Effects of I-131 therapy on gonads and pregnancy outcome in patients with thyroid cancer." *Fertil Steril* 95.5 (2011): 1552–9.
- Wu, J.X., et al. "Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer." *Thyroid* 25.1 (2015): 133–8.
- Evrans, B., Faki, S., Polat, S.B., et al. "Effects of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Reserve: A Prospective Pilot Study." *Thyroid* 28.12 (2018): 1702–7.
- Татарчук, Т.Ф., Сольский, Я.П. Эндокринная гинекология (Клинические очерки) / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 300 с. Tatarchuk, T.F., Solskiy, Y.P. Endocrine gynecology (Clinical essays). Kyiv. Zapovit (2003): 300 p.
- Кучменко, Т.М. Стан гіпофізарно-яєчникової системи у жінок фертильного віку після тиреоїдектомії та раку щитоподібної залози: автореф. дис. ... к. м. н., спец. 14.01.14 / Т.М. Кучменко; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України. – К., 2008. – 20 с. Kuchmenko, T.M. State of the pituitary-ovarian system in women of fertile age after thyroidectomy and radioiodine therapy for thyroid cancer. Thesis review for PhD degree, speciality 14.01.04. Kyiv (2008): 20 p.
- Newman, M., et al. "Reproductive and gynecological complication risks among thyroid cancer survivors." *J Cancer Surviv* 12.5 (2018): 702–11.
- Bozhok, Y.M., Kvachenyuk, A.M., Kuchmenko, T.M., et al. "Dyshormonal states of the reproductive system in women after thyroidectomy and radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma." *Int J Endocrinol* 13.3 (2017): 167–71.
- Journy, N.M.Y., Bernier, M.-O., Doody, M.M., et al. "Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Cause-Specific Mortality in a Large Cohort of Women." *Thyroid* 27.8 (2017): 1001–10.
- Ronckers, C.M., McCarron, P., Ron, E. "Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries." *Int J Cancer* 117.2 (2005): 281–8.
- Kuo, J.H., Chabot, J.A., Lee, J.A. "Breast cancer in thyroid cancer survivors: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 database." *Surgery* 159.1 (2016): 23–30.

КАРЦИНОМА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ЖІНОК. ПОГЛЯД ГІНЕКОЛОГА**Огляд літератури**

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Л.В. Калугіна, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

А.О. Данилова, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

За останнє десятиріччя показник захворюваності на рак щитоподібної залози в Україні збільшився у 1,5 раза, а середній вік встановлення діагнозу серед жінок складає 36 років. Рак щитоподібної залози є найчастішим ендокринним раком, що зустрічається у 5–10% пацієнтів з вузлами щитоподібної залози. Папілярна карцинома складає 80% від усіх злоякісних новоутворень щитоподібної залози і зустрічається втричі частіше в жінок, ніж у чоловіків. Пік захворюваності в жінок спостерігається в 40–49 років, тоді як у чоловіків пік припадає на 60–69 років.

Окрім встановлених факторів ризику, таких як жіноча стать, вплив іонізуючого випромінювання, доброякісна патологія щитоподібної залози в анамнезі, дефіцит або надлишок йоду в раціоні харчування, соматичні генні мутації BRAF^{V600E}, RET/PTC, NTRK, актуальними залишаються дослідження ролі в розвитку канцерогенезу залози дисбалансу естрогенів і прогестерону та експресії чутливих до них рецепторів.

Дослідження останніх років присвячені вдосконаленню діагностики раку щитоподібної залози, технікам оперативного втручання, подальшій терапії радіоактивним йодом і тривалості супресії тиреотропного гормону. Завдяки цьому хворі на папілярну карциному щитоподібної залози мають сприятливі прогнози, адже 5-річна виживаність складає більше ніж 98%.

Згідно з даними Американської тиреоїдної асоціації, сучасний підхід до лікування папілярного раку щитоподібної залози складається з кількох етапів і залежить від групи ризику рецидиву в пацієнта. Так, відповідно до розміру пухлини, наявності локальних, віддалених метастазів, мутації BRAF V600E та ін. хворі поділяються на три групи: низького, середнього та високого ступеня ризику рецидиву.

На першому етапі лікування проводять оперативне втручання (тиреоїдектомія або лобектомія) з подальшою патогістологічною верифікацією діагнозу, радіоїод-діагностикою наявності метастазів, визначенням факторів ризику рецидиву і вирішенням питання щодо проведення другим етапом лікування курсу терапії радіоактивним йодом. Подальше ведення таких пацієнтів також залежить від групи ризику і полягає у довготривалій супресивній терапії тиреотропного гормону препаратами левотироксину.

Ключові слова: щитоподібна залоза, рак щитоподібної залози, радіоїод-терапія, супресивна терапія.

КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЇ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН. ВЗГЛЯД ГИНЕКОЛОГА**Обзор литературы**

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Л.В. Калугина, д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

А.А. Данилова, аспирант отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

За последнее десятилетие показатель заболеваемости раком щитовидной железы в Украине увеличился в 1,5 раза, а средний возраст постановки диагноза среди женщин составляет 36 лет. Рак щитовидной железы является наиболее частым эндокринным раком, встречающимся у 5–10% пациентов с узлами щитовидной железы. Папиллярная карцинома составляет 80% от всех злокачественных новообразований щитовидной железы и встречается в три раза чаще у женщин, чем у мужчин. Пик заболеваемости у женщин наблюдается в 40–49 лет, в то время как у мужчин пик приходится на 60–69 лет.

Кроме установленных факторов риска, таких как женский пол, воздействие ионизирующего излучения, доброкачественная патология щитовидной железы в анамнезе, дефицит или избыток йода в рационе питания, соматические генные мутации BRAF^{V600E}, RET/PTC, NTRK, актуальными остаются исследования роли в развитии канцерогенеза железы дисбаланса эстрогенов и прогестерона и экспрессии чувствительных к ним рецепторов.

Исследования последних лет посвящены совершенствованию диагностики рака щитовидной железы, технике оперативного вмешательства, последующей терапии радиоактивным йодом и продолжительности супрессии тиреотропного гормона. Благодаря этому большие папиллярной карциномой щитовидной железы имеют благоприятные прогнозы, ведь 5-летняя выживаемость составляет более 98%.

Согласно данным Американской тиреоидной ассоциации, современный подход к лечению папиллярного рака щитовидной железы имеет несколько этапов и зависит от группы риска рецидива у пациента. Так, в соответствии с размером опухоли, наличием локальных, удаленных метастазов, мутации BRAF V600E и др. пациенты делятся на три группы: низкой, средней и высокой степени риска развития рецидива.

На первом этапе лечения проводят оперативное вмешательство (тиреоидэктомия или лобэктомия) с последующей патогистологической верификацией диагноза, радиоїод-диагностикой наличия метастазов, определением факторов риска рецидива и решением вопроса о проведении вторым этапом лечения курса терапии радиоактивным йодом. Дальнейшее ведение таких пациентов также зависит от группы риска и состоит в долгосрочной супрессивной терапии тиреотропного гормона препаратами левотироксина.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак щитовидной железы, радиоїод-терапия, супрессивная терапия.

THYROID CARCINOMA IN WOMAN. GYNECOLOGIST VIEW**Literature review**

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"

L.V. Kaluginina, MD, leading researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"

A.O. Danilova, postgraduate student at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"

Over the past decade the incidence of thyroid cancer in Ukraine has increased 1.5 times, and the average age of diagnosis among women is 36 years. Thyroid cancer is the most common endocrine cancer, occurs in 5–10% of patients with thyroid nodules. Papillary carcinoma is 80% of all thyroid malignant neoplasms and is three times more common in women than in men. The peak incidence in women is observed in 40–49 years, while in men the peak is 60–69 years.

In addition to established risk factors such as female sex, exposure to ionizing radiation, a history of benign thyroid disease, deficiency or excess of iodine in the diet, somatic mutations BRAF^{V600E}, RET/PTC, NTRK, remain relevant studies of the role of estrogen imbalance and progesterone and progesterone expression of their receptors sensitive in the development of thyroid carcinogenesis.

Recent studies devoted to improving the diagnosis of thyroid cancer, surgical intervention techniques, subsequent radioactive iodine therapy and duration of thyroid stimulating hormone suppression. Thanks to this patients with thyroid papillary carcinoma have favorable prognoses, because the 5-year survival rate is more than 98%.

According to the American Thyroid Association a modern approach to the treatment of papillary thyroid cancer has several stages and depends on the recurrence risk in a patient. Thus, patients in accordance with the tumor size, the presence of local, distant metastases, BRAF V600E mutations, etc. are divided into three groups: low, medium and high risk of developing a relapse.

At the first stage of treatment surgical intervention (thyroidectomy or lobectomy) is performed, followed by histopathological verification of the diagnosis, radioiodine diagnosis of the presence of metastases, evaluation of risk factors for recurrence, and the decision to conduct a course of radioiodine therapy during the second stage of treatment. The further management of these patients also depends on the risk group and includes the long-term suppressive treatment of thyroid stimulating hormone with levothyroxine.

Keywords: thyroid gland, thyroid cancer, radioiodine therapy, suppressive therapy.