П.П. Зінич,
https://orcid.org/0000-0001-8890-4343

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна

DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2026.03.187

ХРОНІЧНИЙ АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ ТА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ТА КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Мета: *визначити клініко-патоморфологічні особливості раку щитоподібної залози (ЩЗ), що виник на тлі хронічного автоімунного тиреоїдиту (АІТ), та зіставити отримані результати з даними літератури щодо механізмів взаємозв'язку цих захворювань.* ***Об'єкт і методи:*** *проведено ретроспективний аналіз даних 227 пацієнтів із раком ЩЗ, прооперованих у 2015–2020 рр., з яких 98 мали супутній АІТ. Групу порівняння становили 129 пацієнтів без АІТ. Аналізували стать і вік пацієнтів, гістологічний тип, стадію pT, розмір і мультифокальність пухлини, ознаки інвазії, частоту та розмір регіонарних метастазів і мітотичну активність пухлини. Міжгрупові відмінності оцінювали за U-критерієм Манна–Вітні та точним критерієм Фішера, силу асоціацій — за відношенням шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом.* ***Результати:*** *серед пацієнтів із раком ЩЗ на тлі АІТ частка жінок була вищою, ніж у групі без АІТ (89,8 проти 72,1%; ВШ 3,29; p = 0,001). За віком, розміром первинної пухлини, категорією pT, гістологічним типом, мультифокальністю, судинною та периневральною інвазією і мікроскопічним екстратиреоїдним поширенням статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. Частота регіонарних метастазів також статистично значуще не відрізнялася і становила 42,0% за наявності АІТ та 52,2% за його відсутності (p = 0,181). Водночас у пацієнтів з АІТ розмір метастатичних вогнищ був меншим (медіана 2,5 проти 4,0 мм; p = 0,024), а частота виявлення фігур мітозів у пухлині була нижчою (19,5 проти 36,0%; ВШ 0,44; p = 0,020).* ***Висновки:*** *наявність АІТ у пацієнтів із раком ЩЗ асоціювалася з меншим розміром регіонарних метастазів і нижчою мітотичною активністю пухлини. Водночас статистично значущого зв'язку АІТ із частотою регіонарного метастазування, розміром первинної пухлини, категорією pT, мультифокальністю, судинною та периневральною інвазією і мікроскопічним екстратиреоїдним поширенням не встановлено. Виявлені особливості узгоджуються з даними щодо менш агресивного перебігу папілярної карциноми на тлі АІТ.*

Ключові слова: *рак щитоподібної залози, папілярна карцинома, автоімунний тиреоїдит, тиреоїдит Хашимото, регіонарні метастази, мітотична активність, запалення.*

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають одне з провідних місць у структурі ендокринної патології, а частота їх виявлення протягом останніх десятиліть зростає. Особливу увагу привертає паралельне збільшення захворюваності на рак ЩЗ та хронічний автоімунний тиреоїдит (АІТ), що зумовлює інтерес до можливого патогенетичного зв'язку між цими захворюваннями [1, 2].

Цитування: Зінич П.П. Хронічний автоімунний тиреоїдит та рак щитоподібної залози: механізми взаємозв'язку та клініко-патоморфологічні особливості. Онкологія. 2026. 28, № 3. С. 187–193. https://doi.org/10.15407/oncology.2026.03.187

© PH "Akademperiodyka" of the NAS of Ukraine, 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

За даними GLOBOCAN, у 2022 р. у світі зареєстровано понад 821 тис. нових випадків раку ЩЗ, що відповідає сьомому місцю в структурі онкологічної захворюваності, тоді як смертність від нього залишається відносно низькою — близько 47,5 тис. випадків на рік [3]. Значну частину приросту захворюваності пов'язують із гіпердіагностикою малих папілярних карцином (ПК), однак остання не пояснює всієї тенденції [4, 5]. У низці регіонів зростання захворюваності може бути пов'язане також зі зміною впливу факторів зовнішнього середовища і метаболічних чинників ризику [1].

Дедалі частіше діагностують і АІТ — одне з найпоширеніших автоімунних захворювань ЩЗ [2, 6]. Зростання частоти його виявлення описано й серед пацієнтів із ПК. Так, у Республіці Корея поширеність хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту серед хворих на ПК упродовж 1999–2008 рр. зросла з 4,0 до 10,7% у чоловіків і з 12,8 до 27,6% у жінок [7]. Водночас частка пацієнтів із ПК, у яких виявляють супутній тиреоїдит Хашимото, суттєво варіює за даними різних досліджень — від 9,6% у великій китайській когорті, що налічувала 10329 пацієнтів із ПК [8], до 43,8% у дослідженні, проведеному в ендемічному регіоні Туреччини [9]. Часте поєднання АІТ і ПК стало підґрунтям для вивчення можливих спільних механізмів їх розвитку [10].

Асоціація АІТ із раком ЩЗ стосується переважно ПК. За даними систематичного огляду 36 досліджень, що охопив дані 64628 осіб із 13 країн, відносний ризик тиреоїдиту Хашимото серед пацієнтів із ПК становив 2,36, а ризик ПК серед пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото — 1,40; водночас подібного зв'язку з фолікулярним, медулярним та анапластичним раком не встановлено [11]. Ці дані свідчать про стійку епідеміологічну асоціацію між АІТ і ПК, однак самі по собі не доводять причинно-наслідкового зв'язку [12].

Водночас поєднання АІТ із ПК характеризується певним клінічним парадоксом. Попри асоціацію АІТ із вищою частотою ПК, пухлини, що виникають на тлі тиреоїдиту Хашимото, нерідко мають менш агресивні клініко-патоморфологічні характеристики. За даними метааналізу 65 досліджень, що включали дані 47237 пацієнтів, наявність тиреоїдиту Хашимото асоціювалася з нижчою частотою метастазів у лімфатичні вузли (ЛВ), віддалених метастазів, екстратиреоїдного поширення та рецидиву, хоча мультифокальність і білатеральне ураження виявляли частіше [13]. Отже, АІТ потенційно може бути пов'язаний не лише з виникненням ПК, а й з її клініко-патоморфологічними особливостями.

В основі розвитку ПК лежать генетичні та епігенетичні зміни, що порушують регуляцію ключових внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, насамперед MAPK і PI3K/Akt [14]. Для ПК найбільш характерною є активація MAPK-сигналізації, зокрема внаслідок мутації BRAFV600E та перебудов RET/PTC, тоді як PI3K/Akt-сигналізація бере участь у пухлинній прогресії та формуванні агресивнішого фенотипу [14]. З цими шляхами функціонально пов'язані NF-κB-сигналізація, регуляція проліферації, апоптозу та епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП) [15, 16].

Особливе значення у взаємозв'язку АІТ і ПК має хронічне запалення. Ядерний фактор NF-κB регулює проліферацію, диференціювання та виживання клітин і водночас є одним із центральних медіаторів запальної відповіді. Його активація разом із залученням пухлино-асоційованих макрофагів формує функціональний зв'язок між запаленням і прогресуванням раку ЩЗ [15, 17]. Отже, хронічне автоімунне запалення потенційно може сприяти формуванню мікрооточення, яке впливає як на процеси пухлинної трансформації, так і на подальше прогресування пухлини.

Ще одним потенційним чинником, що може бути залучений до зв'язку між АІТ і ПК, є підвищення концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), який є важливим регулятором проліферації тироцитів. Метааналіз 28 досліджень, у яких загалом проаналізовано дані 42032 осіб, зокрема 5786 випадків раку ЩЗ, виявив нелінійну залежність між рівнем ТТГ у сироватці крові та ризиком раку ЩЗ, причому після врахування показників наявності автоімунного процесу ця асоціація слабшала [18]. ТТГ-індукована проліферація клітин ПК реалізується через низку внутрішньоклітинних сигнальних механізмів, зокрема вісь рецептор ТТГ — цАМФ — протеїнкіназа А — PAK4 [19].

АІТ виникає внаслідок взаємодії генетичної схильності та чинників довкілля, що призводить до порушення імунологічної толерантності до тиреоїдних автоантигенів [20]. Важливу роль у його патогенезі відіграють дефекти регуляторних Т-клітин (Treg), Th1- та Th17-опосередковані реакції, В-лімфоцити, а також дисбаланс про- і протизапальних цитокінів [20, 21, 22]. Інтерферон-γ (IFN-γ) та фактор некрозу пухлин-α стимулюють секрецію тироцитами хемокіну CXCL10, підтримуючи рекрутування імунних клітин і хронічне автоімунне запалення [21].

Таким чином, можливий зв'язок між АІТ і ПК може реалізовуватися через поєднання механізмів хронічного автоімунного запалення, змін імунного мікрооточення та молекулярних процесів, залучених до пухлинної трансформації. Аналіз даних Атласу геному раку показав, що в ПК, яка виникла на тлі тиреоїдиту Хашимото, виявлено підвищену експресію більшої кількості генів, пов'язаних з метаболізмом активних форм кисню, а також збагачення наборів генів, залучених до імунної відповіді та канцерогенезу [23].

Молекулярний профіль ПК на тлі AIT також має певні особливості. Перебудову гена *RET* з утворенням химерного гена *RET/PTC1* частіше виявляють у ПК, асоційованій з AIT, тоді як точкову мутацію гена *BRAF* (*BRAFV600E*) — в ізольованій ПК [24]. За даними метааналізу дев'яти досліджень, який охопив результати обстеження 6395 пацієнтів, мутацію гена BRAF за поєднання ПК із тиреоїдитом Хашимото виявляли рідше (відношення шансів (ВШ) 0,45), а BRAF-позитивні пухлини на тлі тиреоїдиту рідше характеризувалися метастазуванням у ЛВ та екстратиреоїдним поширенням [25]. Це може частково пояснювати менш агресивні клініко-патоморфологічні характеристики ПК на тлі AIT.

Водночас зв'язок між пухлинними клітинами та запальним мікрооточенням може бути двоспрямованим. Онкогенні сигнальні зміни в клітинах здатні самостійно сприяти формуванню прозапального мікрооточення. У тканині ПК виявлено підвищену експресію генів CCL20, CXCL8 та L-селектину, а запальні клітини вродженого й адаптивного імунітету взаємодіють із фібробластами, ендотеліальними клітинами та компонентами позаклітинного матриксу через цитокіни й хемокіни [10, 24]. Сигнальні шляхи NF-κB, MAPK і PI3K/Akt при цьому забезпечують інтеграцію запальних і проліферативних сигналів [10].

Особливості імунного мікрооточення можуть впливати на інвазивний і метастатичний потенціал ПК. У пацієнтів із поєднанням ПК і тиреоїдиту Хашимото описано зміни кількості та функціональної активності регуляторних Т-клітин [26], залучення осі IFN-γ — CXCR3A — CXCL10 [27], ефекторних $CD8^+$ Т-клітин пам'яті, В-лімфоцитів і третинних лімфоїдних структур [28], а також пухлино-асоційованих макрофагів та інших компонентів запального мікрооточення [29]. Сигнальна вісь PD-1/PD-L1 бере участь як у регуляції автоімунної відповіді, так і в механізмах уникнення пухлиною імунного нагляду [30].

Одним із можливих морфологічних проявів такого впливу є зміна активності ЕМП — процесу, що має важливе значення для інвазивного та метастатичного потенціалу пухлини. Для ПК характерні зниження експресії епітеліальних маркерів, зокрема Е-кадгерину, та посилення експресії мезенхімальних маркерів, зокрема віментину; важливим регулятором ЕМП є транскрипційний фактор ZEB1 [16, 31]. За даними вітчизняних дослідників, у ПК на тлі AIT ознаки ЕМП виражені слабше, ніж у ПК без AIT, що може відображати відмінності імунного мікрооточення, потенційно пов'язані з інвазивними властивостями пухлини [31].

Клінічні спостереження також свідчать про відмінності клініко-патоморфологічних характеристик ПК залежно від наявності AIT. Так, у когорті з 9210 пацієнтів із ПК тиреоїдит Хашимото, підтверджений патогістологічно, виявлено у 19% випадків; за його наявності рідше спостерігали пухлини розміром ⩾ 4 см, макроскопічне екстратиреоїдне та екстранодальне поширення й віддалені метастази, а показники 10-річної безрецидивної та хворобоспецифічної виживаності були вищими [32].

Отже, наявні дані свідчать про складний і, ймовірно, двоспрямований зв'язок між AIT та ПК. З одного боку, AIT асоціюється з вищою частотою виявлення ПК, що може бути пов'язано зі спільними генетичними, молекулярними та запальними механізмами. З іншого боку, ПК на тлі AIT у багатьох дослідженнях характеризується менш агресивними клініко-патоморфологічними характеристиками, що може бути пов'язано з особливостями локальної імунної відповіді [27, 28, 33]. Водночас дані щодо впливу AIT на регіонарне метастазування залишаються суперечливими, а причинно-наслідкові механізми взаємозв'язку між цими захворюваннями остаточно не встановлені.

Мета роботи — визначити клініко-патоморфологічні особливості раку ЩЗ, що виник на тлі AIT, та зіставити отримані результати з даними літератури щодо механізмів взаємозв'язку цих захворювань.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано клініко-морфологічні дані 98 пацієнтів із раком ЩЗ та супутнім AIT, яким у 2015–2020 рр. у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було виконано оперативне втручання. Групу порівняння становили 129 пацієнтів із раком ЩЗ без AIT, прооперованих в той самий період. Необхідними умовами включення пацієнтів у дослідження були: морфологічно підтверджений рак ЩЗ, наявність в операційному матеріалі тиреоїдної тканини, що давало змогу оцінити стан паренхіми залози, та виконання втручання одним хірургом — автором роботи.

Обсяг втручання на лімфатичних колекторах шиї визначали відповідно до настанов Американської тиреоїдної асоціації [34]. Лікувальну лімфодисекцію виконували за клінічно чи цитологічно підтвердженого ураження центральних або латеральних ЛВ; профілактичне втручання на центральній групі ЛВ розглядали лише за місцево поширених пухлин або тоді, коли стан вузлів визначав подальшу тактику лікування.

У всіх випадках було проаналізовано такі дані: вік і стать пацієнтів (за медичними картами стаціонарного хворого), гістологічний тип пухлини, категорії pT і pN за системою TNM, найбільший розмір пухлини та її мультифокальність. За патогістологічними висновками оцінювали наявність AIT, судинну, лімфатичну та перинервальну інвазію, мікроскопічне екстратиреоїдне поширення

(ЕТЕ), найбільший розмір метастазу та мітотичну активність пухлини, яку вважали наявною за виявлення хоча б однієї фігури мітозу в 10 полях зору (×400); препарати повторно не переглядали. Якщо певну ознаку в протоколі не було зазначено, спостереження виключали лише з аналізу за цією ознакою; фактичну кількість спостережень наведено в таблицях. Частоту регіонарних метастазів оцінювали у пацієнтів, яким було проведено патогістологічне дослідження ЛВ (88 — у групі з АІТ та 90 — у групі порівняння), розмір метастазу — лише за їх наявності.

Перед операцією всі пацієнти надали письмову інформовану добровільну згоду на діагностику, лікування та оперативне втручання за формою, затвердженою наказом МОЗ України від 14.02.2012 р. Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964–2013 рр.) та схвалено комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакету програмного забезпечення Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Кількісні показники наводили у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M ± SD), а також медіани та міжквартильного інтервалу (Me [Q1–Q3]), якісні показники представлено у вигляді абсолютної кількості та частки (%). Для оцінки статистичної значущості відмінностей кількісних показників між групами використовували U-критерій Манна-Вітні, якісних — точний критерій Фішера. Силу зв'язку ознак оцінювали за ВШ із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Під час підготовки рукопису використовували інструмент генеративного штучного інтелекту Claude (Anthropic) для пошуку та перевірки відповідності джерел літератури, мовного редагування тексту та контрольного перерахунку статистичних показників. Добір матеріалу, інтерпретацію результатів і формулювання висновків здійснював автор, який несе повну відповідальність за зміст роботи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В групі пацієнтів з АІТ переважали жінки — 88 (89,8%), кількість чоловіків — 10 (10,2%); у групі порівняння — відповідно 93 (72,1%) і 36 (27,9%). Отже, у жінок ВШ виявлення супутнього АІТ було втричі вищим, ніж у чоловіків (3,29; 95% ДІ 1,56–6,93; $p = 0,001$). Середній вік пацієнтів з АІТ становив 43,9 ± 13,3 року, пацієнтів групи порівняння — 43,8 ± 14,2 року. В обох групах переважали папілярний рак (98,0 і 94,6% відповідно) та пухлини категорії pT1 (84,7 і 76,7%). Детальну характеристику груп наведено в *табл. 1*.

Переважання жінок серед пацієнтів із поєднанням раку ЩЗ та АІТ узгоджується з даними інших авторів, за якими жінки становили 85,5% пацієнтів із поєднанням ПК та тиреоїдиту Хашимото [35]. Цю обставину слід враховувати під час зіставлення груп, оскільки стать могла впливати на результати порівняння інших ознак.

Отримані результати продемонстрували, що статистично значущих міжгрупових відмінностей за віком, розміром первинної пухлини, категорією pT, гістологічним типом, мультифокальністю, судинною, лімфатичною та периневральною ін-

Таблиця 1

Клініко-патоморфологічна характеристика пацієнтів із раком ЩЗ залежно від наявності АІТ, *n* (%)

Показник	З АІТ (*n* = 98)	Без АІТ (*n* = 129)	*p*
Жінки	88 (89,8)	93 (72,1)	0,001
Чоловіки	10 (10,2)	36 (27,9)	0,001
Вік, роки (M±SD)	43,9±13,3	43,8±14,2*	0,957
Вік, роки (Me [Q1–Q3])	42,0 [35,3–54,0]	43,0 [34,0–54,0]*	0,957
Найбільший розмір пухлини, мм (Me [Q1–Q3])	11,0 [7,0–16,0]	10,0 [7,0–17,0]**	0,914
pT1	83 (84,7)	99 (76,7)	0,179
pT2	11 (11,2)	22 (17,1)	0,257
pT3–pT4	4 (4,1)	8 (6,2)	0,561
Папілярний рак	96 (98,0)	122 (94,6)	0,306
Фолікулярний рак	2 (2,0)	3 (2,3)	1,000
Медулярний рак	0 (0)	4 (3,1)	0,136
Мультифокальність	35 (35,7)	39 (30,2)	0,395
Інвазія лімфатичних судин (L1)	46/98 (46,9)	48/128 (37,5)	0,174
Судинна інвазія (V1)	5/98 (5,1)	8/129 (6,2)	0,781
Мікроскопічне ЕТЕ	17/97 (17,5)	22/126 (17,5)	1,000
Периневральна інвазія	1/97 (1,0)	3/127 (2,4)	0,635

Примітка: *p* — достовірність різниці між групами (кількісні ознаки — U-критерій Манна-Вітні, частки — точний критерій Фішера); * — *n* = 128; ** — *n* = 127. Знаменник, менший за чисельність групи, означає, що ознаку зазначено не в усіх протоколах.

Таблиця 2

Регіонарне метастазування та мітотична активність раку ЩЗ залежно від наявності АІТ, n (%)

Ознака	З АІТ	Без АІТ	*p*
Регіонарні метастази (N1)	37/88 (42,0)	47/90 (52,2)	0,181
Метастази у центральні ЛВ (N1a)	29/88 (33,0)	32/90 (35,6)	0,754
Метастази у латеральні ЛВ (N1b)	8/88 (9,1)	15/90 (16,7)	0,180
Найбільший розмір метастазу, мм (Me [Q1–Q3])	2,5 [1,0–6,0]*	4,0 [2,0–8,0]**	0,024
Наявність фігур мітозів (≥1 у 10 полях зору)	16/82 (19,5)	36/100 (36,0)	0,020

Примітка: *p* — достовірність різниці між групами (кількісні ознаки — U-критерій Манна-Вітні, частки — точний критерій Фішера); частоту метастазів розраховано на пацієнтів із патогістологічно дослідженими ЛВ; розмір метастазу оцінено в пацієнтів із метастазами, у протоколах яких його зазначено: * — *n* = 33; ** — *n* = 41.

вазією і мікроскопічним ЕТЕ не виявлено (див. *табл. 1*). Водночас у метааналізі 65 досліджень наявність тиреоїдиту Хашимото асоціювалася з нижчою частотою ЕТЕ та судинної інвазії, але з вищою частотою мультифокальності, білатерального ураження й периневральної інфільтрації [13]. За даними іншої роботи наявність тиреоїдиту не була пов'язана з діаметром пухлини та лімфоваскулярною інвазією, однак асоціювалася з нижчою частотою мультифокальності [36]. Відсутність таких відмінностей в обстежених групах, імовірно, пояснюється обмеженим обсягом вибірки та невеликою кількістю спостережень з окремими ознаками (зокрема, периневральну інвазію описано лише в 1 і 3 пацієнтів відповідно). Характеристики регіонарного метастазування та мітотичної активності пухлини наведено в *табл. 2*.

Частота регіонарних метастазів у пацієнтів з АІТ становила 42,0% проти 52,2% за його відсутності (ВШ 0,67; 95% ДІ 0,37–1,20; $p = 0,181$), однак ця відмінність не досягла статистичної значущості. Також не встановлено статистично значущих відмінностей у частоті центрального та латерального метастазування (див. *табл. 2*). Водночас, отримана точкова оцінка ВШ для регіонарного метастазування (0,67) за напрямом узгоджується з результатами метааналізів, у яких наявність тиреоїдиту Хашимото асоціювалася з нижчою ймовірністю метастазування в ЛВ (ВШ 0,79) [13] та центральні ЛВ при мікрокарциномі (ВШ 0,75) [37]. Подібну асоціацію описано й в одноцентровому дослідженні [35]. Натомість інші автори повідомляють про вищу частоту метастазування в ЛВ за наявності тиреоїдиту [36], а в метааналізах, присвячених окремим формам ураження, наявність тиреоїдиту не асоціювалася ані з центральним метастазуванням великого обсягу [38], ані з «перескоковим» латеральним метастазуванням [39]. Можна припустити, що відсутність статистично значущої різниці в обстежених групах зумовлена обсягом вибірки.

Водночас за наявності АІТ найбільший розмір метастатичного вогнища був статистично значуще меншим (Me 2,5 проти 4,0 мм; $p = 0,024$), а фігури мітозів виявляли майже вдвічі рідше — у 19,5 проти 36,0% випадків (ВШ 0,44; 95% ДІ 0,22–0,86; $p = 0,020$). Відомо, що мітотична активність навіть у діапазоні низьких значень асоціюється з агресивнішими характеристиками ПК та вищим ризиком рецидиву [40]. Своєю чергою, за поєднання ПК з тиреоїдитом Хашимото мутацію гена BRAF виявляють рідше, що автори розглядають як можливе пояснення менш агресивного перебігу таких пухлин [25]. Менші розміри метастазів і нижча мітотична активність узгоджуються з менш вираженими ознаками ЕМП у ПК на тлі АІТ [31]. Припущення щодо можливого зв'язку цих ознак з особливостями імунного мікрооточення потребує безпосередньої перевірки із застосуванням відповідних клітинних і молекулярних маркерів [28].

Слід підкреслити, що наявність АІТ в обстежених групах не супроводжувалася статистично значущим зниженням частоти регіонарних метастазів, тому вона не може розглядатися як підстава для зменшення обсягу втручання на лімфатичних колекторах шиї.

Обмеженнями дослідження є його ретроспективний одномоментний характер, що дає змогу встановлювати асоціації, але не причинно-наслідкові зв'язки; встановлення діагнозу АІТ за патогістологічним висновком без урахування рівня антитиреоїдних антитіл; відсутність аналізу віддалених результатів лікування. Результати одержано в одній спеціалізованій клініці й потребують підтвердження в проспективних багатоцентрових дослідженнях.

ВИСНОВКИ

1. Серед пацієнтів із раком ЩЗ та супутнім АІТ переважали жінки, частка яких становила 89,8% проти 72,1% у групі порівняння (ВШ 3,29; $p = 0,001$).

2. Пацієнти з АІТ і без нього статистично достовірно не відрізнялися за віком, розміром первинної пухлини, категорією pT, гістологічним типом, мультифокальністю та морфологічними ознаками інвазії.

3. Наявність АІТ не була статистично значуще пов'язана з частотою регіонарних метастазів (42,0 проти 52,2%; $p = 0,181$).

4. Супутній АІТ асоціювався з меншим розміром метастатичних вогнищ (Me 2,5 проти 4,0 мм; p = 0,024) та нижчою частотою виявлення фігур мітозів (19,5 проти 36,0%; $p = 0,020$).

Джерела фінансування. Дослідження виконано в межах НДР ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за темою «Удосконалення алгоритмів ведення та лікування хворих з гіпоталамо-гіпофізарною патологією, захворюваннями щитоподібної, прищитоподібних та наднирникових залоз на підставі дослідження їх клініко-лабораторних особливостей у населення України в умовах військового часу» (№ державної реєстрації 0126U000831, 2026–2028 рр.).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Kim J, Gosnell JE, Roman SA.** Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol 2020; **16** (1): 17–29. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0263-x.
2. **Buldygina YuV, Haletska AH, Terekhova HM, *et al*.** The content of antithyroid antibodies in patients with autoimmune thyroiditis and their clinical correlations. Endokrynologiia 2024; **29** (3): 262–8. https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-3.262. (in Ukrainian).
3. **Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024; **74** (3): 229–63. https://doi.org/10.3322/caac.21834.
4. **Li M, Dal Maso L, Pizzato M, *et al*.** Evolving epidemiological patterns of thyroid cancer and estimates of overdiagnosis in 2013–17 in 63 countries worldwide: a population-based study. Lancet Diabetes Endocrinol 2024; **12** (11): 824–36. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00223-7.
5. **Chen DW, Haymart MR.** Unravelling the rise in thyroid cancer incidence and addressing overdiagnosis. Nat Rev Endocrinol 2026; **22** (1): 10–20. https://doi.org/10.1038/s41574-025-01168-y.
6. **Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L.** Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. Pol Arch Intern Med 2022; **132** (3): 16222. https://doi.org/10.20452/pamw.16222.
7. **Oh CM, Park S, Lee JY, *et al*.** Increased prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in Korean patients with papillary thyroid cancer. PLoS One 2014; **9** (6): e99054. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099054.
8. **Li R, Sun X, Hu L, et al.** Hashimoto's thyroiditis is associated with reduced invasiveness in papillary thyroid carcinoma: a propensity score-matched retrospective cohort study. Front Immunol 2026; **16**: 1745452. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1745452.
9. **Cinar I, Sengul I.** Coexistence of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma revisited in thyroidology, an experience from an endemic region: fad or future? Rev Assoc Med Bras (1992) 2024; **70** (4): e20231380. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20231380.
10. **Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, *et al*.** Thyroid autoimmune disorders and cancer. Semin Cancer Biol 2020; **64**: 135–46. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.019.
11. **Resende de Paiva C, Grønhøj C, Feldt-Rasmussen U, *et al*.** Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. Front Oncol 2017; **7**: 53. https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00053.
12. **Vargas-Uricoechea H.** Autoimmune thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma: a review of the mechanisms that explain an intriguing and exciting relationship. World J Oncol 2024; **15** (1): 14–27. https://doi.org/10.14740/wjon1728.
13. **Tang Q, Pan W, Peng L.** Association between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. PLoS One 2022; **17** (6): e0269995. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269995.
14. **Xing M.** Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. Thyroid 2010; **20** (7): 697–706. https://doi.org/10.1089/thy.2010.1646.
15. **Li X, Abdel-Mageed AB, Mondal D, *et al*.** The nuclear factor kappa-B signaling pathway as a therapeutic target against thyroid cancers. Thyroid 2013; **23** (2): 209–18. https://doi.org/10.1089/thy.2012.0237.
16. **Zinych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, *et al*.** ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: literature review and own data. International Journal of Endocrinology (Ukraine) 2024; **20** (7): 517–28. https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451. (in Ukrainian).
17. **Pagano L, Mele C, Sama MT, *et al*.** Thyroid cancer phenotypes in relation to inflammation and autoimmunity. Front Biosci (Landmark Ed) 2018; **23** (12): 2267–82. https://doi.org/10.2741/4705.
18. **McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, *et al*.** Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; **97** (8): 2682–92. https://doi.org/10.1210/jc.2012-1083.
19. **Xie X, Shi X, Guan H, *et al*.** P21-activated kinase 4 involves TSH induced papillary thyroid cancer cell proliferation. Oncotarget 2017; **8** (15): 24882–91. https://doi.org/10.18632/oncotarget.15079.
20. **Weetman AP.** An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest 2021; **44** (5): 883–90. https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1.
21. **Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, *et al*.** Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev 2015; **14** (2): 174–80. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016.
22. **Zakharchenko TF, Kravchenko VI.** Autoimmune thyroid diseases and the main markers of their pathogenesis and diagnosis. Endokrynologiia 2021; **26** (4): 366–75. https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-4.366. (in Ukrainian).
23. **Yi JW, Park JY, Sung JY, *et al*.** Genomic evidence of reactive oxygen species elevation in papillary thyroid carcinoma with Hashimoto thyroiditis. Endocr J 2015; **62** (10): 857–77. https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0234.
24. **Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, *et al*.** The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; **72** (5): 702–8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03699.x.
25. **Janicki L, Patel A, Jendrzejewski J, *et al*.** Prevalence and impact of BRAF mutation in patients with concomitant papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: a systematic review with meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; **14**: 1273498. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1273498.
26. **Zhao N, Liu X, Wu C, et al.** Changes in Treg numbers and activity in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis. J Int Med Res 2020; **48** (4): 300060520919222. https://doi.org/10.1177/0300060520919222.
27. **Xue X, Wu D, Yao H, et al.** Mechanisms underlying the promotion of papillary thyroid carcinoma occurrence and progression by Hashimoto's thyroiditis. Front Endocrinol (Lausanne) 2025; **16**: 1551271. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1551271.
28. **Pani F, Caria P, Yasuda Y, et al.** The immune landscape of papillary thyroid cancer in the context of autoimmune thyroiditis. Cancers (Basel) 2022; **14** (17): 4287. https://doi.org/10.3390/cancers14174287.
29. **Fang D, Zhou L, Zheng B.** Research progress on the immunological correlation between papillary thyroid carcinoma

and Hashimoto's thyroiditis. J Immunol Res 2025; **2025**: 7192808. https://doi.org/10.1155/jimr/7192808.
30. **Dos Santos Valsecchi VA, Betoni FR, Ward LS, *et al.*** Clinical and molecular impact of concurrent thyroid autoimmune disease and thyroid cancer: from the bench to bedside. Rev Endocr Metab Disord 2024; **25** (1): 5–17. https://doi.org/10.1007/s11154-023-09846-w.
31. **Karachentsev YuI, Filonenko NG, Kaluzhyna OV, *et al.*** Features of epithelial-mesenchymal transformation of papillary thyroid carcinoma on the background of chronic autoimmune thyroiditis. Problems of Endocrine Pathology 2023; (3): 40–7. https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.3.05. (in Ukrainian).
32. **Xu S, Huang H, Qian J, *et al.*** Prevalence of Hashimoto thyroiditis in adults with papillary thyroid cancer and its association with cancer recurrence and outcomes. JAMA Netw Open 2021; **4** (7): e2118526. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18526.
33. **Yao S, Zhang H.** Papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis: impact and correlation. Front Endocrinol (Lausanne) 2025; **16**: 1512417. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1512417.
34. **Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, *et al.*** 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 2025; **35** (8): 841–985. https://doi.org/10.1177/10507256251363120.
35. **Sun K, Wang X, Chen D, *et al.*** Correlation analysis of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma occurrence and its central lymph node metastasis: a single center experience. Front Endocrinol (Lausanne) 2025; **15**: 1420998. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1420998.
36. **Harmantepe AT, Ozdemir K, Bayhan Z, *et al.*** The underestimated impact of Hashimoto thyroiditis on thyroid papillary carcinoma. Updates Surg 2024; **76** (3): 1085–9. https://doi.org/10.1007/s13304-024-01854-y.
37. **Zhong L, Xie C, Gan X, *et al.*** Hashimoto's thyroiditis reduces central lymph node metastasis risk in papillary thyroid microcarcinoma: an integrated meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2025; **16**: 1695508. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1695508.
38. **Wang Z, Gui Z, Wang Z, *et al.*** Clinical and ultrasonic risk factors for high-volume central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2023; **98** (4): 609–21. https://doi.org/10.1111/cen.14834.
39. **Zhao L, Wu F, Zhou T, *et al.*** Risk factors of skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2022; **75** (2): 351–9. https://doi.org/10.1007/s12020-021-02967-9.
40. **Lee-Saxton YJ, Egan CE, Bratton BA, *et al.*** Low mitotic activity in papillary thyroid cancer: a marker for aggressive features and recurrence. J Clin Endocrinol Metab 2025; **110** (2): e294–300. https://doi.org/10.1210/clinem/dgae203.

CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND THYROID CANCER: MECHANISMS OF INTERRELATION AND CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

P.P. Zinych

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Summary. ***Aim:*** *to determine the clinicopathological features of thyroid cancer arising against the background of chronic autoimmune thyroiditis (AIT) and to compare the findings with published data on the mechanisms linking the two diseases.* ***Object and methods:*** *a retrospective analysis was performed of the data of 227 patients with thyroid cancer operated on in 2015–2020, of whom 98 had concomitant AIT and 129 formed the comparison group without AIT. Sex and age of the patients, histological type, pT category, tumour size and multifocality, markers of invasion, the frequency and size of regional metastases and tumour mitotic activity were analysed. Between-group differences were assessed with the Mann-Whitney U test and Fisher's exact test, and the strength of associations with the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval.* ***Results:*** *among patients with thyroid cancer and AIT the proportion of women was higher than in the group without AIT (89.8 vs 72.1%; OR 3.29; p = 0.001). No statistically significant differences between the groups were found in age, primary tumour size, pT category, histological type, multifocality, vascular and perineural invasion or microscopic extrathyroidal extension. The frequency of regional metastases also did not differ significantly and amounted to 42.0% in the presence of AIT and 52.2% in its absence (p = 0.181). At the same time, in patients with AIT the size of metastatic deposits was smaller (median 2.5 vs 4.0 mm; p = 0.024) and the frequency of mitotic figures was lower (19.5 vs 36.0%; OR 0.44; p = 0.020).* ***Conclusions:*** *in patients with thyroid cancer, AIT was associated with a smaller size of regional metastases and lower mitotic activity of the tumour. No statistically significant association was established between AIT and the frequency of regional metastasis, primary tumour size, pT category, multifocality, vascular and perineural invasion or microscopic extrathyroidal extension. The features identified are consistent with data on the less aggressive course of papillary carcinoma arising against the background of AIT.*

Keywords: thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, autoimmune thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, regional metastases, mitotic activity, inflammation.

Адреса для листування:

Зінич П.П.
04114, Київ, вул. Вишгородська, 69,
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
E-mail: zinychpiter@gmail.com

Одержано: 01.09.2026
Рекомендовано до друку: 28.09.26
Підписано до друку: 02.11.2026