

Клинический случай | Case report

Разбор клинического случая пациентки с микрокарциномой щитовидной железы

© Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева, Н.Н. Катамадзе*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия



Перед нами история молодой женщины, которая активно мониторировала состояние щитовидной железы (АТ к ТПО, УЗИ) с юности в связи со случайным обнаружением антител к ткани щитовидной железы, затем после выявления опухоли диаметром 7 мм была оперирована и в течение двух лет после операции наблюдалась у онколога и эндокринолога. При этом, несмотря на разъяснения о хорошем прогнозе заболевания, крайне встревожена и неоправданно часто проводит лабораторные исследования, игнорируя то обстоятельство, что и референсный диапазон, и методы оценки различны.

Надо сказать, что аналогичные проблемы существуют во всех странах (Hedman C. et al., 2017) — боязнь рецидива заболевания тревожит подавляющее большинство больных даже годы спустя после установления диагноза. Людей беспокоят не только риски рецидива рака щитовидной железы, но и риски возникновения других раков, риски оказаться без доступа к квалифицированной помощи. Очевидной задачей врача является коррекция паттерна поведения больного, увеличивающего тревогу.

Ключевые слова: антитела к ткани щитовидной железы, рак щитовидной железы, рецидив.

Review of the clinical case of a patient with microcarcinoma of the thyroid gland

© Galina A. Melnichenko, Natalia G. Mokrysheva, Nino N. Katamadze*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Before us is the story of young woman who actively monitored the condition of the thyroid gland, due to the accidental detection of antibodies to the thyroid tissue. After the detection of a tumor (7 mm), hemi thyroidectomy was conducted. For two years after the operation she has been under the care of oncologist and endocrinologist. However, despite explanations about a good prognosis of the disease, she is extremely alarmed and unjustifiably often conducts laboratory tests, ignoring the fact that both the reference range and the evaluation methods are different. It should be said that similar problems exist in all countries (Hedman C. et al., 2017) — fear of relapse of the disease worries the vast majority of patients even years after it's been diagnosed. People are concerned not only about the risks of thyroid cancer recurrence, but also about the risks of development of other cancers, the risks of being not able to get access to skilled care. The obvious task of a doctor is to correct a pattern of patient behavior that increases anxiety.

Key words: antithyroid agents, thyroid cancer, recurrence.

Введение

Нашему журналу 15 лет, и многие годы мы публиковали как наиболее интересные отечественные оригинальные статьи, так и обсуждали клинические рекомендации тиреоидологических ассоциаций различных стран, этот важнейший раздел нашего журнала ведет член-корр. РАН В.В. Фадеев.

Очень интересной оказалась колонка De Gustibus, которую много лет профессор Г.А. Герасимов, наполняет увлекательными рассказами о наиболее актуальных и злободневных проблемах и в первую очередь о поистине титанических попытках наших врачей добиться ликвидации уже много лет существующего в регионе йодного дефицита, одной из основных проблем которого является снижение популяционного интеллекта.

Наши молодые коллеги регулярно сообщают о важнейших новостях в мире тиреоидологии.

Но вот один раздел нашего журнала, достаточно важный, редко наполняется публикациями, хотя прекрасно присутствует на просторах Интернета: мы практически не публикуем рассказы о клинических наблюдениях, а наши больные активно в Сети спрашивают совета (хорошо, если у врача, еще лучше, если у эндокринолога, и уж совсем прекрасно, если у знающего эндокринолога) по тем или иным вопросам, связанным с диагностикой, лечением и наблюдением за людьми, имеющими те или иные эндокринные заболевания.

Поэтому я решила на правах главного редактора открыть еще одну постоянную рубрику нашего журнала: “Работа над ошибками”.

Мне хотелось бы в этой рубрике рассказывать о том, что тревожило наших больных, когда они обратились за медицинской помощью, как они получили/получали эту помощь, всегда ли работа с ними была безупречной и что волнует наших больных после проведенного лечения. “Разбор полетов” будем проводить не со строгих позиций, а в попытках понять, какие же аспекты современной тиреодологии ускользнули от внимания врачей-эндокринологов, работающих в наших поликлиниках.

Мы будем приводить в этой рубрике сообщения, максимально приближенные к оригиналу, без тех исправлений, которые очевидно были бы нужны в научной статье (например, единицы измерения анализов), исключения будут сделаны в тех ситуациях, когда мы запрашиваем при обсуждении у больных сведения о единицах измерения.

Описание клинического случая

“Мне 31 год, два года назад мне удалили щитовидную железу, папиллярный рак pT1N0M0 (на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита). Размер опухоли 7 мм, она врастала в капсулу щитовидной железы, но за пределы не вышла.

Радиотерапия не проводилась, тест со стимуляцией тоже пока не назначают. Последний год растут антитела к тиреоглобулину (таблица).

Таблица. Результаты динамического наблюдения

Тиреоглобулин	0,03	0,04	0,04	0,04
Антитела к тиреоглобулину	20,5	10	29,4	10
Свободный T ₄	—	—	1,25	1,44

Получается, антитела к ТГ снова немного увеличились. Раньше антитела к ТГ были <15 (0–60), при этом в ЭНЦ они всегда 10 (0–115). И еще волнует следующее. Перед операцией я сдала анализ на анти-ТПО. Результат — 0,22 (0–5,4). Через год после операции терапевт для чего-то назначил этот анализ, в результате анти-ТПО 2,89 (0–9). И через два года после операции анти-ТПО сильно увеличились по сравнению с предыдущими результатами анти-ТПО 64,5 (0–60). В связи с этим у меня к Вам несколько вопросов возникло”.

Перед нами история молодой женщины, которая активно мониторировала состояние щитовидной железы (АТ к ТПО, УЗИ) с юности в связи со случайным обнаружением антител к ткани щитовидной железы. Затем после выявления опухоли диаметром 7 мм была оперирована и в течение двух лет после

операции наблюдалась у онколога и эндокринолога. При этом, несмотря на разъяснения о хорошем прогнозе заболевания, крайне встревожена и неоправданно часто проводит лабораторные исследования, игнорируя то обстоятельство, что и референсный диапазон, и методы оценки различны.

Надо сказать, что аналогичные проблемы существуют во всех странах (Hedman C. et al., 2017) — боязнь рецидива заболевания тревожит подавляющее большинство больных даже годы спустя после установления диагноза, людей беспокоят не только риски рецидива рака щитовидной железы, но и риски возникновения других раков, риски оказаться без доступа к квалифицированной помощи. Очевидной задачей врача является коррекция паттерна поведения больного, увеличивающего тревогу. Наша пациентка выбирает тактику контрольных проверочных анализов, при этом изменение абсолютной цифры в полученном результате поддерживает тревогу.

Пациентка так формулирует свой вопрос: “По поводу антител к ТГ. Я понимаю, что рост небольшой, но он стабильный... в то же время в анализах, которые сдаю в ЭНЦ, роста нет... Как быть в такой ситуации? Этот рост может о чем-то говорить и маскировать тиреоглобулин?”

По сути вопрос лишен смысла — использование различных по механизму наборов с различной лабораторной чувствительностью не позволяет увидеть динамику АТ к ТГ (хотя резкий прирост уровня этих антител и может быть одним из маркеров увеличения количества ТГ-продуцирующих клеток в организме), в равной степени невозможно оценить влияние в разных лабораториях определяемых антител на показатель ТГ.

Отсюда очень важное правило — рекомендовать динамическое определение ТГ и АТ к ТГ в одной лаборатории. В современных лабораториях используют единый стандарт Certified Reference Material (CRM) 457 [1], но при этом результаты могут иметь значительные различия из-за использования наборов разных производителей и гетерогенности сывороточного ТГ [2].

В будущем возможность оценивать ТГ неиммунологическими методами обеспечит более надежное мониторирование этого параметра. В настоящее время для оценки уровня ТГ и АТ к ТГ используют два основных метода диагностики: радиоиммунологический анализ (РИА), а также иммунометрический метод (ИМА), который можно разделить на изотопный (иммунорадиоиметрический, IRMA) и неизотопный (чаще хемилюминесцентный, ICMA).

В чем же принципиальная разница между двумя тестами? ИМА-методы определяют уровень свободного ТГ [3], в то время как РИА-методы определяют

не только свободный, но и связанный с антителами ТГ [1]. Известно, что АТ к ТГ, связывая ТГ, могут искажать результаты и занижать истинные значения ТГ. Из чего можно сделать вывод, что при оценке уровня ТГ методами ИМА есть возможность получить ложноотрицательный результат. Оценивая уровень ТГ по методам РИА, есть возможность получить ложноположительный результат. Поэтому важно оценивать ТГ и АТ к ТГ в динамике не только в одной лаборатории, но одним и тем же методом.

Также пациентку волнует вопрос наличия АТ к ТПО в крови.

“Как антитела к ТПО так могут вырасти после удаления щит. железы, если до удаления щит. железы их почти не было? Знаю, что антитела к ТПО вроде как не нужно смотреть после удаления щит. железы. Но если так получилось, что анализ был сдан и видно, что до операции эти антитела были очень низкие, а спустя два года после операции перешли за верхнюю границу референсных значений... что это может означать? Может это быть косвенным признаком рецидива?”

Пациентка много лет наблюдалась по поводу хронического аутоиммунного тиреоидита, наличие АТ к ТПО является признаком аутоиммунного процесса, протекающего в организме. В данном случае определение АТ к ТПО совершенно не обязательно. Но их “волшебное появление” тоже легко может быть объяснено использованием наборов с различной лабораторной чувствительностью. Кроме того, само оперативное вмешательство создает условия для поступления некоего количества антигена в кровь и соответственно стимуляции выработки антител, этот процесс может запускаться на долгие годы.

Каким должен быть алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с раком щитовидной железы? [4]

В первую очередь необходимо определить, к какой группе риска относится пациент по послеоперационной и динамической стратификации риска.

Послеоперационная стратификация риска позволяет разделить пациентов на три группы: (American Thyroid Association, 2015) [4, 5]:

- 1) низкий риск;
- 2) промежуточный риск;
- 3) высокий риск.

Стадирование послеоперационного риска необходимо для определения оптимальной тактики послеоперационного ведения пациента.

К группе низкого риска относятся пациенты с папиллярным раком (неагрессивный гистологический вариант) без локорегионарных или отдаленных метастазов при условии, что была удалена макроско-

пически вся опухолевая ткань, отсутствует экстра-тиреоидная и сосудистая инвазия и метастатические очаги по данным первой сцинтиграфии с ^{131}I . Данным пациентам показана заместительная терапия левотироксином с поддержанием низконормального ТТГ, целевой уровень ТТГ 0,5–2,0 мЕд/л.

К группе промежуточного риска относятся пациенты с папиллярным раком при наличии сосудистой и экстра-тиреоидной инвазии, размером опухоли <4 см при наличии мутации BRAF V600E; наличием метастатических очагов на шее, накапливающих радиоактивный йод по данным первой сцинтиграфии с ^{131}I , а также агрессивным гистологическим вариантом опухоли. Пациентов с метастазами в паратрахеальную клетчатку при поражении >5 лимфатических узлов и макрометастазами (размером <3 см в наибольшем измерении) тоже следует относить к группе промежуточного риска. Данным пациентам рекомендована мягкая супрессия, целевой уровень ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л.

К группе высокого риска относятся пациенты с резидуальной опухолью, наличием опухоли в сочетании с *TERT* ± *BRAF* мутациями, индуцирующими агрессивное течение заболевания, а также с широко инвазивным фолликулярным раком (>4 очагов). Доказанные отдаленные метастазы, высокая концентрация ТГ в крови, характерная для отдаленных метастазов, наличие метастазов в лимфатических узлах размером >3 см также являются критериями высокого риска. Данным пациентам рекомендована супрессивная терапия, целевой уровень ТТГ <0,1 мЕд/л.

Динамическая стратификация риска позволяет разделить пациентов на группы по результатам проведенного лечения [6]:

- 1) структурная и биохимическая ремиссия;
- 2) биохимический рецидив;
- 3) неопределенный опухолевый статус;
- 4) структурный рецидив.

В зависимости от принадлежности пациента к той или иной группе будет определяться тактика ведения.

1. Для того чтобы отнести пациента к группе структурной и биохимической ремиссии, необходимы следующие условия:

- отрицательные данные УЗИ;
- стимулированный ТГ <1 нг/мл;
- нестимулированный ТГ <0,2 нг/мл.

Риск рецидива для данной группы пациентов — 1–4%. Смертность от рака щитовидной железы менее 1%.

2. Для того чтобы отнести пациента к группе биохимического рецидива, необходимы следующие условия:

- отрицательные данные УЗИ;
- стимулированный ТГ >10,0 нг/мл;
- нестимулированный ТГ >1,0 нг/мл;
- вираж АТ к ТГ.

Риск рецидива для данной группы пациентов — 20%. Смертность от рака щитовидной железы менее 1%.

3. Для того чтобы отнести пациента к группе неопределенного опухолевого статуса, необходимы следующие условия:

- отрицательные данные УЗИ;
- стимулированный ТГ от 1,0 до 10,0 нг/мл;
- нестимулированный ТГ от 0,2 до 1,0 нг/мл;
- уровень АТ к ТГ стабильный или снижается.

Риск структурного рецидива оценивается несколько меньше, чем в группе биохимического рецидива, — 15–20%. Смертность менее 1%.

4. Структурный рецидив имеет определенные критерии:

- структурные и функциональные признаки опухоли при любом ТГ и АТ к ТГ.

Тактика ведения пациентов, относящихся к данной группе риска, зависит от размера, локализации, объема поражения, скорости роста, захвата ¹³¹I. Смертность от рака щитовидной железы у пациентов, относящихся к данной группе риска, при шейных метастазах — 11%, при отдаленных — 50%.

Результаты

У данной пациентки, как и у многих других, возникает вопрос по поводу послеоперационного обследования на предмет наличия отдаленных метастазов.

Пациентка формулирует вопрос следующим образом: *“В послеоперационной выписке написано делать раз в полгода КТ легких либо рентген. Врачи, у которых я наблюдаюсь, тоже об этом говорят. Напомню, что радиойода и сцинтиграфии не было. Но вот что лучше сделать в моей ситуации — КТ или рентген, не знаю. Хотелось бы Ваше мнение услышать по этому поводу”*.

Согласно клиническим рекомендациям по диспансерному ведению пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, КТ показана:

1) при сомнениях в адекватной оценке распространенности заболевания при УЗИ;

2) при подозрении на прорастание трахеи, гортани, глотки, пищевода;

3) для выявления метастазов в легких и лимфоузлах средостения у пациентов группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, более 10 нг/мл) или виражом АТ к ТГ, независимо от результатов сцинтиграфии всего тела.

В вышеописанной ситуации отсутствуют все вышеперечисленные показания, из чего можно сделать вывод, что пациентка в ежегодном проведении КТ не нуждается.

Заключение

Данная пациентка относится к низкой группе по послеоперационной стратификации риска и к группе биохимической и структурной ремиссии по динамической стратификации риска. Ей показана заместительная терапия левотироксином натрия, целевой уровень ТТГ 0,5–2,0 мЕд/л.

Список литературы [References]

1. Spencer C, Bergoglio LM, Kazarosyan M, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5566–5575. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0671>.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1–122. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12515>.
3. Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays, and correlation of results with clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):E1074–1083. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1967>.
4. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2004;114(3):393–402. doi: <https://doi.org/10.1097/00005537-200403000-00001>.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2):109–142. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.109>.
6. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // Эндокринная хирургия. — 2017. — Т. 1. — №11. — С. 6–27. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Rumiantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine surgery.* 2017;1(11):6–27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>.

Информация об авторах [Authors info]

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

***Катамадзе Нино Николаевна**, клинический ординатор [Nino N. Katamadze, clinical resident];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2094-8731>; eLibrary SPIN: 6755-9320 [адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia], e-mail: nincho.1994@mail.ru

Как цитировать [To cite this article]

Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Катамадзе Н.Н. Разбор клинического случая пациентки с микрокарциномой щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2019. — Т. 15. — №3. — С. 124-128. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12255>

Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Katamadze NN. Review of the clinical case of a patient with microcarcinoma of the thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(3):124-128.
doi: <https://doi.org/10.14341/ket12255>

Рукопись получена: 26.12.2019. **Рукопись одобрена:** 13.01.2020. **Опубликована online:** 24.01.2020.

Received: 26.12.2019.

Accepted: 13.01.2020.

Published online: 24.01.2020.