

СОЧЕТАНИЕ ПАПИЛЛЯРНОЙ МИКРОКАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ПАЦИЕНТА С АКРОМЕГАЛИЕЙ

© Л.К. Дзеранова, А.В. Ткачук, Е.А. Пигарова, М.А. Перепелова, И.В. Ким, А.В. Доровских, А.С. Шутова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Акромегалия — тяжелое мультифакториальное нейроэндокринное заболевание, сопровождающееся повышенной секрецией гормона роста, что способствует активной пролиферации клеток различных тканей в организме. Среди осложнений заболевания преобладает сердечно-сосудистая патология, которая нередко является причиной повышенной смертности. Однако в последнее время при акромегалии все чаще описываются случаи выявления рака щитовидной железы. Причины и рост распространенности доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией вызывают многочисленные дебаты в медицинском мире. Рекомендации American Thyroid Association не включают акромегалию в список состояний с повышенным риском рака щитовидной железы, однако ряд экспериментальных и эпидемиологических данных указывает на высокую вероятность подобных осложнений.

Нами представлен клинический случай диагностированного папиллярного рака щитовидной железы и диффузного токсического зоба у пациентки с акромегалией.

KEYWORDS: акромегалия; папиллярный рак щитовидной железы; диффузный зоб; инсулиноподобный фактор роста 1, ИФР-1.

THE COMBINATION OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA AND DIFFUSE TOXIC GOITER IN A PATIENT WITH ACROMEGALY.

© Larisa K. Dzeranova, Arina V. Tkachuk, Ekaterina A. Pigarova, Margarita A. Perepelova, Ilya V. Kim, Anna V. Dorovskikh, Aleksandra S. Shutova

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Acromegaly is a severe multifactorial neuroendocrine disease accompanied by increased secretion of growth hormone, which contributes to the active proliferation of cells of various tissues in the body. Among the complications of the disease, cardiovascular pathology predominates, and is often the cause of increased mortality. Recently, however, with acromegaly, cases of detection of thyroid cancer are increasingly described. The causes and increasing prevalence of benign and malignant neoplasms of the thyroid gland in patients with acromegaly cause much debate in the medical world. The American Thyroid Association guidelines do not include acromegaly in the list of conditions with an increased risk of thyroid cancer but a number of experimental and epidemiological data indicate a high likelihood of such complications.

We present a clinical case of diagnosed papillary thyroid cancer in a patient with acromegaly.

KEYWORDS: acromegaly; papillary thyroid cancer; diffuse goiter; insulin-like growth factor-1; IGF-1.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Акромегалия — тяжелое мультифакториальное нейроэндокринное заболевание, обусловленное наличием аденомы гипофиза, в избытке продуцирующей гормон роста (ГР) и опосредуемого им инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Чрезмерное повышение ИФР-1 обуславливает развитие характерной клинической картины акромегалии: диспропорционального роста костей, хрящей, мягких тканей и внутренних органов, нарушения морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, различных видов метаболизма. Широко известными свойствами ИФР-1, обуславливающими способность увеличивать пролиферативный потенциал клеток, являются его митогенная и анти-апоптотическая активность. Возникновение

новообразований щитовидной железы различного потенциала злокачественности, являясь яркой иллюстрацией избытка ИФР-1 в клинической картине акромегалии, представляется логичным и, в некоторой степени, закономерным осложнением этого нейроэндокринного заболевания. Однако одновременное сосуществование у пациента трех эндокринных патологий — акромегалии, папиллярного рака щитовидной железы (РЩЖ) и, неожиданно, диффузного токсического зоба (ДТЗ) — является исключительной редкостью и представляет значительный интерес.

Существует немало вопросов относительно достоверной оценки риска возникновения новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией. В ряде исследований неоднократно показано увеличение частоты диффузного нетоксического и узлового зоба при

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

акромегалии. Однако данные, касающиеся дифференцированного РЩЖ — противоречивы. Часть исследователей отмечает повышение частоты возникновения злокачественных новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией [1–3], в то время как другие работы демонстрируют равный риск в группах пациентов с акромегалией и без нее [4].

Информация о частоте сочетания ДТЗ и акромегалии весьма ограничена. Имеющиеся литературные источники свидетельствуют об отсутствии увеличения риска развития болезни Грейвса при акромегалии, более того, группа ученых под руководством Y. Sankurtaran отметила снижение частоты ДТЗ в группе пациентов с акромегалией относительно контрольной группы [4].

Каковы особенности диагностики и ведения пациентов в случае наличия всех трех описанных эндокринных патологий? В каком порядке следует проводить лечебные мероприятия, в том числе хирургического характера? Какой метод лечения патологии щитовидной железы следует считать предпочтительным? Описываемый нами редкий клинический случай сочетания ДТЗ и папиллярного РЩЖ у пациентки с акромегалией предлагает ответы на эти вопросы.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 32 лет в 2020 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на шум в ушах, акне, сухость кожных покровов, храп.

По данным анамнеза известно, что в 19 лет обнаружено увеличение объема щитовидной железы до 28 см³, при исследовании гормонального профиля — эутиреоз. В возрасте 22 лет отмечено увеличение размера обуви с 36 по 39, в 26 лет — увеличение кистей.

С 30 лет присоединились жалобы на учащенное сердцебиение, тремор пальцев рук, повышенную слабость, утомляемость, диффузную головную боль давящего характера, отсутствие менструаций, снижение веса на 5–6 кг. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена макроаденома гипофиза размерами 17×21×22 мм. Лабораторные исследования подтвердили наличие активной стадии акромегалии: соматотропный гормон в сыворотке крови — 19,3 нг/мл (0,06–6,9), ИФР-1 — 673,5 нг/мл (62–230), также отмечена гиперпролактинемия до 621,6 мМЕ/л (94–500) и тиреотоксикоз — тиреотропный гормон (ТТГ) 0,05 мМЕ/мл (0,25–3,5), свободный тироксин 24,78 пмоль/л (9–19). В 2020 г. инициирована терапия тиреостатическими препаратами 15 мг/сут с последующим снижением дозы до 10 мг/сут. После этого, на протяжении двух лет контроль состояния щитовидной железы и гормонального статуса не проводился.

Осенью 2020 г. (в возрасте 30 лет) выполнена трансназальная аденомэктомия по поводу соматотропиномы, однако через 3 мес после оперативного вмешательства ремиссии акромегалии не наблюдалось, в связи с чем назначена терапия аналогами соматостатина (Сандостатин Лар с постепенной титрацией до максимальной дозы).

В ноябре 2021 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для определения тактики дальнейшего лечения. Прием тирозо-

ла в дозе 5 мг был отменен за 3 дня до госпитализации. Согласно данным лабораторного обследования подтверждено отсутствие ремиссии акромегалии, несмотря на проводимую терапию аналогами соматостатина в максимальной дозе (уровень ИФР-1 в сыворотке крови — 624 нг/мл (норма — 62–230), на МРТ головного мозга — остаточная ткань аденомы гипофиза размерами 5×8×10 мм, с инфра- и параселлярным распространением. Проведен нейрохирургический консилиум, рекомендовано повторное оперативное вмешательство. Однако в рамках предоперационного обследования выявлены признаки тиреотоксикоза, обусловленного наличием болезни Грейвса: антитела к рецептору ТТГ 29,35 МЕ/л (0–1,75), ТТГ в сыворотке крови 1,12 мМЕ/л (0,25–3,5), трийодтиронин свободный 9,81 пмоль/л (2,6–5,7), тироксин св. 11,93 пмоль/л (9–19). Инициирован прием тирозола в дозе 30 мг в сутки с отменой за 1 день до тиреоидэктомии. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы — увеличение общего объема до 80,9 см³, что соответствовало отрицательной динамике относительно исследования в январе 2021 г., когда объем железы составлял 38 см³. Выполнена сцинтиграфия, по данным которой отмечен повышенный захват радиофармацевтического препарата обеими долями щитовидной железы диффузного характера (индекс захвата 27,2%).

В ходе текущей госпитализации принято решение о порядке последующих лечебных мероприятий — признано целесообразным проведение в первую очередь тиреоидэктомии, после чего — повторной трансназальной аденомэктомии. Экстрафасциальная тиреоидэктомия выполнена в декабре 2021 г., послеоперационный период — без особенностей. При плановом морфологическом исследовании операционного материала ткань щитовидной железы представлена мелкими фолликулами неправильной формы со скудным коллоидом с вакуолями резорбции; фолликулярный эпителий гиперплазирован, тироциты с обильной светлой и светлой эозинофильной цитоплазмой; в стромах щитовидной железы отмечаются расширенные полнокровные кровеносные сосуды, очаги лимфоидной инфильтрации с формированием лимфоидных фолликулов с герминативными центрами; на одном из гистологических срезов, в толще левой доли щитовидной железы, среди вышеописанных изменений отмечается рост неинкапсулированной папиллярной микрокарциномы диаметром 0,3 см, фолликулярного строения, без инвазии в капсулу доли щитовидной железы. Заключение: «Папиллярная микрокарцинома левой доли щитовидной железы, pT1aNxMx. Диффузный зоб щитовидной железы». Данные патоморфологического исследования щитовидной железы представлены на рис. 1.

В послеоперационном периоде инициирована заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 125 мкг в сутки.

В феврале 2022 г. проведено повторное трансназальное трансфеноидальное удаление эндо-инфраселлярной аденомы гипофиза. Данных за развитие вторичной надпочечниковой недостаточности, несахарного диабета не получено.

Пациентка выписана под наблюдение специалистов по месту жительства.

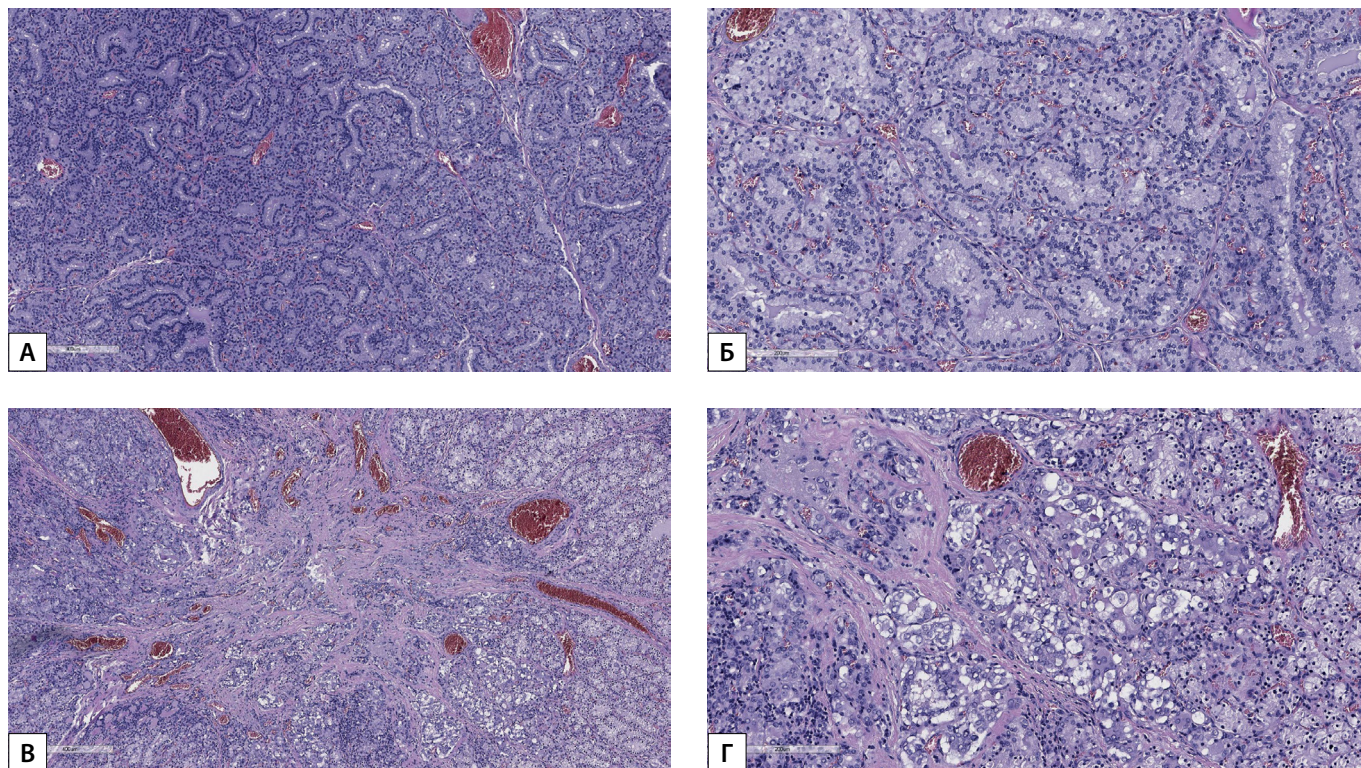


Рис. 1. Данные патоморфологического исследования щитовидной железы.

А, Б — фолликулы щитовидной железы неправильной формы со скудным содержанием коллоида, гиперплазированным фолликулярным эпителием (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$).

В, Г — неинкапсулированная папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, фолликулярного строения (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность карциномы щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса, по данным различных источников, составляет от 2,3 до 21,1% [5, 6]. Принято считать, что высокодифференцированная карцинома щитовидной железы как минимум в 2,5 раза чаще выявляется у пациентов с тиреотоксикозом, обусловленным ДТЗ, в сравнении с общей популяцией. В мета-анализе 33 исследований, проведенном Staniforth J.U. и соавт., частота рака щитовидной железы составила 0,07 случая [7].

Папиллярная карцинома щитовидной железы является наиболее распространенным гистологическим типом высокодифференцированного рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса (около 88%), однако встречаются и другие гистологические варианты, включая фолликулярную, медуллярную и анапластическую карциномы [7].

Длительное время считалось, что карциномы щитовидной железы, ассоциированные с болезнью Грейвса, характеризуются более агрессивным клиническим течением вследствие высокой концентрации тиреостимулирующих антител, вносящих вклад в рост и метастазирование опухоли [8]. Однако, согласно результатам последних исследований, повышенная концентрация NK-клеток (естественные киллеры) и макрофагов М1, обеспечивающих противоопухолевый иммунитет, а также устранение негативного влияния тиреостимулирующих антител вследствие хирургического лечения болезни Грейвса, способствуют лучшему прогнозу заболевания [9, 10].

Увеличение выявляемости микрокарцином не является равным повышению выживаемости. Поэтому тактика ведения пациентов остается до сих пор дискутабельной. Некоторые авторы считают, что необходимо динамическое наблюдение [11], кто-то рекомендует хирургическое лечение, ссылаясь на риск метастазирования [12, 13]. При выборе тактики ведения необходимо учитывать все возможные интра- и послеоперационные осложнения, особенно у пациентов с тиреотоксикозом. Одно из редких, но грозных осложнений — тиреотоксический криз, смертность при котором оценивается в 8–25%, несмотря на современные достижения в его лечении и поддерживающих мерах. В нашем случае, в связи с возможным возникновением данного осложнения, пациентке в начале выполнена тиреоидэктомия перед удалением аденомы гипофиза.

Представленный клинический случай является наглядным примером сочетания акромегалии и поражения щитовидной железы, который подтверждает, что пациенты с этой патологией должны быть отнесены к повышенному риску развития РЩЖ.

В 2020 г. Yang L. et al. [14] изучили 73 образца ткани РЩЖ и с помощью иммуногистохимического анализа оценили экспрессию ИФР-1. По полученным результатам экспрессия ИФР-1 в образцах ткани РЩЖ была выше, чем в соседних нормальных образцах, и в значительной степени связана с размером опухоли, стадией TNM и метастазами в лимфатические узлы. Это позволило сделать вывод, что в совокупности ИФР-1 способствует пролиферации и инвазии, таким образом, прогрессированию

РЩЖ через сигнальный путь STAT3. Ряд других исследований [15, 16] подтверждают, что повышенный уровень ИФР-1 можно расценивать как диагностический и прогностический маркер развития РЩЖ.

В ранее проводимых исследованиях мы не выявили оценок корреляции темпа увеличения объема щитовидной железы и риска развития РЩЖ, что может являться одним из маркеров онкотрансформации.

В приводимом клиническом случае мы обратили внимание на взаимосвязь между быстрым темпом роста объема щитовидной железы и временем манифестации РЩЖ, на чем не был сделан акцент в ранее проведенных исследованиях. Быстрый темп роста объема щитовидной железы необходимо рассматривать при сопоставлении с экспрессией ИФР-1, что может являться одним из маркеров повышенного риска РЩЖ.

Учитывая повышенную вероятность РЩЖ у пациентов с акромегалией, необходимо продолжить анализ клиничко-лабораторных проявлений случаев заболеваний, целью которых является установление информативных маркеров высокого риска РЩЖ. Решение этих задач позволит своевременно выявлять и планировать алгоритм эффективной помощи пациентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами клинический случай отражает некоторые новые представления возникновения РЩЖ у пациентов с акромегалией, заключающиеся в повышенной экспрессии ИФР-1, что способствует пролиферации и инвазии клеток и, таким образом, прогрессированию и метастазированию РЩЖ. В настоящее время наиболее целесообразным является обязательный скрининг

состояния щитовидной железы у пациентов с акромегалией, требования к которому аналогичны таковому у общей популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержки Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий, как основа профилактики осложнений и персонализированного лечения» № НИОКТР АААА-А20-120011790180-4.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Л.К. Дзеранова — получение, анализ данных, написание статьи; А.В. Ткачук — морфологическое исследование послеоперационного материала, написание статьи; Е.А. Пигарова — получение, анализ данных, внесение в рукопись важной правки; М.А. Перепелова — получение, анализ данных, написание статьи; И.В. Ким — проведение оперативного лечения, одобрение финальной версии рукописи; А.С. Шутова А.С. — получение, анализ данных, написание статьи; А.В. Доровских — получение, анализ данных, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациентки. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреоидология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian Multi-center Study. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(3):240-245. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03343997>
- Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):161-167. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02316.x>
- Uchoa HB de MP, Lima GAB, Corrêa LL, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(9):685-690. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000900003>
- Cankurtaran Y, Örüç GG, Tozduman B. Evaluation of thyroid disease and thyroid malignancy in acromegalic patients. *Minerva Endocrinol.* 2021;57(9):685-690. doi: <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.21.03363-7>
- Chen Y-K, Lin C-L, Chang Y-J, et al. Cancer Risk in Patients with Graves' Disease: A Nationwide Cohort Study. *Thyroid.* 2013;23(7):879-884. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0568>
- Kwon H, Moon B-I. Prognosis of papillary thyroid cancer in patients with Graves' disease: a propensity score-matched analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):266. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02044-x>
- Staniforth JUL, Erdirman S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;27:118-125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.11.027>
- Medas F, Erdas E, Canu GL, et al. Does hyperthyroidism worsen prognosis of thyroid carcinoma? A retrospective analysis on 2820 consecutive thyroidectomies. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2018;47(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0254-2>
- Dias Lopes NM, Mendonça Lens HH, Armani A, Marinello PC, Cecchini AL. Thyroid cancer and thyroid autoimmune disease: A review of molecular aspects and clinical outcomes. *Pathol - Res Pract.* 2020;216(9):153098. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153098>
- Yoshioka W, Miyauchi A, Ito M, et al. Kinetic analyses of changes in serum TSH receptor antibody values after total thyroidectomy in patients with Graves disease. *Endocr J.* 2016;63(2):179-185. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0492>
- Miyauchi A, Ito Y. Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):215-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.007>
- Luo Y, Zhao Y, Chen K, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(2):227-236. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0908-y>
- Page C, Biet A, Boute P, et al. 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2009;266(12):1959-1963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-009-0952-5>
- Yang L, Tan Z, Li Y, et al. Insulin-like growth factor 1 promotes proliferation and invasion of papillary thyroid cancer through the STAT3 pathway. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(12):1959-1963. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23531>
- Pidchenko NS, Krasnoselskiy MV, Mitriaieva NA, et al. Insulin-like growth factors in the serum of patients with papillary thyroid cancer. *Wiadomości Lek.* 2021;74(8):1925-1930. doi: <https://doi.org/10.36740/WLek202108126>
- Lawnicka H, Motylewska E, Borkowska M, et al. Elevated serum concentrations of IGF-1 and IGF-1R in patients with thyroid cancers. *Biomed Pap.* 2020;164(1):77-83. doi: <https://doi.org/10.5507/bp.2019.018>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Перепелова Маргарита Александровна**, клинический ординатор [**Margarita A. Perepelova**, clinical resident];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673 адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова,
д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia], e-mail: margo.doktor@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [**Larisa K. Dzeranova**, MD, Sc.D.]; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-0327-4619; eLibrary SPIN: 2958-5555

Ткачук Арина Вадимовна [**Arina V. Tkachuk**, MD], eLibrary SPIN: 8825-8874;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5917-6869>; e-mail: arinatarasova@inbox.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [**Ekaterina A. Pigarova**, MD, PhD], e-mail: kpigarova@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331

Ким Игорь Викторович, к.м.н. [**Ilya V. Kim**, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>.
eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

Доровских Анна Владимировна [**Anna V. Dorovskikh**, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-6763>;
e-mail: a.v.dorovskikh@gmail.com

Шутова Александра Сергеевна [**Aleksandra S. Shutova**]; eLibrary SPIN 4774-0114; ORCID: 0000-0003-0047-7223;
e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ: