

Оригинальные работы

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОВЫШЕНИЯ АНТИТЕЛ К ТИРЕОГЛОБУЛИНУ У БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ И РАДИОЙОДТЕРАПИИ**Северская Н.В.¹, Чеботарева И.В.¹, Румянцев П.О.², Гарбузов П.И.¹, Шуринов А.Ю.¹**¹ ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» (и.о. директора — доктор мед. наук, проф. Асланиди И.П.)
Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск² ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (директор — акад. РАН и РАМН Дедов И.И.)
Министерства здравоохранения РФ, Москва

Северская Н.В. — кандидат мед. наук, врач-эндокринолог, старший научный сотрудник отделения «Ин-Витро» радионуклидной диагностики ФГБУ МРНЦ; Чеботарева И.В. — врач клинической лабораторной диагностики отделения «Ин-Витро» радионуклидной диагностики ФГБУ МРНЦ; Румянцев П.О. — доктор мед. наук, зам. директора ФГБУ ЭНЦ; Гарбузов П.И. — кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами ФГБУ МРНЦ; Шуринов А.Ю. — научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами ФГБУ МРНЦ.

Цель: определить клиническую ценность повышения антител к тиреоглобулину (ат-ТГ) в качестве дополнительного опухолевого маркера у больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) после тиреоидэктомии и радиойодабляции.

Материалы и методы. Из 345 больных ДРЩЖ после тиреоидэктомии, поступающих для проведения радиойодтерапии (РЙТ), отобрано 148 пациентов (93 — с отдаленными метастазами, 55 — без отдаленных метастазов) с повышенным уровнем ат-ТГ в сыворотке крови. Исследование ат-ТГ проводилось перед каждым сеансом РЙТ или диагностическим сканированием всего тела с I^{131} . Результаты ат-ТГ сопоставлены с уровнем тиреоглобулина (ТГ) и данными, полученными при УЗИ шеи, рентгенографии легких (и костей по показаниям) и скинтиграфии всего тела с I^{131} .

Результаты. Уровень ат-ТГ был повышен у 21% больных до радиойодабляции. У 22% пациентов с исходно нормальным значением ат-ТГ отмечено их увеличение на фоне РЙТ. У больных без отдаленных метастазов ат-ТГ снижались после 1–2 курсов РЙТ, в среднем через 8,9 мес после абляции. При более длительной персистенции ат-ТГ в 78% случаев выявляли тиреоидный остаток на шее, продолженный рост опухоли и метастазы в регионарные лимфоузлы. У больных с исходно нормальным уровнем ат-ТГ его транзитное повышение в течение 3–6 мес после абляции свидетельствовало о разрушении тиреоидного остатка. Подъем ат-ТГ в более поздние сроки (после 3–5-го курса РЙТ) указывал на продолженный рост / регионарное метастазирование в 86% случаев.

У больных с отдаленными метастазами мы не выявили зависимости изменения концентрации ат-ТГ от клинического статуса (частоты регресса метастазов). Однако в случае низкого уровня ТГ и постоянно высокого уровня ат-ТГ именно ат-ТГ являются маркером персистенции заболевания.

Заключение. Длительная персистенция повышенного уровня ат-ТГ и/или повышение (даже транзитное) ат-ТГ в поздние сроки после абляции у больных ДРЩЖ может служить дополнительным маркером персистенции/рецидива заболевания. При низком уровне ТГ и высоком ат-ТГ последние становятся единственным маркером ДРЩЖ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину.

Clinical significance of thyroglobulin autoantibodies enhancement in patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy and radioiodine therapy**Severskaya N.V.¹, Tchegotareva I.V.¹, Rumyantsev P.O.², Garbuzov P.I.¹, Shurinov A.Yu.¹**¹ Medical Radiological Research Centre of Russian Healthcare Ministry, Obninsk² Endocrinology Research Centre of Russian Healthcare Ministry, Moscow

Purpose: to evaluate the clinical utility of anti-thyroglobulin antibodies (TgAb) as a tumor marker in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) after thyroidectomy and radioiodine ablation.

Patients and methods. From 345 consecutive DTC patients after thyroidectomy and radioiodine ablation we selected 148 patients with elevated TgAb level (with distant metastasis $n = 93$, without distant metastasis $n = 55$). Serum TgAb concentration was measured before radioiodine ablation and then every time before I^{131} treatment (RIT) or

diagnostic ^{131}I whole body scanning (WBS). Results were compared with serum thyroglobulin (Tg) concentration, neck echography, lung and bone roentgenography and ^{131}I WBS findings.

Results. TgAb level was elevated in 21% DTC patients before ^{131}I ablation. The other 22% with initially normal TgAb displayed their rising during follow-up. In absence of distant metastasis TgAb declined after 1st–2nd cycle of RIT (an average 8.9 months after ^{131}I ablation). Persistence or rising of TgAb in the longer term was associated with detectable thyroid remnant, residual tumor or metastatic lymph nodes. In case of negative TgAb status after surgery an increase of TgAb during first 3–6 months after ablation indicated mostly a response to the rise of Tg antigen secondary to ^{131}I ablation. A rise TgAb in the longer term (after 3rd–5th cycles of RIT) indicated to residual or recurrent disease in 86% cases.

In patients with distant metastasis there were no correlation between change in TgAb concentration and clinical status, including the rate of regression of metastatic disease. But in case of low or undetectable Tg and permanent high TgAb level only TgAb indicated the presence of disease.

Conclusion: persistence or rising TgAb in longer term after ^{131}I ablation can serve as surrogate tumor marker of persistent or recurrent disease. It is critical to measure TgAb concentration, especially in patients with low or undetectable Tg, because in these cases TgAb appears to be the only serum DTC tumor marker.

Key words: thyroid cancer, thyroglobulin, anti-thyroglobulin antibodies.

Папиллярный и фолликулярный типы дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) происходят из клеток фолликулярного эпителия щитовидной железы и сохраняют многие свойства нормальных тироцитов, включая способность синтезировать специфические белки, такие как тиреоглобулин (ТГ), тиреоидную пероксидазу, ТТГ-рецептор и др. Последние в свою очередь могут служить мишенью для клеток иммунной системы и выработки антитиреоидных аутоантител [1]. Распространенность антител к тиреоглобулину (ат-ТГ) у больных ДРЩЖ превышает таковую в общей популяции более чем в 3 раза (30–40% против 10% соответственно) [1–4].

На сегодняшний день определение сывороточного ТГ включено в протокол ведения пациентов с ДРЩЖ после тиреоидэктомии и радиоiodабляции (РЙА) с целью мониторингирования заболевания и выявления рецидива [6–8]. Однако присутствие ат-ТГ в сыворотке крови у больного в значительной степени ограничивает использование ТГ в качестве маркера ДРЩЖ [11–13]. Это связано с тем, что сывороточные аутоантитела к ТГ и антитела к ТГ, входящие в состав коммерческого набора, конкурируют за связывание с ТГ, и получить истинный результат ТГ в иммунологической реакции не представляется возможным. Во всех современных рекомендациях по ведению больных ДРЩЖ подчеркивается необходимость одновременного определения концентрации сывороточных ат-ТГ с тем, чтобы оценить их возможную интерференцию при определении ТГ [12–16]. Степень искажения результата ТГ в присутствии ат-ТГ зависит от используемого метода определения ТГ [13–16]. Проблема состоит в том, что не существует линейной зависимости между количеством ат-ТГ и степенью искажения результата ТГ. Описаны слу-

чай, когда низкая концентрация ат-ТГ приводила к занижению ТГ и, наоборот, когда высокая концентрация ат-ТГ не вызывала клинически значимого искажения ТГ [5, 10–13, 17, 18]. Попытки оценить степень интерференции ат-ТГ с помощью теста восстановления (*recovery test*) не привели к успеху. Косвенно судить об интерференции можно по отсутствию линейной зависимости в пробе с разведением или по различию концентрации ТГ, определяемой различными методами (радиоиммунологический (РИА) и иммунометрический анализ (ИМА)) [18].

Однако учитывая, что концентрация ат-ТГ отражает присутствие тиреоглобулинсекретирующей ткани, было предложено использовать уровень ат-ТГ в качестве самостоятельного суррогатного маркера ДРЩЖ [19–22]. В данной работе мы провели анализ распространенности повышенного уровня ат-ТГ у больных ДРЩЖ и оценили возможность использования ат-ТГ в качестве маркера рецидива ДРЩЖ.

Материал и методы

Исследование проведено на архивном материале историй болезни 345 больных ДРЩЖ после тиреоидэктомии, поступивших для проведения радиоiodтерапии (РЙТ) в клинику ФГБУ МРНЦ с 2000 по 2010 г. (не менее двух поступлений). Всем проводилось определение тиреотропного гормона (ТТГ), ТГ и ат-ТГ в сыворотке крови перед проведением РЙА и затем перед каждым последующим курсом РЙТ или диагностическим сканированием всего тела с ^{131}I . Всем пациентам был предварительно отменен L-T₄ (не менее чем за 3 нед до поступления). Из всей группы было отобрано 148 больных, у которых хотя бы однократно определялось повышение ат-ТГ (до РЙА,

на протяжении курса РЙТ или после ее завершения). Период наблюдения составил 3 мес — 15 лет (в среднем 45 мес, 95% ДИ 39–51 мес).

Исследование концентрации ат-ТГ проводилось коммерческим набором Anti-hTG IRMA KIT (калиброван по международному стандарту IRP 65/093, чувствительность 5 МЕ/мл; предел определения 5–3000 МЕ/мл, рекомендованный диапазон нормальных значений 0–30 МЕ/мл) фирмы IMMUNOTECH, Чехия. Исследование ТГ в сыворотке выполнялось коммерческим набором BRAHMS TG-S RIA, Германия (аналитическая чувствительность 0,05 нг/мл; функциональная — 0,3 нг/мл, калиброван по международному стандарту CRM 457). Повышенным уровнем ат-ТГ считалась концентрация ат-ТГ выше 50 МЕ/мл. Концентрация ат-ТГ выше верхнего предела определения в расчетах принималась за значение 3001 МЕ/мл.

Результаты ТГ и ат-ТГ сопоставляли с данными клинического обследования, включающего УЗИ шеи, рентгенографию (или компьютерную томографию) органов грудной клетки, рентгенографию костей (при подозрении на метастазы) и скintiграфию всего тела с I^{131} .

Статистическая обработка проводилась с помощью статистических программ GraphPad InStat (GraphPad Software Inc) и Origin 6.0 Professional. Использовали следующие методы: точный критерий Фишера, хи-квадрат (χ^2), t-тест, тест Уилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До РЙА повышение ат-ТГ было выявлено у 71 человека (20,6%). Из них у 42 были выявлены отдаленные метастазы (в легкие — 37, кости — 1, легкие и кости — 4), у остальных 29 — имелось лишь накопление I^{131} на шее (расценены как без отдаленных метастазов). В группе больных с отдаленными метастазами повышение ат-ТГ было более выраженным (превышение уровня более 1000 МЕ/мл наблюдалось соответственно у 48 и 21% ($p = 0,07$, точный критерий Фишера)).

В группе пациентов без отдаленных метастазов более чем в половине наблюдений (16/29, 55%) уровень ат-ТГ нормализовался ко второму-третьему курсу РЙТ (через 3–22 мес, в среднем через 9,1 мес после первичной РЙА), что сопровождалось синхронным снижением концентрации ТГ и количества I^{131} -накапливающей ткани на шее (табл. 1). Только в одном случае при снижении ат-ТГ со 126 до 40 МЕ/мл через 8 мес после РЙА наблюдалось повышение уровня ТГ с 4 до 88 нг/мл при сохранении I^{131} -накапливающей ткани в проекции щитовидной железы и грудинно-ключичного сочленения.

У больных без признаков присутствия тиреоидной ткани на шее (к концу периода наблюдения) нормализация ат-ТГ происходила через 3–22 мес (медиана 6,5 мес, среднее 8,9 мес, 95% ДИ 5,6–12,1 мес) после РЙА, и чаще после первого курса РЙТ, реже после второго (10 и 3 пациента соответственно). Верхний предел, вероятно, мог быть меньше, если бы мы имели возможность определить ат-ТГ ранее, чем через 12–17 мес перед очередным поступлением больных.

Из 9 человек, у которых нормализация ат-ТГ не наступила после второго курса РЙТ (через 9–41 мес), у 7 (78%) клинически определялись признаки тиреоидного остатка и/или метастазы в лимфоузлы шеи. В двух случаях к концу периода наблюдения очагов тиреоидной ткани не выявлено (через 1,5–3,5 года после РЙА), однако при предшествующих обследованиях у одной пациентки при УЗИ определялся очаг тиреоидной ткани в ложе $22 \times 20 \times 18$ мм, у другой — накопление в ротоглотке $10\% > 7\%$.

Разделив больных по конечному уровню накопления I^{131} в проекции шеи (менее 1% СВТ и более 2% СВТ), мы видим достоверное снижение ат-ТГ ($p = 0,026$, двусторонний парный t-test) в группе с отсутствием или следовым накоплением изотопа I^{131} (рис. 1). В группе с остаточной тиреоидной тканью на шее (накопление более 2% СВТ) уровень ат-ТГ достоверно не изменился ($p = 0,125$, двусторонний парный t-test).

Примечательно, что одновременное исследование уровня ТГ у этих больных не выявило никакой связи его изменений с наличием или отсутствием остаточной тиреоидной ткани на шее. Из 29 человек с повышенными ат-ТГ до РЙА уровень ТГ превышал значение 9 нг/мл только у двоих. У остальных концентрация ТГ была в диапазоне 0–9 нг/мл (медиана 1 нг/мл) и сохранялась низкой на протяжении всего курса РЙТ, транзитивно повышаясь у троих, но снижалась к концу периода наблюдения до нормы (медиана 0 нг/мл), парный двусторонний тест Уилкоксона, $p = 0,94$. Таким образом, концентрация ат-ТГ в крови у данной категории пациентов служила более чувствительным маркером присутствия остаточной тиреоидной ткани на шее, чем уровень ТГ.

В группе пациентов с отдаленными метастазами ($n = 42$) и повышенным уровнем ат-ТГ до РЙА нормализация ат-ТГ происходила лишь у трети больных (14/42, 33%) ко 2–11-му сеансу РЙТ, у остальных уровень ат-ТГ существенно не изменялся, возрастал или снижался, оставаясь значительно выше нормы (табл. 2). Частота регрессии метастазов (по данным рентгенографии и скintiграфии) была идентичной в группе с нормализацией ат-ТГ и отсутствием снижения ат-ТГ ($p = 0,94$, χ^2). Однако полная регрессия

Таблица 1. Динамика ат-ТГ у больных без отдаленных метастазов

| Возраст/ пол | Период наблюдения после РЙА, мес / число курсов РЙТ | Нормализация ат-ТГ / время после РЙА / после n-ного курса РЙТ (n) | Концентрация ТГ к концу наблюдения, нг/мл | Клинический статус по данным СВТ с I^{131} и УЗИ к концу периода наблюдения |
|-----------------|---|--|---|---|
| 53/м | 8 мес / 1 | Да / 8 мес / 8 мес (1) | 0 | 0 |
| 23/м | 7 мес / 1 | Да / 7 мес / 7 мес (1) | 0 | 0 |
| 49/ж | 14 мес / 2 | Да / 14 мес / 8 мес (2) | 3,2 | Шея 1% СВТ, лимфоузлы |
| 12/ж | 55 мес / 6 | Да / 19 мес / 16 мес (2) | 0 | 0 |
| 19/ж | 53 мес / 4 | Да / 18 мес / 12 мес (2) | 0 | 0 |
| 70/ж | 6 мес / 1 | Да / 6 мес / 6 мес (1) | 0 | 0 |
| 13/ж | 6 мес / 1 | Да / 6 мес / 6 мес (1) | 0,37 | 0 |
| 48/ж | 10 мес / 1 | Да / 10 мес / 10 мес (1) | 1,2 | Шея 1% СВТ** |
| 39/ж | 6 мес / 1 | Да / 6 мес / 6 мес (1) | 0,25 | 0 |
| 16/ж | 61 мес / 2 | Да / 22 мес / 17 мес (2) | 0 | 0 |
| 29/ж | 23 мес / 1 | Да / 4 мес / 4 мес (1) | 0 | 0 |
| 29/ж | 34 мес / 3 | Да / 5 мес / 5 мес (1) | 0 | Шея 1% СВТ |
| 25/ж | 8 мес / 1 | Да / 8 мес / 8 мес (1) | 88 | Шея 8% СВТ |
| 51/ж | 21 мес / 3 | Да / 3 мес / 3 мес (1) | 0 | 0 |
| 45/ж | 6 мес / 1 | Да / 6 мес / 6 мес (1) | 0,4 | Следы на шее |
| 50/м | 3 мес / 1 | Да / 3 мес / 3 мес (1) | 0,1 | Лимфоузлы |
| 44/м | 6 мес / 1 | Нет* | 0 | Шея 7% СВТ |
| 49/м | 4 мес / 1 | Нет* | 0 | 0 |
| 13/м | 41 мес / 3 | Нет* | 0,1 | 0 |
| 27/ж | 11 мес / 2 | Нет* | 37,3 | 0 |
| 24/ж | 19 мес / 2 | Нет | 2,04 | Шея 1% СВТ |
| 27/ж | 9 мес / 2 | Нет | 0 | Лимфоузлы |
| 46/ж | 18 мес / 2 | Нет | 1,38 | 0 |
| 25/ж | 6 мес / 1 | Нет | 0 | Очаг фиброза в ложе ЩЖ 5 × 1 см, следы накопления |
| 40/м | 19 мес / 2 | Нет | 7,8 | Лимфоузлы |
| 14/м | 33 мес / 3 | Нет | 0 | Шея 10% СВТ |
| 28/ж | 7 мес / 1 | Нет | 0,7 | Шея 2% СВТ |
| 21/ж | 14 мес / 2 | Нет | 0 | Шея 2% СВТ |
| 36/ж | 36 мес / 5 | Нет | 20,5 | 0 |

* Снижение концентрации ат-ТГ более чем на 50% от исходной.

** СВТ – счет всего тела при скинтиграфии с I^{131} .

Таблица 2. Динамика отдаленных метастазов и уровня ат-ТГ на фоне радиоiodтерапии у больных с исходно высокими ат-ТГ

| Динамика ат-ТГ при исходно высоком уровне | Число случаев (n = 42) | Клинический статус на фоне РЙТ | | |
|--|---------------------------|--------------------------------|-------------|------------------|
| | | Регресс | Без эффекта | Прогрессирование |
| Нормализация после I^{131} -абляции | 14 | 5 | 7 | 2 |
| Рост или без динамики после I^{131} -абляции | 28 | 10 | 15 | 3 |

метастазов с учетом снижения ТГ на фоне нормализации ат-ТГ была достигнута только у 2 пациентов. В случае персистенции ат-ТГ (28/42, 67%) обнуление ТГ при клинической регрессии метастазов было более частой находкой (6/10, 60%), однако интерпретировать результаты ТГ в присутствии высокого уровня ат-ТГ некорректно.

У 77 пациентов (51 – с отдаленными метастазами и 26 – без отдаленных метастазов) с изначально

нормальным уровнем ат-ТГ отмечено его повышение после проведения РЙТ.

В группе больных без отдаленных метастазов повышение ат-ТГ чаще было умеренным (в пределах 100 МЕ/мл у 17/26, 65%, в пределах 500 МЕ/мл – у 8/26, 31%, у одного – превысила 1000 МЕ/мл) и транзиторным (92%).

В половине случаев (13/26, 50%) ат-ТГ повышались после первого курса РЙТ (через 3–7 мес) и при

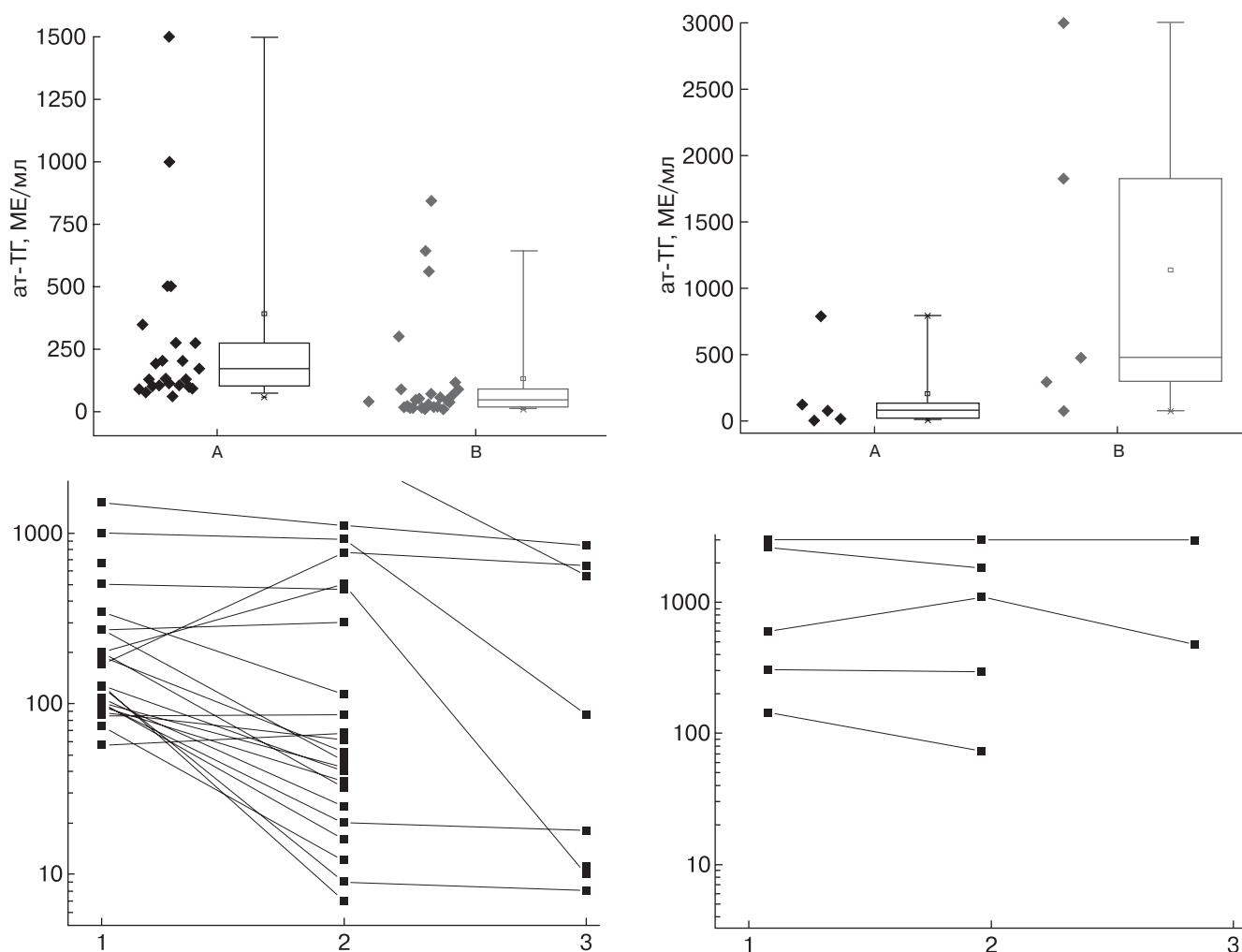


Рис. 1. Динамика изменения концентрации ат-ТГ у больных на фоне РИТ без отдаленных метастазов. Сверху: слева — при накоплении менее 1%, справа — при накоплении более 2% к концу периода наблюдения; А — перед РЙА, В — к концу периода наблюдения (точками обозначены абсолютные значения ат-ТГ в МЕ/мл, в прямоугольниках — границы 25–75-го перцентиля и медиана, “усы” — 5–95-й перцентиль). Внизу: соответствующая динамика ат-ТГ на логарифмической шкале (1 — до абляции, 2 — перед вторым курсом РИТ, 3 — к концу наблюдения).

отсутствии признаков продолженного роста и регионарного метастазирования возвращались к нормальному значению уже к очередному обследованию через 3–6 мес. У двух пациентов с сохраняющимся накоплением I^{131} на шее ат-ТГ начали снижаться только после третьего курса РИТ.

У 6 человек ат-ТГ повысились после второго курса РИТ через 8–15 мес (медиана 11,5 мес) после РЙА и у всех снизились до нормы к очередному обследованию (через 4–35 мес после второго сеанса РИТ). Клинические признаки рецидива обнаружены у троих пациентов: у одного в средостении, у двоих — в лимфоузлах шеи (табл. 3). У пациента с метастазами в лимфоузлы средостения ат-ТГ после первоначального снижения вновь повысились через 28 мес.

У 7 человек повышение ат-ТГ выявлено в более поздние сроки, через 3–5 курсов РИТ (12–58 мес, медиана 25 мес). У всех отмечено также повышение сывороточного ТГ более 62 нг/мл. У 6 пациентов к концу наблюдения сохранялись признаки продолженного роста опухоли и метастазов в лимфоузлы шеи и средостение.

Таким образом, повышение ат-ТГ после первичной радиойодабляции не является неблагоприятным прогностическим фактором, тогда как подъем ат-ТГ в более поздние сроки с высокой степенью вероятности свидетельствует о рецидиве / продолженном росте опухоли, вероятность которого повышается прямо пропорционально периоду времени после РЙА (критерий Спирмена, $r = 0,74$; $p = 0,001$). Одна-

Таблица 3. Частота местного и регионарного рецидива у больных с исходно нормальным уровнем ат-ТГ и его повышением на фоне радиойодтерапии

| курс РИТ | Повышение ат-ТГ после | Число случаев продолженного роста, рецидива опухоли |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | месяцев после абляции (медиана) | |
| После 1-го курса РИТ | 3–16 мес (6 мес) | 1/13 (8%) |
| После 2-го курса РИТ | 8–15 мес (11,5 мес) | 3/6 (50%) |
| После 3–5-го курса РИТ | 12–58 мес (25 мес) | 6/7 (86%) |

Таблица 4. Динамика отдаленных метастазов в процессе лечения у больных с транзиторным и постоянным повышением антител к тиреоглобулину

| Клинический статус | Повышение ат-ТГ на фоне РИТ | |
|--------------------|-----------------------------|---------------------|
| | Транзиторное (n = 31) | Постоянное (n = 20) |
| Регресс | 8 | 13 |
| Стабилизация | 17 | 4 |
| Прогрессирование | 6 | 3 |

Таблица 5. Клиническая характеристика больных с отдаленными метастазами, низким уровнем сывороточного тиреоглобулина и высоким уровнем ат-ТГ

| № | Возраст/ пол | Период наблюдения, количество курсов РИТ | Динамика ТГ, нг/мл | Динамика ат-ТГ, МЕ/мл | Клинический статус |
|----|-----------------|---|-----------------------|--------------------------|---|
| 1 | 36/ж | 10 мес / 2 | 3,6 → 10,2 | 431 → 543 | Метастазы в легкие, л/у шеи |
| 2 | 29/ж | 15 мес / 3 | 0,6 → 0 | 498 → 962 | Метастазы в легкие, регресс* |
| 3 | 45/м | 6 мес / 2 | 4,1 → 0 | 204 → 105 | Метастазы в легкие |
| 4 | 27/м | 6 мес / 2 | 0 → 0,1 | 761 → 446 | Метастазы в легкие, регресс* |
| 5 | 32/ж | 107 мес / 11 | 5,8 → 0,3 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие, л/у шеи |
| 6 | 26/м | 20 мес / 3 | 0 → 1,0 | 2437 → 103 | Метастазы в легкие, регресс* |
| 7 | 24/м | 31 мес / 5 | 1,4 → 0,5 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие |
| 8 | 72/м | 32 мес / 5 | 0,8 → 0,1 | 1179 → 2163 | Метастазы в легкие, очаг паратрахеально |
| 9 | 53/ж | 88 мес / 10 | 0 → 0 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие |
| 10 | 52/м | 27 мес / 5 | 1,8 → 0 | 3001 → 832 | Метастазы в легкие, кости, л/у шеи |
| 11 | 62/ж | 8 мес / 2 | 0,4 → 0,5 | 442 → 634 | Метастазы в легкие |
| 12 | 32/м | 31 мес / 6 | 7,2 → 4,5 | 3001 → 610 | Метастазы в легкие |
| 13 | 38/ж | 87 мес / 12 | 0 → 7,6 | 3001 → 974 | Метастазы в легкие, регресс* |
| 14 | 15/ж | 12 мес / 3 | 0,4 → 0,8 | 2069 → 641 | Метастазы в легкие |
| 15 | 77/ж | 39 мес / 3 | 0,1 → 0,3 | 3001 → 2065 | Метастазы в легкие, л/у шеи |
| 16 | 16/м | 17 мес / 3 | 0,1 → 0,3 | 3001 → 7,6 | Метастазы в легкие (регресс*), л/у шеи |
| 17 | 57/ж | 16 мес / 3 | 0,9 → 0,3 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие |
| 18 | 66/ж | 35 мес / 7 | 0 → 0,1 | 1248 → 3001 | Метастазы в легкие |
| 19 | 57/м | 120 мес / 14 | 0 → 0,4 | 1500 → 1430 | Метастазы в легкие |
| 20 | 51/м | 18 мес / 3 | 0,1 → 0,5 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие |
| 21 | 56/ж | 30 мес / 6 | 1,1 → 3,2 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие |
| 22 | 58/ж | 4 мес / 2 | 0 → 0,2 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие |
| 23 | 71/м | 29 мес / 7 | 2,5 → 0 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие, |
| 24 | 44/ж | 87 мес / 10 | 6,1 → 0 | 3001 → 1374 | Метастазы в легкие, очаг паратрахеально |
| 25 | 54/ж | 62 мес / 14 | 0,3 → 2,1 | 342 → 92 | Метастазы в легкие, очаг паратрахеально |
| 26 | 59/ж | 34 мес / 8 | 3,6 → 0,2 | 283 → 109 | Метастазы в легкие |
| 27 | 68/ж | 38 мес / 3 | 1,9 → 0,3 | 14 → 234 | Метастазы в легкие, л/у шеи |
| 28 | 19/ж | 12 мес / 3 | 0,4 → 0,8 | 2069 → 641 | Метастазы в легкие |
| 29 | 33/ж | 100 мес / 14 | 27,1 → 0 | 515 → 3001 | Метастазы в легкие, регресс* |
| 30 | 53/ж | 14 мес / 3 | 0 → 2,7 | 588 → 129 | Метастазы в легкие, регресс* |
| 31 | 14/м | 36 мес / 10 | 1,3 → 0 | 256 → 1622 | Метастазы в легкие, л/у шеи |
| 32 | 33/ж | 96 мес / 11 | 4,7 → 0 | 3001 → 3001 | Метастазы в легкие, регресс* |

Примечание: * – регресс метастазов по данным рентгенографии органов грудной клетки и скинтиграфии всего тела. Компьютерная томография органов грудной клетки не проводилась. л/у – лимфатические узлы.

ко стоит отметить, что повышение ат-ТГ во всех случаях было транзиторным, в том числе при продолженном росте опухоли. В последнем случае концентрация сывороточного ТГ более точно отражала клинический статус заболевания на протяжении всего курса РЙТ.

У больных с отдаленными метастазами и нормальным уровнем ат-ТГ до РЙА отмечено его повышение у 51 человека в различные сроки после повторных сеансов РЙТ. У 31 пациента повышение было транзиторным (до 67–1049 МЕ/мл), у 13 из них уровень ат-ТГ то повышался, то снижался на протяжении периода наблюдения. У 20 человек повышение ат-ТГ носило стойкий характер до конца периода наблюдения (1–7 лет) в нашем исследовании.

Мы не получили зависимости сроков появления антител от клинического течения заболевания ($p = 0,56$, χ^2). Кроме того, при клинически определяемом регрессе метастазов достоверно чаще наблюдался длительно высокий уровень ат-ТГ, тогда как при прогрессировании и стабилизации метастазов мы наблюдали чаще лишь транзиторное повышение ат-ТГ ($p = 0,016$, χ^2). Возможно, это связано с тем, что в группе с транзиторным подъемом ат-ТГ было больше пациентов с метастазами в кости, что могло обусловить низкий процент регрессии метастазов (табл. 4).

Значение определения антител к тиреоглобулину у больных с низким уровнем тиреоглобулина

Из всей группы больных, проходивших РЙТ (не менее 2 курсов), отобрано 32 человека, у которых на протяжении периода наблюдения сохранялся повышенный уровень ат-ТГ при низкой концентрации ТГ.

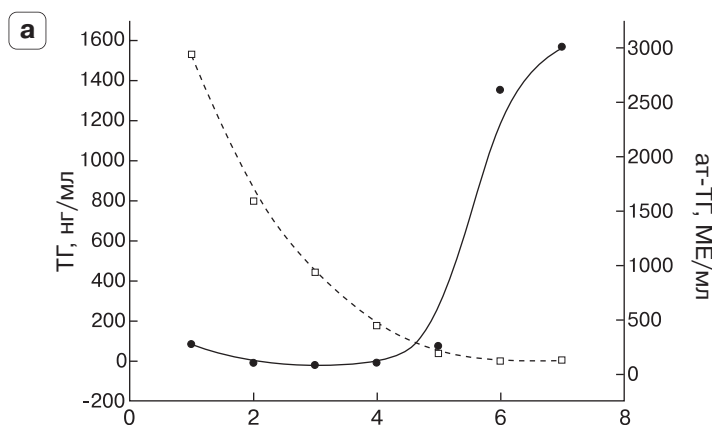
Как видно из представленных данных (табл. 5), у всех пациентов на момент определения низкого ТГ имелись метастазы в легкие, у 10 — в сочетании с поражением лимфоузлов и/или продолженным ростом опухоли на шее, что было подтверждено накоплением I^{131} и очагами в легких при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки.

Регресс метастазов в легкие, определяемый как отсутствие очагов при рентгенографии и сцинтиграфии с I^{131} к концу периода наблюдения, отмечен у 8 (25%) человек. Однако учитывая то, что данным пациентам не проводилась компьютерная томография легких, судить о полной регрессии не представляется возможным.

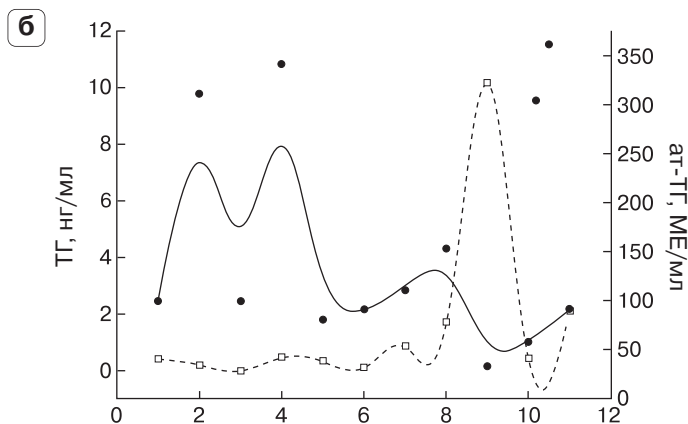
Ниже в качестве примера мы приводим несколько вариантов динамики ат-ТГ и ТГ у пациентов с отдаленными метастазами (рис. 2). Видно, что при высоком уровне ат-ТГ кривая ТГ имеет обратную зависимость (рис. 2, а–д). На фоне длительно существующего неопределяемого уровня ТГ могут определяться резкие подъемы ТГ (что более соответствует клиническому статусу) с последующим падением (рис. 2, е), ат-ТГ могут повторять кривую ТГ, но с опозданием на 3–6 мес (рис. 2, ж) или могут быть постоянно высокими одновременно с высоким ТГ.

Таким образом, низкий уровень ТГ при высокой концентрации ат-ТГ не может служить маркером ремиссии ДРЩЖ. Сохраняющийся высокий уровень ат-ТГ может служить косвенным свидетельством наличия отдаленных или регионарных метастазов. В случае низкого уровня ТГ именно ат-ТГ могут служить единственным индикатором персистенции/прогрессирования заболевания.

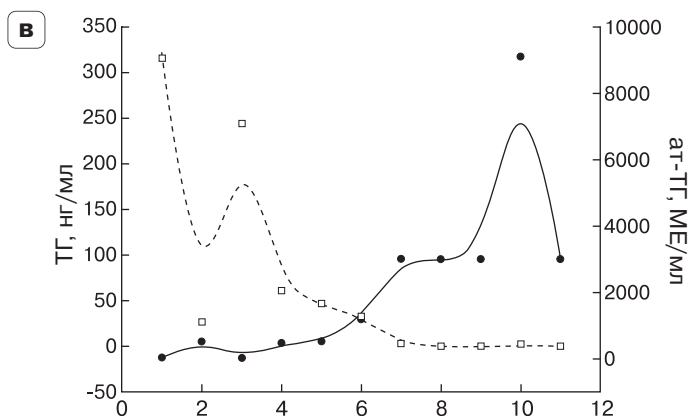
Рис. 2. Динамика ТГ (пунктирная линия) и ат-ТГ (сплошная линия) у больных с отдаленными метастазами. По оси абсцисс отмечены поступления пациентов, по оси ординат — концентрации ат-ТГ в МЕ/мл (справа) и ТГ в нг/мл (слева).



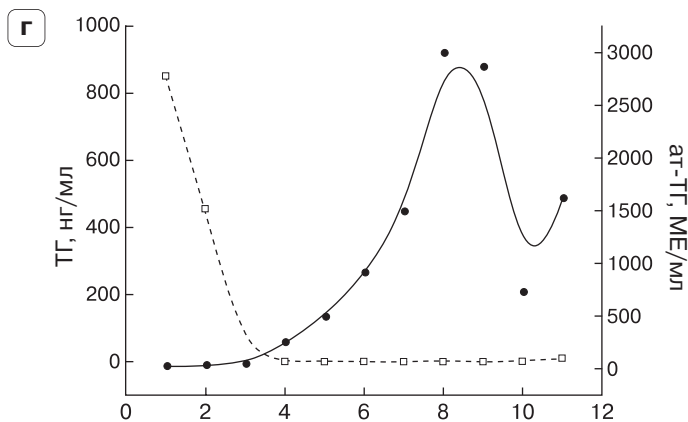
а) Больная С., 24 г., поступила на РЙТ через 5 мес после тиреоидэктомии. При УЗИ — увеличение паратрахеальных лимфоузлов, при сцинтиграфии всего тела после введения I^{131} 70 мкКи — накопление в ложе ЩЖ, паравазальных лимфоузлах шеи, верхнем средостении и легких (ТГ — 1530 нг/мл, ат-ТГ — 271 МЕ/мл). На протяжении 7 курсов РЙТ сохраняется накопление в легких, при УЗИ шеи — метастазы в регионарные лимфоузлы. Тем не менее уровень ТГ снижается до 0, а ат-ТГ нарастают до 3000 МЕ/мл.



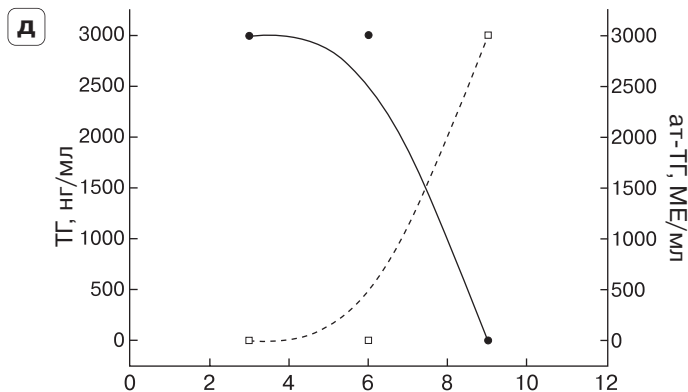
б) Больная Г., 54 г., поступила на РИТ через 8 мес после тиреоидэктомии. При УЗИ – увеличение лимфоузлов шеи, при рентгенографии – метастазы в легкие (ТГ – 0,3 нг/мл, ат-ТГ – 98 МЕ/мл). На протяжении 11 курсов РИТ сохранение метастазов в лимфоузлы шеи, прогрессирование метастазов в легкие при рентгенографии, накопление I^{131} в легких. Уровень ат-ТГ повышается до 342 МЕ/мл, затем снижается до нормы и вновь повышается до 92 МЕ/мл. Концентрация ТГ сохраняется низкой (0–1,7 нг/мл), повышаясь однократно до 10 нг/мл при снижении ат-ТГ до нормы.



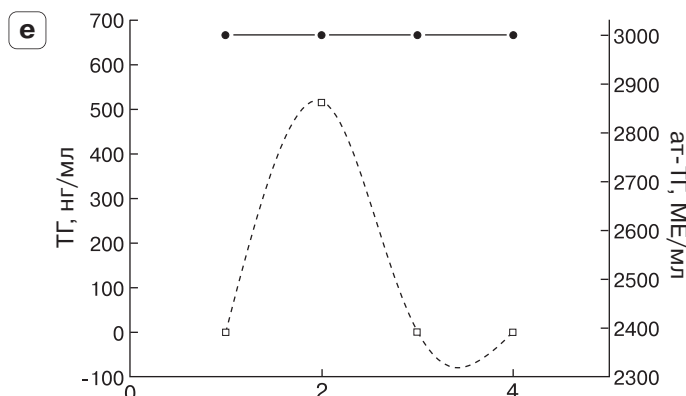
в) Больная К., 33 г., поступила на РИТ через 2 мес после тиреоидэктомии. При рентгенографии – метастазы в легкие, при скintiграфии – накопление только на шее. ТГ – 316 нг/мл, ат-ТГ – 35 МЕ/мл. Ко 2-му курсу РИТ появляется накопление в легких, которое сохраняется до 11-го курса РИТ. С 10-го курса метастазы не определяются рентгенологически (КТ не проводили). При УЗИ – увеличение паравазальных лимфоузлов (ТГ – 1530 нг/мл, ат-ТГ – 271 МЕ/мл). Уровень ТГ снижается до 0 к 9-му курсу РИТ, а ат-ТГ постепенно нарастают более 3000 МЕ/мл.



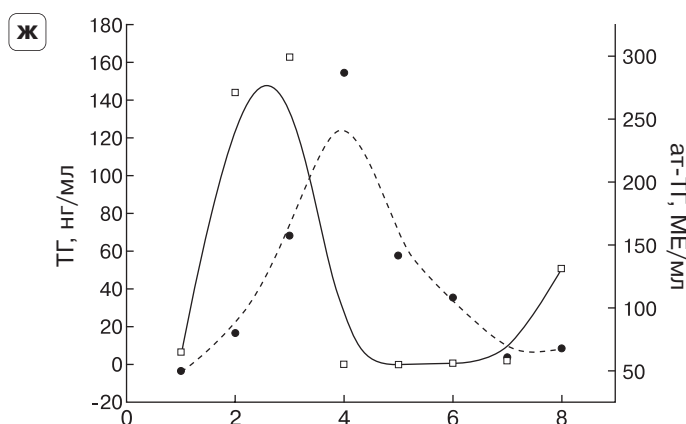
г) Больной Ш., 14 л., поступил на РИТ через 1 мес после тиреоидэктомии. При скintiграфии после введения 60 мкКи I^{131} – накопление в ложе ЩЖ и легких (ТГ – 854 нг/мл, ат-ТГ – 20 МЕ/мл). Накопление в легких сохраняется до 10-го курса РИТ, с 9-го курса РИТ метастазы в лимфоузлы шеи (ТГ снижается до 0 с 5-го курса РИТ, ат-ТГ нарастают более 3000 МЕ/мл). К 11-му курсу накопления в легких нет, но сохраняются метастазы в лимфоузлы шеи (ТГ – 9,6 нг/мл, ат-ТГ – 1622 МЕ/мл).



д) Больная С., 75 л., поступила на РИТ через 3 мес после тиреоидэктомии. При УЗИ – метастазы в лимфоузлы шеи, при рентгенографии – метастазы в легкие, накопление I^{131} в ложе ЩЖ и легких (ТГ – 0,2 нг/мл, ат-ТГ – более 3000 МЕ/мл). К 3-му курсу РИТ клиническая картина идентичная, но ат-ТГ снижаются до 2,2 МЕ/мл, а ТГ соответственно повышается до 3000 нг/мл.



е) У больного П., 51 г., на протяжении 3 курсов РИТ I^{131} -накапливающие метастазы в легкие. Уровень ат-ТГ постоянно высокий (более 3000 МЕ/мл). Концентрация ТГ повышается однократно с 0,1 до 516 нг/мл и вновь снижается до 0,5 нг/мл к очередному курсу РИТ.



ж) У больной З., 19 л., после РИТ накопление в ложе ШЖ и легких (ТГ — 6,7 нг/мл, ат-ТГ — 20 МЕ/мл). Накопление в легких сохраняется до 8-го курса РИТ. Концентрация ТГ повышается до 144 нг/мл ко 2-му курсу, держится до 3-го и далее падает до нуля (4–7-й курсы РИТ). Уровень ат-ТГ начинает нарастать ко 2-му курсу, достигая максимума (287 МЕ/мл) к 4-му курсу, и далее постепенно снижается, но не достигает до нормы (ат-ТГ — 68 МЕ/мл).

Заключение

В нашем исследовании, проведенном на 345 пациентах, было показано, что почти у половины (43%) больных ДРЩЖ повышается уровень ат-ТГ (у 20,6% до РИА, у 22,3% после РИА) и чаще носит транзиторный характер. При сопоставлении результатов серийного определения ат-ТГ с данными УЗИ, рентгенографии, скинтиграфии с I^{131} и концентрацией сывороточного ТГ обнаружено, что в случае отсутствия отдаленных метастазов повышенный уровень ат-ТГ довольно четко отражает наличие остаточной тиреоидной ткани на шее. При низкой концентрации ТГ повышенный уровень ат-ТГ является более чувствительным маркером тиреоидного остатка, продолженного роста опухоли, регионарного метастазирования, чем уровень ТГ. При отсутствии тиреоидной ткани ат-ТГ постепенно снижаются в среднем через 8,9 мес после РИА.

Обнаружено также, что у пациентов с исходно нормальным уровнем ат-ТГ его повышение в процессе РИТ или после ее завершения может указывать на рецидив / продолженный рост опухоли. Выявлено, что вероятность рецидива при подъеме ат-ТГ зависит от времени, прошедшего после РИА. Повышение ат-ТГ сразу после РИА отражает лишь реакцию на выброс ТГ при разрушении послеоперационного

тиреоидного остатка. Подъем ат-ТГ в более поздний период (после 3–5 курсов РИТ / 12–59 мес) с большей вероятностью указывает на рецидив опухоли. И чем больше период времени после РИА, тем выше вероятность рецидива заболевания. Однако стоит отметить, что даже в случае продолженного роста повышение ат-ТГ часто было транзиторным, что необходимо учитывать при наблюдении за такими пациентами.

У больных с отдаленными метастазами достоверно чаще наблюдалась персистенция повышенного уровня ат-ТГ (67 против 31%, $p = 0,004$, точный критерий Фишера). Однако не выявлено зависимости снижения концентрации ат-ТГ от клинического статуса больных. У 64% пациентов с нормализацией ат-ТГ сохранялись метастазы в легкие и кости, и наоборот, в 67% случаев регресса отдаленных метастазов концентрация ат-ТГ была постоянно высокой или даже нарастала. Таким образом, в случае отдаленных метастазов ат-ТГ не могут служить маркером течения заболевания, но их необходимо определять для того, чтобы понимать, насколько истинно значение одновременно определяемого ТГ. И в тех случаях, когда концентрация ТГ низкая, а ат-ТГ постоянно высокие, именно ат-ТГ становятся индикатором персистенции заболевания.

Список литературы

1. Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3615-3627.
2. Kumar A, Shah DH, Shrihari U et al. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1994;4:199-202.
3. Pacini F, Mariotti S, Formica N et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumor outcome. *Acta Endocrinol.* 1988;119:373-380.
4. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1121-1127.
5. Chung JK, Park YJ, Kim TY et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:215-221.
6. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787-803.
7. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:57-67.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167-1214.
9. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem.* 1996;42:164-173.
10. Rosario PW, Maia FF, Fagundes TA et al. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:487-492.
11. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:468-472.
12. Gao Y, Yuan Z, Yu Y, Lu H. Mutual interference between serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody in an automated chemiluminescent immunoassay. *Clin Biochem.* 2007;40:735-738.
13. Spencer CA, 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;90:5566-5575.
14. Haapala AM, Soppi E, Morsky P et al. Thyroid antibodies in association with thyroid malignancy II: qualitative properties of thyroglobulin antibodies. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55:317-322.
15. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1283-1291.
16. Okosieme OE, Evans C, Moss L et al. Thyroglobulin antibodies in serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and thyroglobulin recovery. *Clin Chem.* 2005;51:729-734.
17. Cubero JM, Rodriguez-Espinosa J, Gelpi C et al. Thyroglobulin autoantibody levels below the cut-off for positivity can interfere with thyroglobulin measurement. *Thyroid.* 2003;13:659-661.
18. Weightman DR, Mallick UK, Fenwick JD, Perros P. Discordant serum thyroglobulin results generated by two classes of assay in patients with thyroid carcinoma: correlation with clinical outcome after 3 years of follow-up. *Cancer.* 2003;98:41-47.
19. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med.* 2003;139:346-351.
20. Kucuk ON, Aras G, Kulak HA, Ibis E. Clinical importance of antithyroglobulin auto-antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: comparison with 99mTc-MIBI scans. *Nucl Med Commun.* 2006;27:873-876.
21. Thomas D, Liakos V, Vassiliou E et al. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:173-180.
22. Kim WG, Yoon JH, Kim WB et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4683-4689.