Дифференцированный рак щитовидной железы, выявленный во время беременности. Опыт ведения

Ильин А.А.¹, Румянцев П.О.², Дербуггов Д.Н.¹, Семин Д.Ю.¹, Северская Н.В.¹, Исаев П.А.¹, Васильков С.В.¹, Медведев В.С.¹, Полькин В.В.¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский радиологический центр”, Обнинск

² ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является вторым по частоте встречаемости злокачественным новообразованием, выявляемым во время беременности. Обнаружение РЩЖ у беременных вызывает много вопросов у эндокринологов, онкологов и акушеров-гинекологов по тактике ведения этих пациентов. В настоящей статье проанализированы результаты лечения 15 женщин с дифференцированным РЩЖ, выявленным во время беременности. Наш опыт ведения этих больных свидетельствует, что тактика с отсрочкой хирургического вмешательства после родоразрешения, при отсутствии признаков прогрессирования местнораспространенного опухолевого процесса, не приводит к ухудшению ближайших и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, беременность, хирургическое лечение.

Well-differentiated thyroid cancer disclosed during pregnancy. Management experience

Ilyin A.A.¹, Rumiantsev P.O.², Derbugov D.N.¹, Semin D.Yu.¹, Severskaya N.V.¹, Isaev P.A.¹, Vasilkov S.V.¹, Medvedev V.S.¹, Polkin V.V.¹

¹ Tsyb Medical Radiological Research Centre, National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Thyroid cancer have the second place as malignancy detectable during pregnancy. Disclose of thyroid cancer during pregnancy raises many questions among endocrinologists, oncologists and obstetricians. Our aim was to analyze the results of delayed treatment in 15 women with differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. Our experience shows that in absence of progression of locally advanced differentiated thyroid cancer during pregnancy the observation tactics with deferred surgical treatment after delivery is reasonable, which is not worsening early and late results of delayed treatment.

Key words: well-differentiated thyroid cancer, pregnancy, surgical treatment.

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является вторым по частоте встречаемости злокачественным новообразованием, выявляемым во время беременности. Заболеваемость РЩЖ во время беременности составляет 3,6–14,4 на 100 тыс. беременных женщин. Как правило, речь идет о папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) [1]. Во время беременности повышается секреция β-хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ), близкого по химической структуре

к тиреотропному гормону (ТТГ). Связываясь (слабая связь) с рецепторами ТТГ, он способен оказывать стимулирующее воздействие на тиреоциты. Пик секреции β-ХГЧ возникает на 8–12-й неделе гестации и затем снижается. Это объясняет физиологическое снижение уровня ТТГ по механизму отрицательной связи в первом триместре беременности. Во время беременности высока секреция эстрогенов, которая приводит к повышению секреции печенью тироксин-связывающего глобулина (ТСГ). В свою очередь ТСГ связывает свободно циркулирующие

тиреоидные гормоны, снижая уровень свободных (биодоступных) фракций последних. Дополнительное снижение уровней свободных тиреоидных гормонов происходит вследствие их преципитации плацентарной дейодиназой. В результате для поддержания во время беременности физиологических уровней тиреоидных гормонов их продукция щитовидной железой (ЩЖ) должна увеличиться примерно на 50%. Это приводит к значительному функциональному напряжению ЩЖ, повышая потребность в йоде, и увеличению объема ЩЖ на 10–20%. Увеличение почечного клиренса матери и обеспечение функции ЩЖ плода также повышают потребность в йоде. Щитовидная железа плода формируется к 12-й неделе гестации и начинает полноценно функционировать с 18-й недели [2].

В мире нет единой точки зрения относительно влияния беременности на клиническое течение РЩЖ и, следовательно, общепринятой тактики ведения беременных при выявлении злокачественной опухоли или подозрении на ее наличие [3–6]. В данной работе нами проанализирован собственный опыт наблюдений РЩЖ, диагностированного или заподозренного во время беременности.

Описание серии клинических случаев

С сентября 2000 г. по январь 2016 г. в клинике наблюдались 22 женщины по поводу РЩЖ, выявленного во время беременности. Срок беременности на момент первичного обращения колебался от 3 до 32 нед. У 20 пациенток по данным цитологического исследования был установлен диагноз ПРЩЖ, у одной – фолликулярная опухоль ЩЖ (РЩЖ?) и в одном случае – рецидив медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). В 6 случаях по решению самих пациенток беременность была прервана на ранних сроках (до 8 нед), в трех – по настоянию женщин, еще в трех – по рекомендации врача в связи с распространенными формами ПРЩЖ и рецидива МРЩЖ (кальцитонин крови более 1000 пг/л).

Пятнадцать женщин приняли решение сохранить беременность (14 – ПРЩЖ, 1 – фолликулярная опухоль, РЩЖ?). Возраст па-

циентов колебался от 25 до 36 лет (медиана $29 \pm 4,5$ года), срок беременности – от 3 до 32 нед ($16,5 \pm 8,8$ нед). Размер первичной опухоли по данным УЗИ в этой группе варьировал от 7 до 25 мм (медиана $15 \pm 5,9$ мм). Увеличение и изменение структуры паратрахеальных лимфатических узлов выявлены в 10 случаях, поражение параюгулярных лимфатических узлов – в 4 наблюдениях. Нарушения функции ЩЖ на момент выявления опухоли ни у кого обнаружено не было (ТТГ 0,6–2,1 мМЕ/л). В последующем у 4 больных с распространенными формами РЩЖ на протяжении всей беременности проводилась супрессивная гормональная терапия левотироксином – ТТГ $\leq 0,1$ мМЕ/л. В 14 случаях беременность, протекавшая физиологически, закончилась родами. В одном (тиреоидные гормоны женщина не принимала – отказ) на сроке 16 нед гестации произошла внутриутробная гибель плода, беременность была прервана по медицинским показаниям. В остальных 14 случаях осуществлялось динамическое наблюдение за пациентками и отсроченное хирургическое лечение после родоразрешения и завершения грудного вскармливания.

Результаты ведения

За время беременности ни в одном из наблюдений клинически и по данным УЗИ не было отмечено отрицательной динамики в виде роста первичной опухоли и/или прогрессирования метастазов.

У одной пациентки операция произведена через 1 мес после прерывания беременности (внутриутробная гибель плода в 16 нед). 14 женщинам хирургическое лечение было выполнено через 1–12 мес ($3,6 \pm 3,1$ мес) после родов. Во всех случаях была выполнена тиреоидэктомия с лимфодиссекцией VI уровня. У четырех больных дополнительно произведено удаление лимфатических узлов шеи уровня II–IV.

По данным гистологического исследования ПРЩЖ диагностирован у 14 больных. В двух случаях обнаружены неблагоприятные гистопатологические варианты: в одном случае установлен диффузно-склеротический вариант ПРЩЖ и еще в одном – в опухоли отмечено наличие очагов из высоких

клеток. В трех наблюдениях опухоль прорастала капсулу ЩЖ и врастала в жировую клетчатку и мышцы. У одной больной диагностирован фолликулярный РЩЖ с минимальной инвазией. Патоморфологическая стадия соответствовала pT1 в 11 наблюдениях, pT2 – в двух и pT3 – в трех. Метастазы в лимфатические узлы шеи выявлены у 11 больных (N1a – 7 наблюдений, N1b – 4). Отдаленные метастазы ни у кого выявлены не были. Семи больным на втором этапе проведена послеоперационная радиойодоблация (70–100 мКи). В дальнейшем за больными осуществлялось динамическое наблюдение (от 2 до 194 мес, в среднем $51 \pm 41,9$ мес), проводилась супрессивная (ТТГ $\leq 0,1$ МЕ/л) терапия левотироксином.

Ни в одном из наблюдений не было выявлено рецидива и/или прогрессирования опухоли. Это позволило отложить вопрос о лечении на период после родоразрешения и завершения грудного вскармливания.

Обсуждение

Подобной тактики ведения РЩЖ на фоне беременности придерживаются многие другие исследователи, анализировавшие результаты на собственном опыте [3–5, 7].

Период грудного вскармливания также находится “под подозрением” о негативном влиянии последнего на развитие и клиническое течение РЩЖ. Между тем, анализируя собственный опыт и литературные источники, мы не нашли подтверждения этому подозрению. В недавно опубликованном французскими коллегами клинко-эпидемиологическом исследовании EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) анализировались факторы, повлиявшие на развитие 508 случаев дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), выявленных у 345 157 женщин. Период наблюдения составил в среднем 11 лет. В результатах было показано, что кормление грудью и/или беременность не оказали влияния *per se* на риск развития ДРЩЖ. Авторы рекомендуют с повышенной настороженностью в отношении риска развития ДРЩЖ наблюдать женщин с анамнезом бесплодия (HR = 1,70; 95% ДИ 1,12–2,60), беременности менее 5 лет назад в анамнезе против более ранней (более 5 лет назад)

(HR 3,87; 95% ДИ 1,43–10,46), а также при ранней (постхирургической) менопаузе в сравнении с физиологически состоявшейся (HR 2,16; 95% ДИ 1,41–3,31) [8].

В исследовании Y. Сао и соавт. (2015) на основании проведенных исследований высказано предположение даже о протективном влиянии периода грудного вскармливания на риск развития РЩЖ [9].

Единственный наблюдавшийся нами случай рецидива МРЩЖ, обнаруженный во время беременности и направленный на хирургическое лечение с прерыванием последней, не позволяет нам на собственном опыте обсуждать оптимальную тактику ведения в подобных случаях. По данным других исследователей, беременность может не оказывать негативного влияния, равно как и ухудшать прогноз клинического течения МРЩЖ [10, 11]. Женщинам с установленным носительством мутации RET/MTC, детерминирующей развитие МРЩЖ в самостоятельном варианте или в составе синдрома МЭН2, следует быть осторожными при планировании беременности. Необходимо исключить наличие феохромоцитомы (КТ, УЗИ, уровень метанефрина и норметанефрина в моче), гиперпаратиреоза (уровень кальция и паратгормона), а также провести УЗИ шеи и определить уровень базального и стимулированного кальцитонина (на 3-й минуте после в/в введения глюконата кальция) [12].

Ряд исследователей утверждают, что клиническое течение ДРЩЖ в период беременности может отличаться высокой агрессивностью опухолевого процесса [6, 13]. Имеется сообщение, что во время беременности может прогрессировать папиллярная микрокарцинома, клиническое течение которой традиционно отличается латентностью [14].

Хирургическое лечение РЩЖ во время беременности подавляющим большинством клиницистов в мире рассматривается лишь в случаях доказанного прогрессирования опухолевого процесса, так или иначе угрожающего жизни матери и/или ребенка. В целях минимизации риска для здоровья матери и плода для проведения оперативного вмешательства следует выбирать

Результаты обследования и динамического наблюдения

№ п/п	Возраст на момент выявления, лет	Срок беременности, нед	Супрессивная гормональная терапия	Срок проведения хирургического лечения (после родов), мес	Гистологическое заключение	Размер первичной опухоли, мм	Стадия опухоли Т N	Радиойод-абляция	Длительность наблюдения после операции, мес	Рецидив/прогрессирование опухоли
1	25	3	нет	Внутриутробная гибель плода в 16 нед. Операция через 1 мес	Диффузный склерозирующий вариант ПРЩЖ	17	1 1в	да	8	нет
2	36	14	нет	2	ПРЩЖ сосочкового строения	16	1 0	нет	7	нет
3	27	13	нет	3	ПРЩЖ солидно-фолликулярного и сосочкового строения	15	1м 0	нет	30	нет
4	25	12	нет	12	ПРЩЖ сосочкового строения, прорастает в жировую клетчатку	25	3 1а	да	56	нет
5	25	7	нет	2	ПРЩЖ сосочкового строения	7	1 1б	да	36	нет
6	25	26	нет	2	ПРЩЖ сосочкового и тубулярно-фолликулярного строения с очагами из высоких клеток	10	3 1б	да	26	нет
7	32	30	нет	2	ПРЩЖ сосочкового строения	15	1м 1а	да	11	нет
8	37	24	да	1	ПРЩЖ сосочкового и фолликулярного строения, прорастание в жировую клетчатку	7	3 1а	да	16	нет
9	28	24	да	1	ПРЩЖ сосочкового и фолликулярного строения	19	1 1б	да	194	нет
10	35	16	нет	2	ПРЩЖ сосочкового строения	6	1 1а	нет	14	нет
11	35	12	нет	2	ПРЩЖ сосочкового строения	10	1 1а	нет	85	нет
12	28	6	нет	6	ПРЩЖ сосочкового и фолликулярного строения	12	1 0	нет	64	нет
13	29	12	да	2	ПРЩЖ	15	1 1а	нет	3	нет
14	30	16	нет	6	ФРЩЖ с минимальной инвазией	25	2 0	нет	92	нет
15	34	32	нет	7	ПРЩЖ	16	1 1а	нет	2	нет

второй триместр (до 22-й недели) беременности [15]. В случае отсутствия явной прогрессии со стороны первичной опухоли и ее метастазов рекомендуется динамическое наблюдение на фоне назначения супрессивной терапии левотироксином (целевой уровень ТТГ < 0,1 МЕ/л). В случае подозрения на МРЩЖ следует мониторить уровень кальцитонина, а в случае ДРЩЖ – уровень тиреоглобулина крови. Уровень ТТГ необходимо проверять каждые 4 нед до 20-й недели и далее на 26-й и 32-й неделях гестации [2].

Заключение

Наш собственный опыт и анализ литературы показывают, что при отсутствии признаков прогрессирования местнораспространенного ДРЩЖ во время беременности оправдана наблюдательная тактика с отсрочкой хирургического лечения после родоразрешения, которая не ухудшает ближайшие и отдаленные результаты отсроченного лечения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Подготовка материала статьи проходила при поддержке МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск, Россия, без участия третьих лиц и в отсутствие дополнительного финансирования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Персональные медицинские данные в настоящей статье опубликованы с письменного согласия пациентов.

Список литературы

- Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1128-1135. doi: 10.1067/S0002-9378(03)00537-4.
- Rosene-Montella K. *Medical management of the pregnant patient. A clinician's handbook*. New York: Springer; 2015. doi: 10.1007/978-1-4614-1244-1.
- Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 1999;140(5):404-406. doi: 10.1530/eje.0.1400404.
- Cabezón CA, Carrizo LC, Costanzo PR. Evolution of differentiated thyroid cancer during pregnancy in a community University Hospital in Buenos Aires, Argentina. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):307-311. doi: 10.1590/S0004-27302013000400005.
- Budak A, Gulhan I, Aldemir OS, et al. Lack of influence of pregnancy on the prognosis of survivors of thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6941-6943. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.11.6941.
- Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):659-666. doi: 10.1530/EJE-13-0903.
- Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(10):1179-1185. doi: 10.1089/thy.2010.0081.
- Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1218-1227. doi: 10.1002/ijc.29067.
- Cao Y, Wang Z, Gu J, et al. Reproductive factors but not hormonal factors associated with thyroid cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:103515. doi: 10.1155/2015/103515.
- Walshe P, Seaberg RM, Yehuda M, Freeman J. Management of medullary carcinoma of the thyroid during pregnancy in a patient with an intron substitution. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37(2):E39-41.
- Sarathi V, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma in a pregnant multiple endocrine neoplasia-2A patient. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(8):533-535. doi: 10.3109/09513590.2010.507285.
- Muzannara MA, Tawfeeq N, Nasir M, et al. Vaginal delivery in a patient with pheochromocytoma, medullary thyroid cancer, and primary hyperparathyroidism (multiple endocrine neoplasia type 2A, Sipple's syndrome). *Saudi J Anaesth*. 2014;8(3):437-439. doi: 10.4103/1658-354X.136652.
- Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(1):145-151. doi: 10.1530/EJE-09-0761.
- Shindo H, Amino N, Ito Y, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. *Thyroid*. 2014;24(5):840-844. doi: 10.1089/thy.2013.0527.
- Duntas LH. Clinical comments related to medullary thyroid cancer diagnosis and management. *Thyroid Res*. 2013;6 Suppl 1:S6. doi: 10.1186/1756-6614-6-S1-S6.

Ильин Алексей Амурович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Румянцев Павел Олегович – д.м.н., заместитель директора по инновационному развитию, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Дербугов Дмитрий Николаевич – врач-онколог, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Семин Дмитрий Юрьевич – д.м.н., врач-онколог, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Северская Наталья Викторовна – к.м.н., заведующая отделением “ИнВитро” радионуклидной диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Исаев Павел Анатольевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Васильков Сергей Валерьевич – научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Медведев Виктор Степанович – д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Полькин Вячеслав Викторович – к.м.н., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Румянцев Павел Олегович – pavelrum@gmail.com