

Злокачественное новообразование щитовидной железы с высокой функциональной активностью на фоне болезни Грейвса (клиническое наблюдение и обзор литературы)

А.А. Куприн¹, В.Ю. Малога², И.В. Македонская¹, А.А. Мельникова¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129327 Москва, ул. Ленская, 15;

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Контакты: Александр Александрович Куприн kuprinlexandr@icloud.com

Согласно рекомендациям Американской тиреологической ассоциации (2015), нет необходимости в морфологической верификации гиперфункционирующих узлов щитовидной железы (ЩЖ), так как последние редко оказываются злокачественными. Данные указания базируются на многочисленных исследованиях, доказывающих редкость сочетания функциональной автономии и рака ЩЖ, а при выявлении подобной казуистики — неагрессивное течение злокачественного процесса.

Редкость выявления функциональной автономии злокачественного новообразования можно объяснить несколькими фундаментальными особенностями патогенеза немедулярных карцином ЩЖ. Согласно одной из гипотез канцерогенеза при дедифференцировке тироцитов клетка утрачивает способность синтезировать сначала натрий-йодный симпортер, а позже и рецепторы к тиреотропному гормону, что снижает уровень гормонпродукции в клетках опухоли. Кроме того, при гипертиреозе снижается уровень тиреотропного гормона, который вызывает гипертрофию, гиперплазию тироцитов и оказывает антиапоптозный эффект. Данное протективное свойство используется на практике при проведении супрессивной терапии в послеоперационном периоде, что снижает частоту прогрессирования, рецидивов и смертность от рака ЩЖ. Приведенные выше обстоятельства доказывают редкость описанного ниже клинического наблюдения, заслуживающего дополнительного внимания и последующего обсуждения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, гипертиреоз, болезнь Грейвса, функциональная автономия щитовидной железы

Для цитирования: Куприн А.А., Малога В.Ю., Македонская И.В., Мельникова А.А. Злокачественное новообразование щитовидной железы с высокой функциональной активностью на фоне болезни Грейвса (клиническое наблюдение и обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(4):62–73.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-62-73

Graves' disease with hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma. Case report and literature review

A.A. Kuprin¹, V.Y. Malyuga², I.V. Makedonskaya¹, A.A. Melnikova¹

¹A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 15 Lenskaya St., Moscow 129327, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 129226, 16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

According to the American Thyroid Association's 2015 guidelines: "Since hyperfunctioning nodules rarely harbor malignancy, if one is found that corresponds to the nodule in question, no cytologic evaluation is necessary". These findings are based on numerous studies proving the rareness of the combination of functional autonomy and thyroid cancer, and when such casuistry is detected, the non-aggressive course of the malignant process is observed.

Rare revealing of malignant nodules functional autonomy can be attributed to several fundamental bases of non-medullary thyroid carcinoma pathogenesis. According to one of the hypotheses of carcinogenesis, dedifferentiation of thyrocytes occurs initially with the loss of the possibility of the sodium-iodine symporter synthesis, and later of the thyroid-stimulating hormone receptor synthesis by the cell, which reduces the hormone production by tumor cells. In addition, hyperthyroidism has a protective feature. It reduces the level of thyroid-stimulating hormone (which causes hypertrophy, hyperplasia of thyrocytes and has an antiapoptotic effect). This protective function is used in practice for suppressive therapy in the postoperative period, which reduces the progression, recurrence and mortality from thyroid cancer. The above circumstances prove the rareness of the clinical observation described below, which deserves additional attention and subsequent discussion.

Key words: thyroid cancer, hyperthyroidism, Graves' disease, functional autonomy of thyroid gland

For citation: Kuprin A.A., Malyuga V.Y., Makedonskaya I.V., Melnikova A.A. Graves' disease with hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma. Case report and literature review. Opuholi golovy i shai = Head and Neck Tumors 2019;9(4):62–73. (In Russ.).

Введение

Once is an accident, twice is a coincidence, three times is a habit.

Ian Fleming

Результаты эпидемиологических исследований за последние три десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) во всем мире. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, «Наблюдение, эпидемиология и исходы»), организованной Национальным институтом рака США (National Cancer Institute), в 1992 г. в США заболеваемость РЩЖ составила 5,8 случая на 100 тыс. человек в год, тогда как в 2015 г. этот показатель достиг 14,8 случая [1]. Согласно данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в онкологии¹ распространенность злокачественных образований щитовидной железы (ЩЖ) в нашей стране также ежегодно растет: в 2006 г. распространенность РЩЖ составила 66,3 случая на 100 тыс. человек, а в 2016 г. достигла 105,8 случая [2].

Связан ли этот феномен с фактическим ростом заболеваемости или отражает улучшение современных диагностических методов и увеличение числа обследуемых? Этот вопрос остается спорным, однако все больше фактов свидетельствует о последнем [3, 4]. Косвенно справедливость этого предположения доказывает тот факт, что, несмотря на рост заболеваемости, летальность от РЩЖ на протяжении практически 30 лет сохраняется на одном уровне (по данным программы SEER, 0,5 случая на 100 тыс. человек в год) [1]. По этой причине многие исследователи делают вывод о необоснованно частом использовании ультразвукового исследования (УЗИ), тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), что увеличивает количество напрасных оперативных вмешательств на ЩЖ [4].

Согласно рекомендациям авторитетной Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association), отсутствует необходимость в морфологической верификации гиперфункционирующих узлов ЩЖ, так как последние редко бывают злокачественными. Кроме того, ТАБ не считается обязательной процедурой даже при обнаружении «холодных» узлов на фоне гипертиреоза, поскольку вероятность того, что они окажутся злокачественными, также крайне мала [5–7].

Данные рекомендации базируются на многочисленных исследованиях, доказывающих редкость сочетания функциональной автономии (ФА) ЩЖ и РЩЖ, а при выявлении подобной казуистики – неагрессивность течения злокачественного процесса. Этим и мо-

тивируется отсутствие необходимости в морфологической верификации гиперфункционирующих узлов [8–12]. К примеру, М. F. Erdoğan и соавт. провели ТАБ 343 узлов с ФА. По результатам цитологического исследования были определены показания к оперативному вмешательству у 11 пациентов, однако при гистологическом исследовании РЩЖ был выявлен только в 1 (0,3 %) случае [13]. По данным обзора, выполненного S. Mirfakhraee и соавт., в мировой научной литературе описаны лишь 77 клинических случаев «горячих» карцином ЩЖ [14].

Нечастое выявление ФА злокачественного новообразования можно объяснить несколькими фундаментальными особенностями патогенеза немедулярных карцином ЩЖ. Согласно одной из гипотез канцерогенеза при дедифференцировке тиреоцитов клетка утрачивает способность к синтезу сначала натрий-йодного симпортера (sodium-iodide symporter), а позже и рецепторов к тиреотропному гормону (ТТГ), что снижает уровень продукции гормонов клетками опухоли. Теория «раковых стволовых клеток» гласит, что злокачественные образования формируются из ранних тиреобластов и протиреоцитов, которые также обладают слабой способностью к синтезу натрий-йодного симпортера и рецепторов к ТТГ, а следовательно, проявляют низкую функциональную активность. Так, в клетках анапластического рака не выявляются одновременно обе эти структуры, а гормональная активность вовсе отсутствует [15].

Другой убедительной причиной считать, что гипертиреоз действует на тиреоциты как некий протективный фактор, является снижение уровня ТТГ, так как последний вызывает гипертрофию и гиперплазию тиреоцитов и оказывает антиапоптозный эффект [15–18]. Высокий уровень ТТГ ассоциируется с высоким риском малигнизации, а также более высокой вероятностью выявления заболевания на поздних стадиях [5]. В исследовании E. Fiore и соавт. установлено, что уровень ТТГ был статистически значимо выше у пациентов с РЩЖ. У больных с более высоким уровнем ТТГ чаще наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса. ФА, напротив, чаще выявляли в доброкачественных образованиях, и авторы сделали вывод об антиканцерогенности «горячих» узлов и гипертиреоза в целом. Данное свойство используется на практике при проведении супрессивной терапии в послеоперационном периоде (дифференцированные формы РЩЖ сохраняют чувствительность к ТТГ), что снижает частоту прогрессирования, рецидивов РЩЖ и смертность от него [17].

Приведенные выше обстоятельства доказывают редкость описанного ниже клинического наблюдения, заслуживающего дополнительного внимания

¹Входит в состав Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

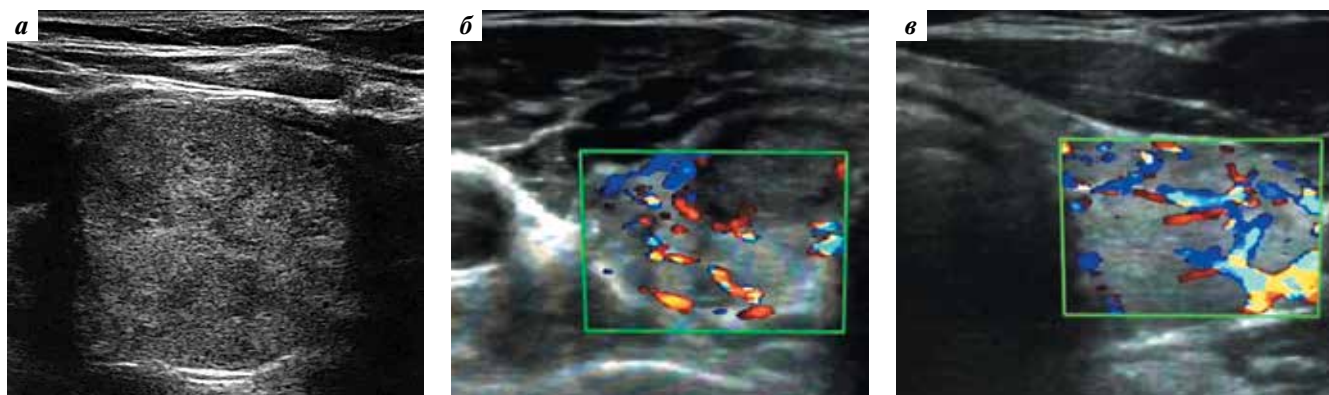


Рис. 1. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: а – узловое образование правой доли; б – картина на уровне средней трети правой доли (верхушка узла). Гиперваскуляризация паренхимы железы и низкая васкуляризация узлового образования; в – картина на уровне средней трети левой доли. Гиперваскуляризация всей паренхимы доли

Fig. 1. Thyroid gland ultrasound: а – palpable abnormality in the right lobe; б – middle third of the right lobe (nodule top). Hypervascularity of the gland parenchyma and low nodule vascularization; в – middle third of the left lobe. Hypervascularity of the entire lobar parenchyma

и последующего обсуждения. Глубокое понимание механизмов патогенеза карцином в конкретном клиническом случае, а также при разных формах тиреотоксикоза (наличие мутации гена рецептора к ТТГ (thyroid stimulating hormone receptor gene, *TSHR*) при ФА или присутствие антител к рецепторам к ТТГ при болезни Грейвса (БГ)) важно и, вероятно, способно внести ясность в представления о канцерогенезе немедулярных опухолей ЩЖ в целом.

Клиническое наблюдение

Пациент 20 лет был направлен эндокринологом районной поликлиники в клиничко-диагностическое отделение Городской клинической больницы им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы для выполнения ТАБ узлового образования ЩЖ.

Из анамнеза известно, что больной за 2 мес до обращения заметил плотное объемное образование на передней поверхности шеи, дискомфорт при глотании. Хронические заболевания, отягощенную наследственность отрицает.

При осмотре установлено, что пациент нормостенического телосложения (масса тела 88 кг, рост 182 см, индекс массы тела 26,6 кг/м²). Патологических изменений органов и систем при осмотре не выявлено. При разгибании шеи четко контурируется объемное образование в проекции правой доли ЩЖ. При пальпации в области нижнего полюса правой доли определяется узел плотной консистенции, овоидной формы, размерами 3,0 × 2,5 × 2,0 см, подвижный, смещаемый при глотании. Акты глотания и дыхания не нарушены. Признаков орбитопатии не обнаружено.

Результаты УЗИ ЩЖ: всю нижнюю половину правой доли с переходом на перешеек занимает солидное узловое образование неоднородной эхогенности размерами 29 × 20 мм

с ровным тонким гипоэхогенным ободком по периферии, местами неоднородной структуры, с мелкими единичными кальцинатами и незначительной периферической васкуляризацией, уровень 5 по Thyroid Imaging, Reporting and Data System (2017). Других узловых образований в ЩЖ не выявлено. Общий объем ЩЖ – 21 см³. Контур железы ровный, четкий, эхогенность ткани средняя. Паренхима зернистая, диффузно неоднородная. При цветовом доплеровском картировании установлено, что кровоток значительно усилен в обеих долях. При исследовании клетчатки центральной и боковых зон шеи увеличенных лимфатических узлов, изменения их структуры не обнаружено (рис. 1).

Амбулаторно выполнена ТАБ узла правой доли ЩЖ (рис. 2).

В ходе обследования и подготовки к операции у пациента выявлен тиреотоксикоз. Уровень ТТГ – 0,003 мМЕ/л (0,4–4,0 мМЕ/л)¹, свободного трийодтиронина (Т₃) – 6,3 нмоль/л (2,6–5,7 нмоль/л), свободного тироксина (Т₄) – 19,95 нмоль/л (9,00–19,05 нмоль/л). При активном расспросе выяснилось, что в течение полугода больной страдал от повышенной потливости, раздражительности, депрессии, по поводу которой периодически принимал антидепрессанты. Изменений массы тела, тахикардии и других соматических проявлений гипертиреоза не выявлено.

Выполнено радиоизотопное исследование ЩЖ (рис. 3).

После достижения эутиреоидного состояния (на фоне приема тирозола в дозе 30 мг/сут) пациент госпитализирован в хирургическое отделение Городской клинической больницы им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы с диагнозом «токсическая аденома правой доли ЩЖ, медикаментозный эутиреоз» для проведения планового оперативного вмешательства.

¹Здесь и далее в скобках указан диапазон нормальных значений.

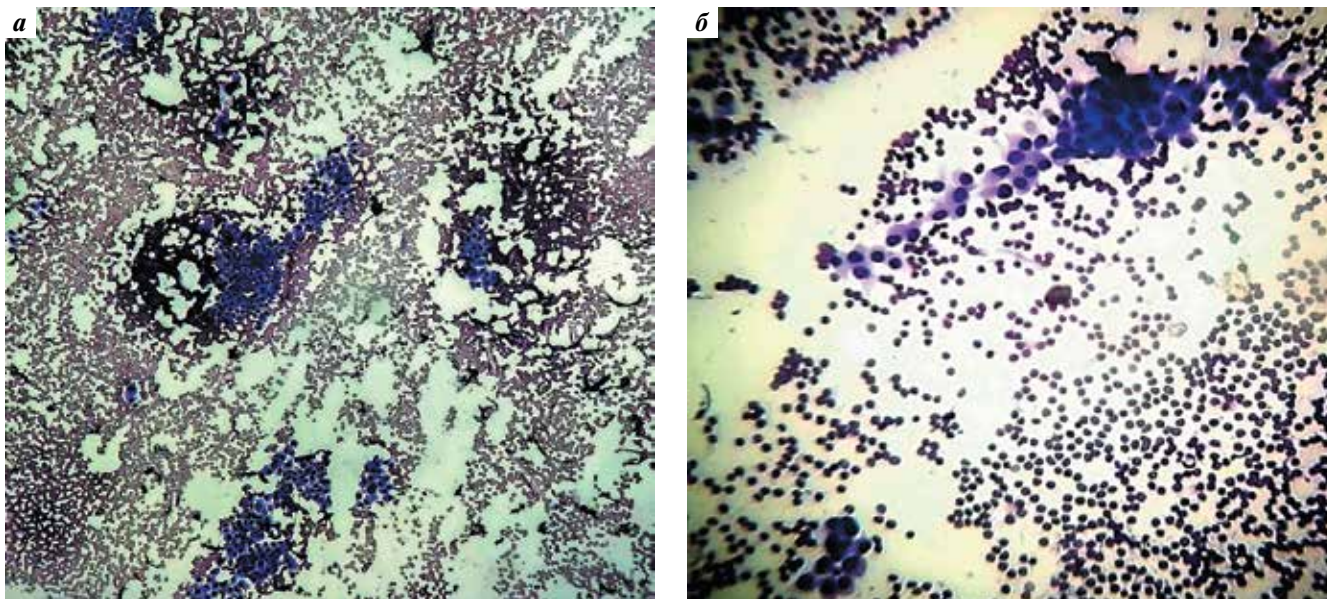


Рис. 2. Цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигльной аспирационной биопсии узла правой доли щитовидной железы. Повышенная клеточность мазка. Фолликулоподобные скопления клеток фолликулярного эпителия с явлениями пролиферации, нерезко выраженного полиморфизма без четких признаков злокачественности. Наличие оксифильной цитоплазмы в части клеток. Цитологическая картина соответствует категории IV по Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (2017) (фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию). Окраска эозином желтоватым и азуром II. $\times 10$ (a) и $\times 40$ (б)

Fig. 2. Fine-needle aspiration cytology of the nodule of the right thyroid lobe. Increased smear cellularity. Follicular cells forming follicle-like clusters with proliferation, mild polymorphism without clear signs of malignancy. Some cells having oxyphilic cytoplasm. Cytological picture corresponds to category IV according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (2017) (follicular neoplasia or suspicious for follicular neoplasia). Eosin Y and azure II stain. $\times 10$ (a) and $\times 40$ (б)

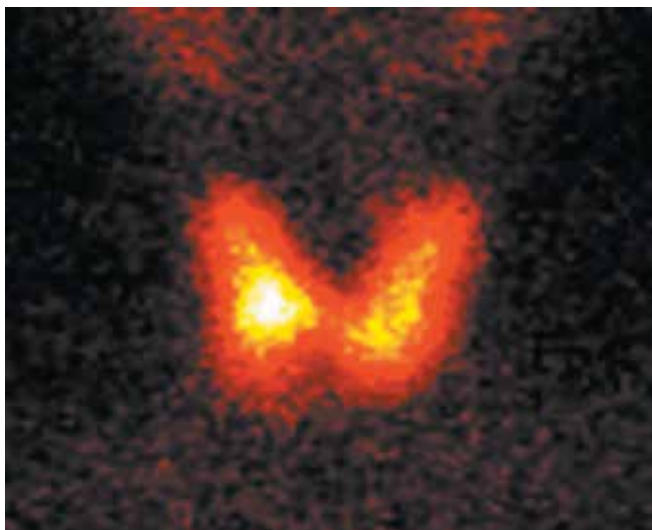


Рис. 3. Сцинтиграфия щитовидной железы (100 МБк, ^{99m}Tc -пертехнетат, эффективная доза 1,3 мЗв). В нижней половине правой доли визуализирована зона повышенного накопления радиофармпрепарата («горячий» узел) размерами 26 \times 25 мм. Включение радиофармпрепарата: правая доля — 67 %, левая — 33 %. Несмотря на активный захват препарата узловым образованием правой доли, признаков супрессии паренхимы железы не наблюдается

Fig. 3. Thyroid scintigraphy (100 MBq, ^{99m}Tc pertechnetate, effective dose 1.3 mSv). The lower half of the right lobe has 26 \times 25 mm zone of increased radiopharmaceutical accumulation ("hot" node). Radiopharmaceutical inclusion: right lobe — 67 %, left lobe — 33 %. Although nodular formation of the right lobe actively captures the drug, there are no signs of the parenchyma suppression

В ходе операции установлено, что узел занимает практически всю нижнюю половину правой доли с переходом на перешеек. Макроскопических признаков инвазии в окружающие ткани не обнаружено. Новообразование округлой формы с выраженной белесой плотной капсулой и мелкозернистой рыхлой тканью серого цвета на разрезе (структура ткани по типу «манной каши»). Остальная ткань ЩЖ полнокровная, тучная, без увеличения общего объема. При срочном гистологическом исследовании выявлены признаки злокачественного новообразования ЩЖ, вероятно папиллярной карциномы. Выполнена тиреоидэктомия. При ревизии обнаружены плотноэластичные лимфатические узлы размером 3–5 мм в правой паратрахеальной и претрахеальной зонах. Операция дополнена центральной лимфодиссекцией (рис. 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 2-е сутки после операции выполнено УЗИ гортани, признаков параза не выявлено. Гипокальциемия отсутствовала: уровень кальция в крови на 2-е сутки составил 2,45 ммоль/л, на 3-и — 2,23 ммоль/л (2,15–2,55 ммоль/л). На 3-и сутки пациент выписан под наблюдение врачей поликлиники с назначением супрессивной дозы L-тироксина.

В связи с выявлением гистологических признаков базедозификации паренхимы ЩЖ на 7-е сутки после операции определен уровень антител к рецепторам к ТТГ, который составил 2,73 МЕ/л ($< 1,5$ МЕ/л).

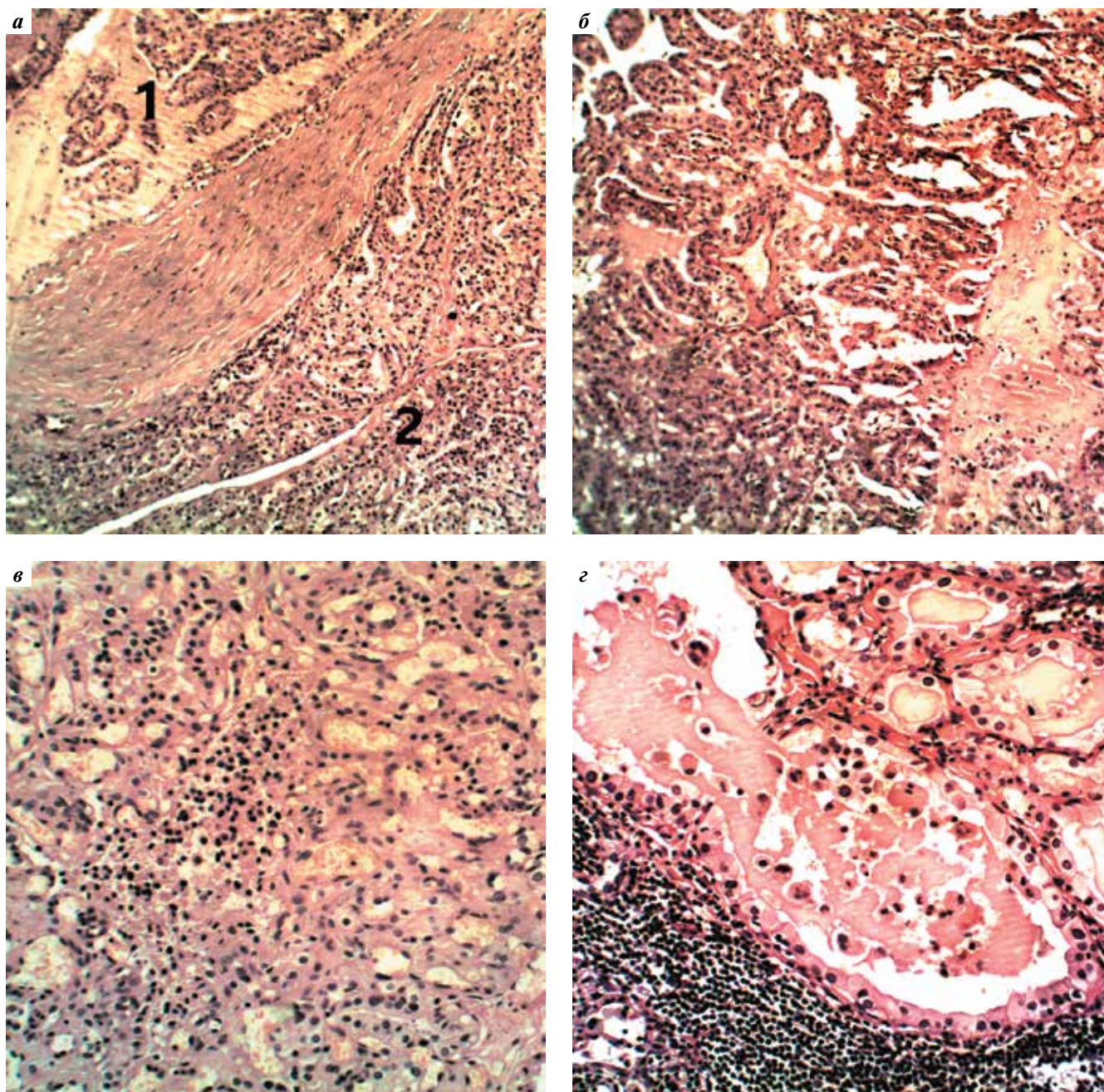


Рис. 4. Гистологическое исследование удаленного материала: а – инкапсулированный папиллярный рак щитовидной железы (1) на фоне базедофикации остальной паренхимы железы (2); б – сосочковая структура папиллярного рака (типичный вариант); в – признаки базедофикации паренхимы левой доли железы (гиперплазия эпителия, гиперваскуляризация, очаговая лимфоцитарная инфильтрация); д – в 14 удаленных лимфатических узлах выявлены метастазы папиллярного рака (фолликулярный вариант). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 10$ (а, б) и $\times 20$ (в, з)

Fig. 4. Histological study of the resected tissue: а – encapsulated papillary thyroid carcinoma (1) with signs of diffuse goiter of the remaining parenchyma (2); б – papillary structure of papillary cancer (typical type); в – signs of diffuse goiter of the left lobe parenchyma (epithelial hyperplasia, hypervascularity, focal lymphocytic infiltration); з – papillary cancer metastases (follicular type) detected in 14 distant lymph nodes. Hematoxylin and eosin stain. $\times 10$ (а, б) and $\times 20$ (в, з)

Окончательный диагноз сформулирован следующим образом: БГ, папиллярный РЩЖ T2N1aM0 (по классификации Американского объединенного онкологического комитета (American Joint Committee on Cancer) 7-го пересмотра) с признаками ФА.

Обсуждение

Комбинация гипертиреоидных заболеваний и РЩЖ длительное время считалась казуистикой. Более того, внимание врача в подобных ситуациях, как правило, привлекает тиреотоксикоз, имеющий яркие клинические

проявления, при этом ослабевает онкологическая настороженность, что увеличивает сроки консервативного лечения и приводит к поздней диагностике карциномы [19].

По мере накопления данных представления о распространенности и агрессивности злокачественных новообразований при гипертиреозе стали меняться [8, 20, 21]. Так, в метаанализе К. Pazaitou-Panayiotou и соавт. опубликованы сведения о том, что частота карцином при гипертиреозе значительно варьирует по данным разных авторов – от 1,6 до 21,1 %. Авторы метаанализа объясняют такой разброс значений главным образом неодинаковой заболеваемостью РЩЖ при различных видах гипертиреоза, а также влиянием степени йододефицита и состояния радиационного фона конкретной географической зоны [8]. С целью получения объективных статистических данных и детального изучения проблемы предложено разделить пациентов на группы в зависимости от причины гипертиреоза [8, 11, 19, 20].

1. Злокачественные новообразования и многоузловой токсический зоб (МТЗ):
 - а) микрокарцинома на фоне МТЗ;
 - б) нефункционирующее злокачественное новообразование («холодный» узел) на фоне МТЗ;
 - в) автономно функционирующее злокачественное новообразование («горячий» узел) на фоне МТЗ.
2. Злокачественное новообразование и БГ:
 - а) микрокарцинома на фоне БГ;
 - б) нефункционирующее злокачественное новообразование («холодный» узел) на фоне БГ;
 - в) функционирующее злокачественное новообразование («горячий» узел) на фоне БГ;
3. Диффузный фолликулярный вариант папиллярного РЩЖ с гипертиреозом [11, 22].
4. Быстро растущее злокачественное образование с деструкцией тиреоидной ткани [11].

Микрокарциномы и МТЗ. На текущий момент клиническое значение микрокарцином ЩЖ и необходимость их хирургического лечения остаются предметом постоянных дискуссий [4, 23, 24]. Выявление статистически значимых различий (или их отсутствие) в распространенности микрокарцином при эутиреоидных и гипертиреоидных состояниях может быть важно для понимания роли гормонального фона в развитии и дальнейшем течении таких форм РЩЖ.

Однако существует ряд причин, затрудняющих проведение метаанализа данных в этой области. Во-первых, отметим обилие терминов в анализируемых публикациях. Наряду с термином «микрокарцинома» при разных методах диагностики и разном клиническом течении заболевания часто встречаются термины «инциденталомы», «окультный рак», «латентный рак», «скрытый рак», а ряд исследователей, отступая от классификации Всемирной организации здравоохранения, квалифицирует как микрокарциномы опухоли размером <1,5 см

[4]. Другими объективными причинами, осложняющими метаанализ, можно считать различия в распространенности микрокарцином в отдельных географических зонах (под влиянием йододефицита, радиационного фона) и различия в методах изучения гистологических препаратов (количество выявленных микрокарцином зависит от количества и толщины срезов биоптата) [23, 24]. К примеру, распространенность микрокарцином в общей популяции варьирует, по разным данным, в широких пределах – от 1,0 до 42,8 %, в среднем составляя 30,0 %, что отражает отсутствие четкого определения этого понятия [4, 21, 23].

По нашему мнению, наибольший интерес представляет исследование, выполненное североамериканскими авторами, которые изучили распространенность инциденталом при эутиреоидных и гипертиреоидных заболеваниях ЩЖ (средний размер узлового образования 1 см). В работе проанализированы данные 1523 пациентов после тиреоидэктомии и сделан вывод о том, что инциденталомный рак выявляется несколько чаще при МТЗ (18,3 %), чем при многоузловом нетоксическом зобе (МНЗ) (17,5 %). Однако статистически значимые различия между группами не выявлены [25].

Функциональная автономия злокачественного новообразования. В мировой литературе описание злокачественных образований ЩЖ с ФА в основном представлено немногочисленными клиническими наблюдениями. Мы обнаружили 5 подобных публикаций, при анализе которых выделили общие для всех случаев особенности: молодой возраст пациентов (11–36 лет), длительное консервативное лечение тиреотоксикоза (1,5–3 года) и прогрессирующее течение рака (стадия Т2, метастатическое поражение лимфатических узлов) [9, 12, 14, 26, 27].

Проведены лишь единичные исследования данной проблемы с четкими критериями отбора пациентов, при этом статистические данные в них разнятся. Так, наши соотечественники исследовали гистологические препараты у 807 пациентов и выявили малигнизацию узлов в 6,7 % случаев. В контрольной группе из 1468 прооперированных пациентов с МНЗ карциномы были обнаружены в 5,6 % случаях. Однако непосредственно в «горячем» узле злокачественное новообразование находилось только у 2 больных. Стадия Т3 чаще развивалась при гипертиреоидных состояниях, чем при эутиреоидных, что, предположительно, связано с более поздней диагностикой карцином на фоне клинической картины тиреотоксикоза [19]. В другой работе при сравнении групп пациентов с МНЗ ($n = 170$) и МТЗ ($n = 124$) установлено, что при МНЗ чаще, чем при МТЗ, встречался РЩЖ (у 11 и 9 % пациентов соответственно), наблюдались мультифокальность (22 и 18 %) и инвазия в сосуды и капсулу (56 и 18 % случаев соответственно), а также при МНЗ был большим размер узла (при МТЗ

чаще диагностировались микрокарциномы). Рецидивы заболевания и летальные исходы у пациентов с МТЗ не зарегистрированы [28]. Однако выявить статистически значимые различия в этих исследованиях авторам не удалось.

К сожалению, в большинстве публикаций не учитывается, что при МТЗ малигнизация может выявляться как в «горячем», так и в «холодном» узле, а микрокарциномы, инциденталомы и медуллярные формы РЩЖ не рассматриваются отдельно.

Наиболее репрезентативным исследованием на эту тему можно считать метаанализ, проведенный S. Mirfakhraee и соавт. и включивший данные 1124 пациентов с единичным «горячим» узлом ЩЖ. По результатам анализа, распространенность злокачественных новообразований ЩЖ с ФА составила 3,1 % (варьировала, по разным данным, от 0 до 12,5 %) [14]. Распространенность же РЩЖ в общей популяции незначительно больше, чем при ФА ЩЖ, и составляет в среднем 4 % среди пациентов с узловыми образованиями ЩЖ (по разным данным, от 3 до 17 %) [5, 8, 14, 18–20, 29].

Таким образом, малигнизация активно функционирующих узлов ЩЖ не является казуистикой, а данные научной литературы об этом феномене разнятся, что требует дальнейших когортных исследований.

Злокачественное новообразование и БГ. Длительное время бытовало мнение, что БГ является некоей «страховкой от РЩЖ», а наличие у одного пациента обоих этих заболеваний одновременно практически невозможно [21]. Согласно данным Американской тиреоидологической ассоциации злокачественные новообразования при БГ встречаются крайне редко (0–2 % случаев) и чаще представляют собой микрокарциномы с минимальной инвазией [6, 7]. В противоположность этому в метаанализе J. U. Staniforth и соавт. показано, что данная цифра занижена как минимум в 2 раза [21]. В других обзорах литературы распространенность комбинации этих заболеваний варьирует в широких пределах – от 0 до 15 % [8, 20, 30].

Кроме того, интерес к проблеме может усиливаться в связи со следующими обстоятельствами. Во-первых, БГ – наиболее частая причина гипертиреоза (в отдельных регионах ее частота может достигать 90 %) [21, 31]. Во-вторых, в большинстве развитых стран хирургическое лечение РЩЖ отошло на второй план, уступив место радиойодтерапии [6, 7, 32], однако отмечены случаи прогрессирования РЩЖ (инвазивного роста, метастазирования и выявления анапластического рака) после данного лечения [33–35]. Третье и, пожалуй, наиболее интересное обстоятельство – выявление влияния тиреоидстимулирующих антител (ТСА) на развитие и течение РЩЖ на фоне БГ [8, 20].

Микрокарциномы и БГ. По данным научной литературы, РЩЖ при БГ в 29–88 % случаях представлен микрокарциномами [19, 20, 23, 25, 30, 36]. Клиническое

значение микрокарцином при БГ также остается неопределенным, и составить четкое представление о нем нельзя по вышеперечисленным причинам (из-за многообразия терминов, различий в методах выявления на дооперационном и послеоперационном этапах, неодинаковой географической распространенности). Однако кроме самого гипертиреоза интригу в исследовании вносит специфический патогенез БГ и наличие ТСА, которые гипотетически могут стимулировать рост тиреоцитов, а следовательно, и повышать агрессивность злокачественного новообразования.

Распространенность микрокарцином при БГ варьирует от 0 до 9,8 % [19, 20, 23, 25, 30, 36], тогда как в общей популяции микрокарциномы выявляются значительно чаще – в 1,0–42,8 % случаев (в среднем в 30 %) [4, 21, 23]. В работе J. J. Smith и соавт. статистически подтверждена редкость инциденталомного рака (средний размер узла 1 см) при БГ (6,1 %) по сравнению с МТЗ (18,3 %) и МНЗ (17,5 %) [25]. Другие исследователи при сравнении агрессивности микрокарцином на фоне БГ и на фоне эутиреоидных заболеваний отметили, что для микрокарцином на фоне БГ характерны крайняя редкость метастатического поражения, длительность течения заболевания и высокая частота благоприятных исходов хирургического лечения [8, 21].

Таким образом, можно отметить, что микрокарциномы при БГ встречаются реже, нежели при других заболеваниях ЩЖ, а течение этих форм РЩЖ более благоприятное.

Узловые образования при БГ. По данным обзоров литературы, узловые образования в ЩЖ чаще встречаются на фоне БГ [8, 18–20, 37]. В общей популяции узлы ЩЖ выявляются при пальпации в среднем у 5 %, а при использовании УЗИ диагностируются в 20–76 % случаях. При БГ узловые образования в ЩЖ пальпируются у 10–29 % пациентов, а при рутинном применении УЗИ верифицируются в 34–83 % случаев [5, 8, 14, 18–20, 29, 37].

Малигнизация узловых образований при БГ наблюдается чаще по сравнению с другими узловыми патологиями ЩЖ [8, 18–20, 37]. В среднем узлы в ЩЖ могут оказаться злокачественными у 4 % населения (по разным данным, от 3 до 17 %) [5, 8, 14, 18, 20, 29]. Согласно метаанализу, проведенному A. Belfiore и соавт., частота малигнизации узлов при БГ в среднем составляет 16,9 % (по разным данным, от 2,3 до 45,8 %) [20].

Подтверждают это и исследования, основанные на анализе результатов лечения большой выборки пациентов. По данным одной из таких работ, узлы в ЩЖ при БГ обнаружены с помощью УЗИ у 177 (34 %) пациентов (средний размер узла составил 27 мм). В последующем у 23 (13 %) из них был обнаружен РЩЖ [18]. J. U. Staniforth и соавт. провели анализ результатов оперативного лечения 441 пациента с узловыми

образованиями при БГ (узлы верифицированы при УЗИ) и в 23 % случаев выявили озлокачествление новообразований [21]. В другом исследовании из 446 пациентов с БГ злокачественные новообразования диагностированы у 15,9 % (средний размер узла 17 мм) [19].

Особенности течения РЩЖ при БГ. По мнению большинства авторов, главная задача заключается в определении влияния аутоиммунных процессов на развитие и течение злокачественных новообразований при БГ [11, 18, 20, 38]. Как упоминалось ранее, дифференцированные формы РЩЖ сохраняют возможность экспрессии *TSHR*, а стимуляция рецепторов ТСА, в свою очередь, может привести к быстрому и агрессивному росту опухоли [8, 18, 20, 21, 39]. Кроме того, антитела усиливают пролиферацию клеток непрямым путем, повышая в тиреоцитах экспрессию гена инсулинового рецептора, стимулируя ангиогенез посредством продукции фактора роста эндотелия сосудов и рецепторов к нему [8, 15, 21].

Однако единого мнения по данному вопросу не существует [8, 11, 18, 20, 36, 38, 39], что может быть обусловлено малым размером выборок пациентов, включением в исследование микрокарцином, неодинаковым генетическим фоном популяции, отсутствием учета степени йододефицита и радиационного фона конкретного региона [8, 20]. А. Belfiore и соавт. попытались учесть ряд этих факторов и выявили статистически значимые различия при сравнении агрессивности течения злокачественных новообразований при БГ и других форм РЩЖ. Они отметили более частое отдаленное метастазирование, инвазивный рост, мультифокальность и более высокую частоту неблагоприятных исходов лечения (рецидивов и летальных исходов) на фоне БГ [20]. А.А. Там и соавт. тоже сообщили, что на фоне БГ и при меньшем размере узла отдаленные метастазы возникали статистически значимо чаще, чем на фоне эутиреоидных заболеваний [18]. Другие исследователи установили более частое поражение регионарных лимфатических узлов при РЩЖ на фоне БГ, чем на фоне эутиреоидных патологий. Данный факт авторы связывают с длительным консервативным лечением тиреотоксикоза [19].

Проиллюстрировать данные особенности можно с помощью следующих клинических наблюдений. G.A. Cross и соавт. описали случай смерти пациентки 29 лет с БГ и папиллярной карциномой с множественным метастатическим поражением. При генетическом исследовании клеток опухоли авторам удалось выявить одновременно мутации в генах *RAS* и *TSHR* [39]. R.N. Bitton и соавт. представили клиническое наблюдение БГ у 28-летней пациентки с диффузным замещением ЩЖ папиллярной карциномой и множественным поражением лимфатических узлов шеи [22]. В обоих случаях выявлен высокий титр ТСА.

Возможные генетические и биохимические аспекты функциональной автономии РЩЖ. Рецептор к ТТГ кодируется геном *TSHR*, находящимся на хромосоме 14q31, и относится к классу рецепторов, связанных с G-белком. При воздействии лиганда (ТТГ, ТСА) происходит диссоциация G-белка с образованием 2 субъединиц – $G\alpha$ и $G\beta\gamma$. Передача сигнала внутрь тиреоцита осуществляется в основном за счет субъединицы $G\alpha$, а также через вторичную аденилатциклязную сигнальную систему (путь протеинкиназы типа А), в меньшей степени задействуется вторичный сигнальный путь протеинкиназы типа С (для активизации последней требуется больший уровень ТТГ) [15, 16, 40–43].

Таким образом, активирующая мутация гена *TSHR* проявляется постоянной стимуляцией пути протеинкиназы типа А и увеличением концентрации циклического аденозинмонофосфата в цитозоле клетки, что неизбежно приводит к гиперплазии, гипертрофии тиреоцитов и антиапоптозному эффекту [15, 16, 18]. Логичным продолжением этого становится возникновение новообразований ЩЖ на фоне подобной мутации. Действительно, в зонах с йододефицитом частота мутации *TSHR* в доброкачественных опухолях может достигать 90 % [15, 16, 39, 41, 44]. Однако наличие активирующей мутации при РЩЖ считается редким явлением (в литературе описано не более 20 подобных случаев) [15, 41, 44–50].

Редкость выявления мутации *TSHR* при злокачественных новообразованиях ЩЖ можно объяснить тем, что главную роль в патогенезе РЩЖ играют не системы протеинкиназ типа А и С, а нарушение регуляции сигнальных путей митогеноактивируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K/Akt) [3, 15]. Поскольку рецептор к ТТГ не оказывает прямого стимулирующего влияния на эти пути, сочетание ФА и РЩЖ считается явлением нечастым.

По мере развития генетики и биохимии стали появляться данные о наличии связей между различными вторичными внутриклеточными сигнальными системами. За последние 20 лет были открыты перекрестные сигнальные механизмы (cross-signaling mechanisms) между системами протеинкиназы типа А, MAPK, PI3K/Akt и другими вторичными посредниками. Так, $G\beta\gamma$ -субъединица G-белка оказывает прямое стимулирующее воздействие на PI3K-путь [15]. «Перекрест» MAPK и пути протеинкиназы типа А происходит также через $G\beta\gamma$ -субъединицу рецептора и протеинкиназу АП (последний фермент объединяется с киназным доменом RET-рецептора) [15, 39, 40]. Присутствие в тиреоците перекрестного сигнального механизма может объяснить активацию через мутантный *TSHR* основных путей осуществления митогенного эффекта и последующей малигнизации [39]. Поэтому в настоящее время

ген *TSHR* стали относить к генам-модификаторам, индикаторам «пограничности» опухоли [3].

Возможные механизмы инициации аутоиммунного процесса. Фундаментальный вопрос в контексте данного клинического наблюдения — вопрос о возможной взаимосвязи патогенеза БГ и РЩЖ: развилось ли злокачественное образование независимо или РЩЖ появился как вторичное заболевание на фоне уже существующей БГ? Предположение о вторичном развитии БГ косвенно подтверждают следующие клинические особенности случая: короткий анамнез и невыраженность симптоматики тиреотоксикоза, первоначальное выявление объемного образования правой доли ЩЖ, множественное метастатическое поражение лимфатических узлов центральной клетчатки шеи в условиях гипертиреоза (что указывает на длительность течения папиллярного рака ЩЖ), единичный узел в ЩЖ.

Изучение этиологии БГ началось в 1956 г. с открытия LATS-фактора (long-acting thyroid stimulator). Впоследствии на мембране тиреоцита были обнаружены рецепторы к ТТГ [42]. В начале 90-х годов XX в. при подробном изучении гена, кодирующего рецептор, удалось выявить множество точечных мутаций, с которыми стали связывать возникновение БГ. Исследователи выявили мутантный *TSHR* при семейной форме БГ и у пациентов с выраженной орбитопатией. Так, мутантные гены рецептора D36N, P52T стали генами-кандидатами. Однако при сравнении распространенности мутаций среди здоровых людей и пациентов с БГ не было выявлено каких-либо различий. Это послужило поводом к исключению мутантного гена *TSHR* из списка возможных причин БГ [16, 51]. На основании этого большинство авторов считают, что первичный дефект при БГ кроется именно в механизмах регуляции иммунной системы, а не в особенностях аутоантигенов, против которых направлена иммунная система человека [31].

В последнее время в связи с рутинным применением генетических исследований и накоплением новых данных, полученных на животных моделях, исследователи вновь заговорили о первичных изменениях в самой ЩЖ как о пусковом механизме БГ [43, 51]. В 3 недавних метаанализах определен однонуклеотидный полиморфизм гена *TSHR* (точечные мутации гена в интроне 1 — rs179247, rs12101255), который имеет сильную корреляцию с БГ [51]. Таким образом, в представленном клиническом наблюдении можно предположить наличие в клетках новообразования активизирующей мутации *TSHR*, которая нарушила периферическую иммунологическую толерантность организма, привела к появлению антител к рецепторам к ТТГ и перекрестной реакции со здоровой тканью ЩЖ.

В другом обзоре продемонстрирована возможность экспрессии aberrантного главного комплекса гистосовместимости II (major histocompatibility complex) на мембране тиреоцита и выполнения им функции

антигенпредставляющей клетки [43]. Эти данные также можно экстраполировать на наше клиническое наблюдение. В злокачественной опухоли происходит неконтролируемое деление клеток и их инвазия в окружающую ткань, что становится источником огромного количества биологического материала (ДНК, белков, в том числе и рецепторов к ТТГ). При таком процессе и наличии антигенпредставляющих свойств у «здоровых» тиреоцитов может происходить запуск каскада аутоиммунных процессов.

Возраст как фактор риска. Преобладание молодых людей среди пациентов с ФА злокачественного новообразования ЩЖ также заслуживает внимания. По данным ряда авторов, возраст таких больных не достигает и 30 лет [17, 45]. В обзоре литературы, выполненном S. Mirfakhraee и соавт., показано, что больные с «горячими» злокачественными узлами ЩЖ моложе ($47,0 \pm 19,8$ года), чем больные с «горячими» доброкачественными узлами ($57,6$ года) [14]. Сочетание РЩЖ и БГ с молодым возрастом — предиктор раннего появления отдаленных метастазов [18, 30, 37].

Отдельного рассмотрения достойно исследование польских коллег, которое посвящено анализу распространенности РЩЖ среди детей с «горячими» узлами, проживающих в йододефицитном регионе. Установлено, что частота малигнизации узлов с ФА у этих пациентов достигает 29 %. Кроме того, при выполнении радиоизотопного сканирования в 45 % случаях помимо функционирующего узла отмечено активное накопление радиофармпрепарата в ткани ЩЖ, окружающей узел (как и в нашем клиническом наблюдении, супрессия отсутствовала). У 57 % пациентов с экстранодулярным накоплением препарата диагностированы злокачественные новообразования ЩЖ. Авторы сделали вывод о том, что при лечении проживающих в йододефицитных регионах детей с ФА узлов ЩЖ необходимо отдавать предпочтение хирургическому методу [52].

По мнению исследователей, преобладание молодых пациентов может косвенно подтверждать значимость генетических поломок в развитии автономно функционирующих злокачественных новообразований ЩЖ [19, 52].

Структура гистологических форм РЩЖ. В подавляющем большинстве случаев РЩЖ представлен высокодифференцированными формами. При этом в гистологической структуре преобладает папиллярный вариант рака (84 %), а фолликулярная форма диагностируется только у 2 % пациентов [3]. Однако при гипертиреозе соотношение гистологических вариантов РЩЖ меняется: доля фолликулярного варианта возрастает [11]. По некоторым данным, фолликулярная карцинома на фоне тиреотоксикоза выявляется у 60,8 % пациентов [19]. В метаанализе, посвященном солидным узлам с ФА, злокачественные новообразования ЩЖ чаще представлены фолликулярным типом (35,4 %) и фолликулярным

вариантом папиллярного рака (18,2 %) [14]. При БГ в 10 % случаях выявляется фолликулярный рак и в 0,6 % – фолликулярный вариант папиллярного рака [21].

Преобладание фолликулярных форм РЩЖ создает определенные диагностические трудности при цитологическом исследовании пунксионного материала [19, 45]. При выполнении ТАБ у 23 пациентов с функционирующими злокачественными новообразованиями в 30,4 % случаях по результатам цитологического исследования выявлен доброкачественный процесс, а в 17,4 % результат был неинформативным [8, 14]. Другие исследователи установили, что РЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом диагностируется на дооперационном этапе в 2 раза реже, чем карциномы, возникшие на фоне эутиреоза [19].

Преобладание фолликулярного варианта РЩЖ на фоне тиреотоксикоза объясняется существованием единых (генетических и нейроэндокринных) механизмов происхождения гипертиреоза и опухолей ЩЖ [19].

Заключение

Описанное клиническое наблюдение доказывает необходимость настороженного отношения к узлам ЩЖ с ФА и обязательность их морфологической верификации. При анализе литературы становится очевидно отсутствие общепринятых представлений об этиопатогенезе, распространенности и клинической картине злокачественных новообразований ЩЖ на фоне гипертиреоза, что обуславливает актуальность дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2017. 236 с. (In Russ.)].
- Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М. и др. Диагностика новообразований щитовидной железы. Эндокринная хирургия 2018;12(3):109–27. [Kachko V.A., Semkina G.V., Platonova N.M. Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018. *Endokrinnaia khirurgiya = Endocrine Surgery* 2018;12(3):109–27. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg9977.
- Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2015;11(2):11–24. [Smirnova V.A., Semkina G.V., Platonova N.M., Vanushko V.E. Papillary thyroid microcarcinoma. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology* 2015;11(2):11–24. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/ket2015211-24.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593–646. DOI: 10.1089/thy.2010.0417.
- Pazaitou-Panayiotou K., Michalakis K., Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012;44(4):255–62. DOI: 10.1055/s-0031-1299741.
- Uludag M., Yetkin G., Citgez B. et al. Autonomously functioning thyroid nodule treated with radioactive iodine and later diagnosed as papillary thyroid cancer. *Hormones(Athens)* 2008;7(2):175–9. DOI: 10.1007/bf03401510.
- Appetecchia M., Ducci M. Hyperfunctioning differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1998;21(3):189–92. DOI: 10.1007/bf03347300.
- LiVolsi V.A., Baloch Z.W. The pathology of hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:737. DOI: 10.3389/fendo.2018.00737.
- Рогова О.С., Окминян Г.Ф., Самсонова Л.Н. и др. Папиллярный рак щитовидной железы у подростка с одноузловым токсическим зобом. Проблемы эндокринологии 2017;63(2):114–6. [Rogova O.S., Okminyan G.F., Samsionova L.N. Papillary thyroid cancer in an adolescent with a toxic single nodular goiter. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2017;63(2):114–6. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl2017632114-116.
- Erdoğan M.F., Anil C., Özer D. et al. Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas? *J Endocrinol Invest* 2003;26(2):128–31. DOI: 10.1007/bf03345140.
- Mirfakhraee S., Mathews D., Peng L. et al. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyroid Res* 2013;6(1):7. DOI: 10.1186/1756-6614-6-7.
- García-Jiménez C., Santisteban P. TSH signalling and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):654–71. DOI: 10.1590/s0004-27302007000500003.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. Учебное пособие. М.: Медицина, 2007. 814 с. [Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental and clinical thyroidology. Textbook. Moscow: Meditsina, 2007. 814 p. (In Russ.)].
- Fiore E., Rago T., Provenzale M.A. et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1251–60. DOI: 10.1677/erc-09-0036.
- Tam A.A., Kaya C., Kılıç F.B. et al. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(9):933–8. DOI: 10.1590/0004-2730000003569.
- Букайран Ф.М. Рак щитовидной железы в сочетании с токсическим зобом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002. 22 с. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01000246124#?page=1>. [Bukayran F.M. Thyroid cancer combined with toxic goiter. Abstract of the dis. ... cand. of med. sciences. Saint Petersburg, 2002. 22 с. Available at: <https://dlib.rsl.ru/>

- viewer/01000246124#?page=1. (In Russ.)].
20. Belfiore A., Russo D., Vigneri R., Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(6):711–8. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01415.x.
 21. Staniforth J.U., Erdirmann S., Eslick G.D. Thyroid carcinoma in Graves' disease: a meta-analysis. *Int J Surg* 2016;27:118–25. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.11.027.
 22. Bitton R.N., Sachmechi I., Tabriz M.S. et al. Papillary carcinoma of the thyroid with manifestations resembling Graves' disease. *Endocr Pract* 2001;7(2):106–9. DOI: 10.4158/EP.7.2.106.
 23. Can N., Ozyilmaz F., Celik M. et al. Comparison of clinicopathological features in incidental and nonincidental papillary thyroid carcinomas in 308 patients. *Pol J Pathol* 2017;68(3):197–209. DOI: 10.5114/pjp.2017.71527.
 24. Martinez-Tello F.J., Martinez-Cabruja R., Fernandez-Martinet J. et al. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993;71(12):4022–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19930615)71:12<4022::aid-cnrcr2820711236>3.0.co;2-o.
 25. Smith J.J., Chen X., Schneider D.F. et al. There is a high rate of incidental thyroid cancer in surgical series of toxic and nontoxic multinodular goiter. *Clin Thyroidol* 2013;25:168–9.
 26. Lee S.L. Thyroid cancer presenting as autonomous thyroid nodule. *Endocrine Today* 2015 September. Available at: <https://www.healio.com/endocrinology/thyroid/news/print/endocrine-today>.
 27. Gagliano E., Sturmiolo G., Querci A. et al. Concurrent hyperthyroidism and papillary thyroid cancer. *Med Rep Case Stud* 2016;1(4):123. DOI: 10.4172/2572-5130.1000123.
 28. Cerci C., Cerci S.S., Eroglu E. et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007;53(3):157–60. DOI: 10.4103/0022-3859.33855.
 29. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение (много)узлового зоба у взрослых (2015 год). М., 2016. 9 с. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/proekt_uzlovoi_zob.pdf. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Melnichenko G.A. Clinic guidelines for thyroid nodules diagnostic and treatment. Moscow, 2016. 9 p. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/proekt_uzlovoi_zob.pdf. (In Russ.)].
 30. Ren M., Wu M.C., Shang C.Z. et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg* 2013;38(1):80–7. DOI: 10.1007/s00268-013-2287-z.
 31. Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2008;4(1):26–34. [Kandror V.I. Pathogenesis of Graves' disease and mechanism of action of thyroid hormones. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology* 2008;4(1):26–34. (In Russ.)].
 32. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. Проблемы эндокринологии 2014;60(6):67–77. [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E. et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology* 2014;60(6):67–77. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201460667-77.
 33. Yunusa G., Kotze T., Brink A. Metastatic papillary carcinoma of the thyroid in a patient previously treated for Graves' disease. *Ann Afr Med* 2014;13(2):91–4. DOI: 10.4103/1596-3519.129891.
 34. Tezelman S., Grossman R.F., Siperstein A.E., Clark O.H. Radioiodine-associated thyroid cancers. *World J Surg* 1994;18(4):522–8. DOI: 10.1007/bf00353754.
 35. Fujikawa M., Okamura K., Sato K. et al. Anaplastic transformation of a papillary carcinoma of the thyroid in a patient with Graves' disease with varied activity of thyrotropin receptor antibodies. *Thyroid* 1998;8(1):53–8. DOI: 10.1089/thy.1998.8.53.
 36. Yano Y., Shibuya H., Kitagawa W. et al. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007;157(3):325–9. DOI: 10.1530/eje-07-0136.
 37. Boostrom S., Richards M.L. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(2):278–81. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.09.011.
 38. Menon R., Nair C.G., Babu M. et al. The outcome of papillary thyroid cancer associated with Graves' disease: a case control study. *J Thyroid Res* 2018;2018:8253094. DOI: 10.1155/2018/8253094.
 39. Cross G.A., Suarez H., Pitoia F. et al. Fatal outcome of a young woman with papillary thyroid carcinoma and Graves' disease: possible implication of "cross-signalling" mechanism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(7):1194–200. DOI: 10.1590/s0004-27302008000700018.
 40. Dumont J.E., Dremier S., Pirson I., Maenhaut C. Cross signaling, cell specificity, and physiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283(1):C2–28. DOI: 10.1152/ajpcell.00581.2001.
 41. Калебири Д., Перзани Л., Бэк-Пэкос П. Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ. *Тиронет* 2005;3. Доступно по: http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2005g/3/Patologiya_receptora_TTG.html?page=6. [Calebiro D., Persani L., Beck-Peccoz P. Clinical manifestations of mutations in RTSH: RTSH pathology. *Tironet* 2005;3. Available at: http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2005g/3/Patologiya_receptora_TTG.html?page=6. (In Russ.)].
 42. Фадеев В.В. Современные методы определения антител к рецептору ТТГ в диагностике и лечении болезни Грейвса. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2013;9(1):9–17. [Fadееv V.V. Thyrotropin receptor antibodies assays in the management of Graves' disease. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology* 2013;9(1):9–17. (In Russ.)].
 43. Luo Y., Yoshihara A., Oda K. et al. Excessive cytosolic DNA fragments as a potential trigger of Graves' disease: an encrypted message sent by animal models. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:144. DOI: 10.3389/fendo.2016.00144.
 44. Gozu H., Avsar M., Bircan R. et al. Does a Leu 512 Arg thyrotropin receptor mutation cause an autonomously functioning papillary carcinoma? *Thyroid* 2004;14(11):975–80. DOI: 10.1089/thy.2004.14.975.
 45. Ruggeri R.M., Campenni A., Giovinnazzo S. et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting as toxic nodule in an adolescent: coexistent polymorphism of the TSHR and Gsa genes. *Thyroid* 2013;23(2):239–42. DOI: 10.1089/thy.2012.0279.
 46. Spambalg D., Sharifi N., Elisei R. et al. Structural studies of the thyrotropin receptor and Gs alpha in human thyroid cancers: low prevalence of mutations predicts infrequent involvement in malignant transformation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):3898–901. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923835.
 47. Russo D., Tumino S., Arturi F. et al. Detection of an activating mutation of the thyrotropin receptor in a case of an autonomously hyperfunctioning thyroid insular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):735–8. DOI: 10.1210/jcem.82.3.3838.

48. Camacho P., Gordon D., Chiefari E. et al. A Phe 486 thyrotropin receptor mutation in an autonomously functioning follicular carcinoma that was causing hyperthyroidism. *Thyroid* 2000;10(11):1009–12. DOI: 10.1089/thy.2000.10.1009.
49. Mircescu H., Parma J., Huot C. et al. Hyperfunctioning malignant thyroid nodule in an 11-year-old girl: pathologic and molecular studies. *J Pediatr* 2000;137(4):585–7. DOI: 10.1067/mpd.2000.108437.
50. Führer D., Tannapfel A., Sabri O. et al. Two somatic TSH receptor mutations in a patient with toxic metastasing follicular thyroid carcinoma and non-functional lung metastases. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(4):591–600. DOI: 10.1677/erc.0.0100591.
51. Stefan M., Faustino L.C. Genetics of thyroid-stimulating hormone receptor – relevance for autoimmune thyroid disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:57. DOI: 10.3389/fendo.2017.00057.
52. Niedziela M., Breborowicz D., Trejster E., Korman E. Hot nodules in children and adolescents in Western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(6):823–30. DOI: 10.1515/jpem.2002.15.6.823.

Вклад авторов

A.A. Куприн: наблюдение пациента, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи; В.Ю. Малуго, И.В. Македонская, А.А. Мельникова: написание текста статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

A.A. Kuprin: supervision of the patient, reviewing of publications on the article's theme, article writing; V.Y. Malyuga, I.V. Makedonskaya, A.A. Melnikova: article writing, scientific editing.

ORCID авторов

A.A. Куприн/A.A. Kuprin: <https://orcid.org/0000-0001-5810-2999>

В.Ю. Малуго/V.Y. Malyuga: <https://orcid.org/0000-0001-8757-3415>

А.А. Мельникова/A.A. Melnikova: <https://orcid.org/0000-0002-9380-1258>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 16.11.2019. Принята к публикации: 20.12.2019.

Article received: 16.11.2019. Accepted for publication: 20.12.2019.