

Клінічний випадок сімейної форми медулярного раку щитоподібної залози



**В. О. Паламарчук, В. В. Войтенко, Н. О. Шаповал,
Т. В. Огризько**

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

На частку медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЗ) припадає 5—10 % від усіх випадків раку щитоподібної залози (ЩЗ). Більшість випадків (75 %) мають спорадичний характер, однак частка пацієнтів з МРЩЗ та синдромом сімейної схильності є найвищою серед синдромів спадкового раку (близько 25 %), і це слід ураховувати при оцінці пацієнта з МРЩЗ. До сімейних синдромів належать: множинна ендокринна неоплазія (MEN) 2A, MEN 2B та сімейний не-MEN МРЩЗ (сімейний МРЩЗ). Сімейні синдроми МРЩЗ трапляються приблизно в 1 випадку на 30 тис. населення. МРЩЗ походить з парафолікулярних або С-клітин, які продукують кальцитонін (КТ). Частка цих клітин становить близько 1 % від усіх клітин ЩЗ [1].

Знижена пенетрантність та клінічна мінливість є загальноновстановленими особливостями багатьох моногенних розладів, зокрема фенотипи, пов'язані з RET-протоонкогеном. Вони потребують індивідуальної оцінки патогенних ефектів та клінічного значення будь-якої ідентифікованої нової послідовності RET-варіанта, як передумови індивідуального генетичного консультування і планування медичного спостереження та лікування [2, 3].

Усім пацієнтам, які мають діагноз МРЩЗ, сімейний МРЩЗ або синдром MEN 2 типу, рекомендовано генетичне дослідження для визначення терміналь-

них мутацій RET з метою прогнозування захворювання [4].

При плануванні профілактичної тиреоїдектомії рекомендовано орієнтуватися на стратифікацію рівня мутацій гена RET і терміни проведення профілактичної тиреоїдектомії, запропоновані Американською тиреоїдною асоціацією [5].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка М., 28 років, наприкінці 2017 р. звернулася до консультативно-діагностичної поліклініки Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України для консультації щодо даних ультразвукового дослідження (УЗД), лабораторних показників, пункційної біопсії та комп'ютерної томографії матері. З анамнезу відомо, що остання хворіє близько 6 міс, коли стали турбувати задишка, втрата маси тіла, виражена загальна слабкість та осиплість голосу. За даними обстеження встановлено діагноз: МРЩЗ з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли, зокрема віддалені (легені, хребет, печінка, наднирники). Через місяць хвора померла внаслідок поліорганної недостатності та ракової кахексії.

З огляду на дані сімейного анамнезу, пацієнтці було запропоновано пройти обстеження, яке перед-

Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., старший дослідник, лікар-хірург вищої категорії, зав. відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: paldoc@i.ua. <https://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; Войтенко Володимир Володимирович, к. мед. н., зав. хірургічним відділенням Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз 13-А. E-mail: vvvoitenko@ukr.net. ORCID: orcid.org/0000-0002-4627-9364; Шаповал Надія Олександрівна, зав. патологоанатомічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: nadyne_@ukr.net; Огризько Таїсія Володимирівна, лікар-патологоанатом патологоанатомічного відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: taisiaogryzko@gmail.com.

бачало УЗД ЩЗ та біохімічні тести. Під час УЗД ЩЗ у лівій частці виявлено утворення розміром 10 × 12 мм. Проведено тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію. Цитологічний висновок: визначаються клітини фолікулярного епітелію з ознаками онкоцитарної метаплазії, вираженими ознаками проліферації і атипії. Клас 4 за Bethesda Thyroid Classification 2017.

Результати біохімічних тестів: тиреотропний гормон — 1,12 мкМО/мл (норма — 0,27—4,2 мкМО/мл), КТ — 26 пг/мл (норма — 5,17—9,82 пг/мл), іонізований кальцій у сироватці крові — 1,15 ммоль/л (норма — 1,05—1,30 ммоль/л), паратгормон — 37,9 пг/мл (норма — 15—65 пг/мл).

За інструментально-лабораторними змінами встановлено попередній діагноз: лівобічний нетоксичний вузловий зоб І ст. Підозра на злоякісний процес ЩЗ (медулярний процес?).

Проведено планове оперативне лікування. Обсяг операції: лівобічна екстрафасціальна гемітиреоїдектомія з центральною дисекцією шиї та лімфаденектомією. Результат інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження: атипова аденома ЩЗ, метастази в лімфатичних вузлах 6-ї групи не визначаються. Результат патогістологічного дослідження: атипова аденома ЩЗ, метастази в лімфовузлах 6-ї групи (18 шт.) не визначаються.

У післяопераційний період КТ — 2 пг/мл (норма — 5,17—9,82 пг/мл). У задовільному стані пацієнтку виписано з хірургічного відділення з рекомендацією скринінгу своєї біологічної родини на предмет МРЩЗ.

До клініки з метою обстеження звернувся пацієнт С. (біологічний брат), 25 років. Під час УЗД ЩЗ у лівій частці виявлено утворення розміром 17 × 20 мм. Паратрахеально справа визначався лімфатичний вузол 7 мм. З огляду на сімейний анамнез та ультразвукові ознаки для уточнення його характеру проведено тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію. Цитологічний висновок: вузол лівої частки розміром 20 мм — МРЩЗ, лімфовузол розміром 7 мм — лімфаденіт. Клас 6 за Bethesda Thyroid Classification 2017.

Результати біохімічних тестів: тиреотропний гормон — 2,1 мкМО/мл (норма — 0,27—4,2 мкМО/мл), КТ — 626 пг/мл (норма — 5,17—9,82 пг/мл), іонізований кальцій у сироватці крові — 1,12 ммоль/л (норма — 1,05—1,30 ммоль/л), паратгормон — 41,9 пг/мл (норма — 15—65 пг/мл).

За даними інструментально-лабораторних досліджень встановлено діагноз МРЩЗ та проведено оперативне лікування в обсязі екстрафасціальна

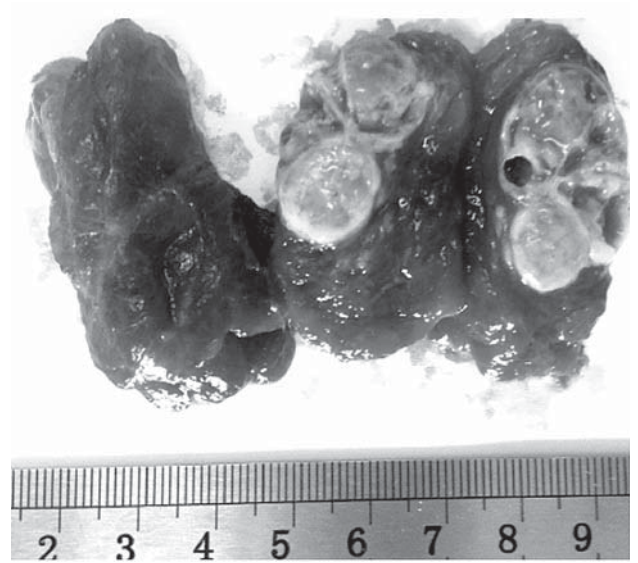


Рис. 1. Макропрепарат пухлини щитоподібної залози

тиреоїдектомія, модифікована лівобічна та центральна дисекція шиї, лімфаденектомія (рис. 1).

Результат інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження: МРЩЗ, у лімфовузлах 6-ї групи визначаються метастази МРЩЗ, у лімфовузлах 2—5-ї групи зліва метастази не визначаються. Патогістологічний висновок: МРЩЗ, іпсилатеральний багатофокусний ріст, метастази в лімфатичні вузли шиї (6-та група — 4/15, d = 0,4—0,8 см; 2—5-та група зліва — 1/22, d = 0,6 см).

У післяопераційний період КТ — 12 пг/мл (норма — 5,17—9,82 пг/мл).

Проводили спостереження пацієнтки М. Зафіксовано зростання рівня КТ у сироватці крові (рис. 2).

При проведенні УЗД ЩЗ у динаміці додаткових утворень у правій частці ЩЗ не виявлено. З інформаційних джерел отримано повідомлення про можли-

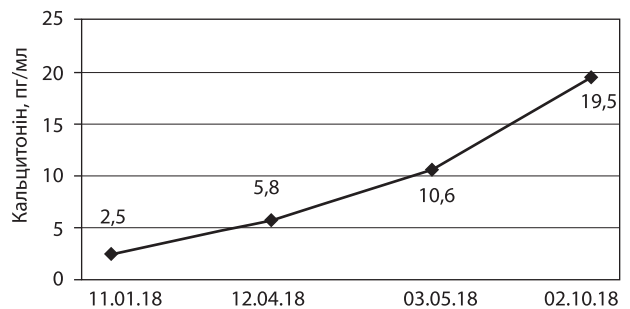


Рис. 2. Динаміка вмісту кальцитоніну в сироватці крові (норма — 5,17—9,82 пг/мл) у пацієнтки М.

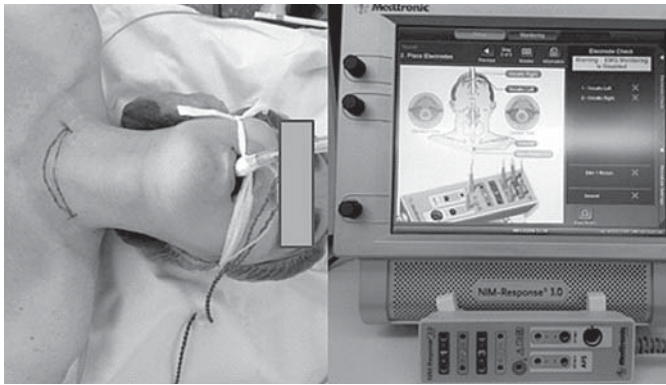


Рис. 3. Апаратний комплекс NIM-3.0 для інтраопераційного нейромоніторингу гортанних нервів

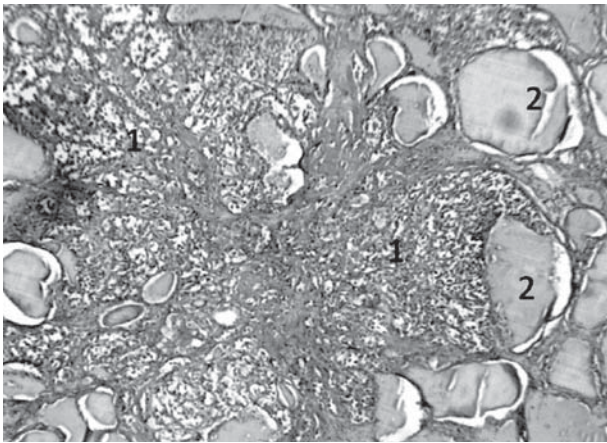


Рис. 4. Морфологія С-клітинної гіперплазії щитоподібної залози: 1 — С-клітини; 2 — клітини фолікулярного епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. $\times 100$

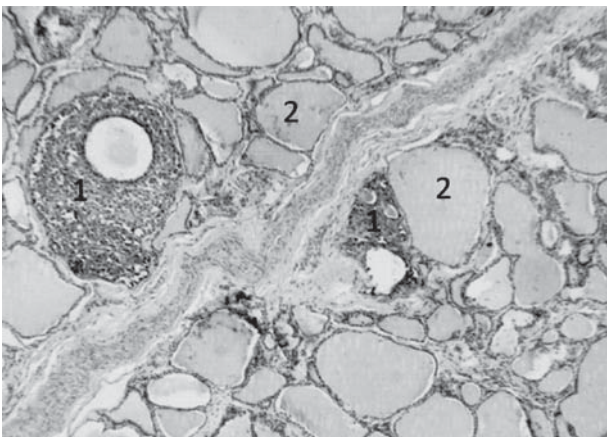


Рис. 5. Експресія тиреокальцитоніну в гіперплазованих С-клітинах міжфолікулярного простору: 1 — С-клітини; 2 — клітини фолікулярного епітелію. Забарвлення імуногістохімія-тиреокальцитонін $\times 100$

вість проведення молекулярно-генетичного дослідження для визначення мутацій RET-протонкогена в Україні. Проведено молекулярно-генетичне дослідження ДНК методом прямого автоматичного секвенування екзонів 10, 11, 13, 14 та 15, а також прилеглих до них інтронних ділянок протоонкогена RET. Геномну ДНК виділяли з лімфоцитів периферійної крові. В екзоні 13 виявлено патогенну гермінальну місенс-мутацію с. 2304 G > T (p.E768D, CM020961) у гетерозиготному стані, яка належить до помірного ризику агресивності МРЩЗ [5].

З огляду на дані молекулярно-генетичного обстеження, наявність обтяженого сімейного анамнезу, тенденцію до збільшення рівня КТ при динамічному спостереженні та за рішенням медичного консилиуму хворій запропоновано оперативне лікування у вигляді остаточної тиреоїдектомії. Після відповідної підготовки виконано оперативне лікування в обсязі правобічна екстрафасціальна гемітиреоїдектомія (остаточна тиреоїдектомія). Оскільки це було повторне оперативне лікування для запобігання інтраопераційній травмі гортанних нервів і збереження їх функції використали методику ідентифікації гортанних нервів за допомогою апаратного комплексу NIM-Response 3.0 Medtronic, Xomed (рис. 3).

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Динаміка вмісту КТ — 4 та < 2 пг/мл (норма — 5,17—9,82 пг/мл). Патогістологічний висновок: С-клітинна гіперплазія ЩЗ. При стандартному забарвленні гематоксиліном та еозинном виявлено С-клітинну гіперплазію міжфолікулярного простору і незмінені А-клітини фолікулярного епітелію (рис. 4). Зафіксовано експресію тиреокальцитоніну в гіперплазованих С-клітинах міжфолікулярного простору (рис. 5).

Молекулярно-генетичне дослідження проведене також біологічній дитині пацієнтки, дівчинці віком 4 роки. Отриманий результат: виявлено патогенну мутацію з низькою пенетрантністю в гені *CHEK2*, с.470T>C(p.Ile 157 Thr) у гетерозиготному стані. Мутації в гені *CHEK2* збільшують ризик розвитку раку молочної залози в 2—3 рази, за наявності сімейного онкологічного анамнезу — в 4—5 разів [6]. Наявність цієї мутації збільшує ризик розвитку також інших типів раку: шлунка, кишечника, простати, ЩЗ тощо [7].

Мутації гена *CHEK2* успадковуються за автосомно-домінантним типом, передаються з покоління в покоління з вірогідністю 50 %. Трапляються з однаковою частотою у чоловіків і жінок. Імовірність

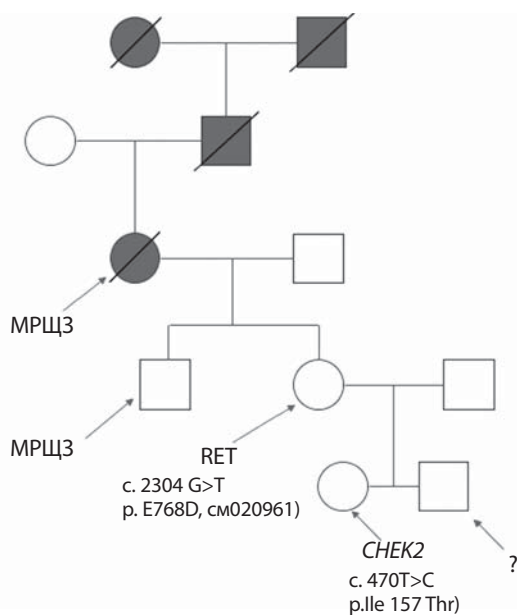


Рис. 6. Генеалогічне дерево

виникнення хвороби підвищується навіть за наявності однієї мутації в гетерозиготній формі [8, 9].

Проведено збір сімейного анамнезу пацієнтки М. Прабабуся тяжких хронічних хвороб протягом життя не мала. Померла у віці 86 років, інформація про прадіда відсутня. В шлюбі народився хлопчик, який помер у 24 роки від масивної шлунково-кишкової кровотечі. У нього народилася дівчинка, матір пацієнтки М., яка у віці 55 років померла від поліорганної недостатності та ракової кахексії, спричинених МРЩЗ. У неї народилося двоє дітей: пацієнт С., прооперований з приводу МРЩЗ у нашій клініці, та пацієнтка М., у якої виявлена патогенна мутація та виконана остаточна тиреоїдектомія. У пацієнтки М. народилася дівчинка, в якій при проведенні молекулярно-генетичного дослідження мутацій, характерних для МРЩЗ, не виявлено, але виявлена патогенна мутація з низькою пенетрантністю в гені, що потребує пильної уваги та моніторингу з боку відповідних спеціалістів (рис. 6).

Таким чином, можна припустити, що у разі наявності у родині випадку МРЩЗ необхідний збір родинного анамнезу та проведення молекулярно-генетичного дослідження членам родини. Вчасно встановлений діагноз дасть змогу значно поліпшити якість і тривалість життя пацієнта та членів родини.

ВИСНОВКИ

Впровадження в клінічну практику молекулярно-генетичного дослідження з метою діагностики меду-

лярного раку щитоподібної залози дає змогу об'єктивізувати генетичну лінію захворювання у конкретної біологічної родини.

Своєчасно встановлений діагноз медулярного раку щитоподібної залози дасть змогу надати адекватне лікування на етапі доклінічних виявів захворювання, що може значно поліпшити якість і тривалість життя.

Гонорар: не задекларований.

Етичні аспекти. Всі процедури, які виконували у дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики і Гельсінської декларації 1964 р. з поправками.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Участь авторів. Концепція та науковий інтерес до проблеми — В. О. Паламарчук, В. В. Войтенко; збір та обробка матеріалу — В. В. Войтенко, Н. О. Шаповал, Т. В. Огрисько; написання тексту — В. В. Войтенко, В. О. Паламарчук, Н. О. Шаповал, Т. В. Огрисько; редактування — В. О. Паламарчук.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khurana R, Agarwal A, Bajpai VK et al. Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2004;145(12):5465-70. doi: 10.1210/en.2004-0780.
2. Tiedje V, Ting S, Dralle H, Schmid KW, Fuhrer D: Medullary thyroid carcinoma (in German). *Internist (Berl)*. 2015;56:1019-31.
3. Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol*. 2005;63:636-41.
4. Elisei R, Cosci B, Romei C et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:682-7. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014).
5. Wells SA, J., Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
6. CHEK2 Breast Cancer Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10860 breast cancer cases and 9065 controls from 10 studies. *Am. J. Hum. Genet*. 2004;74:1175-82.

7. Hemminki K, Müller-Myhsok B, Lichtner P. et al. Low-risk variants FGFR2, TNRC9 and LSP1 in German familial breast cancer patients. *Int. J. Cancer*. 2010;126:2858-62.
8. Чорнобай АВ, Чорнобай МА, Мясоєдов СД, Сорокін БВ. Поліморфізм генів, як один з генетичних факторів ризику виникнення злоякісних новоутворень. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;2(1):46-51. DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-46-51 УДК 575.174.015.3:618.19-006.6-02.
9. Wang ZH, Miao XP, Tan W. Single nucleotide polymorphisms in XRCC1 and clinical response to platinum-based chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Ai Zheng*. 2004;8:865-8.
10. Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis*. 2008;29(P):673-80. doi: 10.1093/carcin/bgm228.

РЕЗЮМЕ

Клінічний випадок сімейної форми медулярного раку щитоподібної залози

В. О. Паламарчук, В. В. Войтенко, Н. О. Шаповал, Т. В. Огрисько

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

На частку медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЗ) припадає 5—10% від усіх випадків раку щитоподібної залози. Більшість випадків (75 %) мають спорадичний характер, однак частка пацієнтів з МРЩЗ та синдромом сімейної схильності є найвищою серед хворих з будь-яким синдромом спадкового раку (близько 25 %), і цю можливість слід ураховувати при оцінці пацієнта з МРЩЗ. Наведено клінічне спостереження сімейного МРЩЗ. Висвітлено діагностичні критерії захворювання, розглянуто молекулярно-генетичні аспекти, визначення тактики лікування та подальшого спостереження. Випадок ілюструє здатність геномного профілювання виявити молекулярно-генетичні рушії захворювання та забезпечити належну діагностику і лікування сімейних форм МРЩЗ. При плануванні профілактичної тиреоїдектомії рекомендовано орієнтуватися на стратифікацію рівня мутацій гена *RET* і терміни проведення профілактичної тиреоїдектомії, запропоновані Американською тиреоїдною асоціацією. Впровадження в клінічну практику молекулярно-генетичного дослідження з метою діагностики МРЩЗ дає змогу об'єктивізувати генетичну лінію

захворювання у біологічній родині. У пацієнтки виявлено патогенну гермінальну місенс-мутацію с. 2304 G>T (p.E768D, CM020961) у гетерозиготному стані, яка належить до помірного ризику агресивності МРЩЗ. Молекулярно-генетичне дослідження також було проведене біологічній дитині пацієнтки — дівчинці віком 4 років. Виявлено патогенну мутацію в гені *CHEK2* с.470T>C(p.Ile 157 Thr) у гетерозиготному стані. Ця мутація підвищує ризик розвитку раку молочної залози в 2—3 рази, за наявності сімейного онкологічного анамнезу — в 4—5 разів. Окрім того, наявність цієї мутації підвищує ризик розвитку інших типів раку: раку шлунка, кішківника, простати, щитоподібної залози тощо. Своєчасно встановлений діагноз МРЩЗ дає змогу призначити адекватне лікування на етапі доклінічних виявів захворювання, що може значно поліпшити якість і тривалість життя.

Ключові слова: сімейна форма медулярного раку щитоподібної залози, С-клітинна гіперплазія, кальцитонін, *RET*-протоонкоген.

РЕЗЮМЕ

Клинический случай семейной формы медулярного рака щитовидной железы

В. А. Паламарчук, В. В. Войтенко, Н. А. Шаповал, Т. В. Огрисько

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

На долю медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) приходится 5—10% от всех случаев рака щитовидной железы. Большинство случаев (75 %) носят спорадический характер, однако доля пациентов с МРЩЖ и синдромом семейной предрасположенности является самой высокой среди больных с любым синдромом наследственного рака (примерно 25 %), и эту возможность следует учитывать при оценке пациента с МРЩЖ. Приведено клиническое наблюдение семейного МРЩЖ. Освещены диагностические критерии заболевания, рассмотрены молекулярно-генетические аспекты, определение тактики лечения и дальнейшего наблюдения. Случай иллюстрирует способность геномного профилирования выявить молекулярно-генетические движители заболевания и обеспечить надлежащую диагностику и лечение семейных форм МРЩЖ. При планировании профилактической тиреоидэктомии рекомендуется ориентироваться на стратификацию

уровня мутаций гена *RET* и сроки проведения профилактической тиреоидэктомии, предложенные Американской тиреоидной ассоциацией. Внедрение в клиническую практику молекулярно-генетического исследования с целью диагностики МРЩЖ позволяет объективизировать генетическую линию заболевания у биологической семьи. У пациентки обнаружена патогенная герминальная миссенс-мутация с. 2304 G>T (p.E768D, CM020961) в гетерозиготном состоянии, которая относится к умеренному риску агрессивности МРЩЖ. Молекулярно-генетическое исследование также было проведено биологическому ребенку пациентки — девочке в возрасте 4 года. Обнаружена патогенная мутация в гене *CHEK2* с.470T>C (p.Ile 157Thr) в гетерозиготном состоянии. Эта мутация повышает риск развития рака молочной железы в 2—3 раза, при наличии семейного онкологического анамнеза — в 4—5 раз. Кроме того, наличие данной мутации повышает риск развития других типов рака: рака желудка, кишечника, простаты, щитовидной железы и др. Своевременно установленный диагноз МРЩЖ позволяет назначить адекватное лечение на этапе доклинических проявлений заболевания, что может значительно улучшить качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: семейная форма медулярно-го рака щитовидной железы, С-клеточная гиперплазия, кальцитонин, *RET*-протоонкоген.

SUMMARY

Clinical case of familial medullary thyroid carcinoma

V. Palamarchuk, V. Voitenko, N. Shapoval, T. Ogryzko

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Medullary thyroid cancer (MTC) accounts for 5—10 % of all thyroid cancers. Most cases are sporadic

(75 %), but the proportion of patients with MTC and familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) is the highest among any hereditary cancer syndromes (approximately 25 %), and this risk should be considered when evaluating a patient with MTC. In this clinical case study, case of FMTC has been elucidated. Diagnostic criteria of the disease, molecular-genetic aspects, treatment tactics and post-operative observation findings have been presented. The case study illustrates, the efficacy of genomic profiling for the identification of molecular genetic drivers of the disease and its role in ensuring proper and timely diagnosis and treatment of familial form of MTC. When planning prophylactic thyroidectomy, it is recommended to focus on the stratification of the level of *RET* gene mutation and the timing of prophylactic thyroidectomy as proposed by the American Thyroid Association. The use of molecular genetic investigations in clinical practice for diagnosing MTC makes it possible to objectify the genetic line of the disease in a particular biological family. The patient was found to have a pathogenic germline missense mutation с.2304 G> T (p.E768D, CM020961) in a heterozygous state, which refers to moderate risk of aggressiveness of MTC. In addition, molecular genetic test was performed for the patient's biological child, a 4-year-old girl. Pathogenic mutation was found in the *CHEK2* gene, с.470T> C (p.Ile 157Thr) in a heterozygous state. These mutations increase the risk of developing breast cancer by 2-3 times, and by 4-5 times in the presence of family history of cancer. The presence of this mutation increases the risk of developing other types of cancers such as stomach, breast, intestinal, prostate and thyroid cancers. Timely diagnosis of FMTC allows to formulate adequate treatment strategy at the preclinical stage of the disease and can significantly improve the quality and duration of life.

Keywords: familial medullary thyroid carcinoma, C-cell hyperplasia, calcitonin, *RET* proto-oncogene.

Дата надходження до редакції 18.01.2021 р.

Дата рецензування 11.02.2021 р.

Дата підпису статті до друку 22.02.2021 р.