

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНДОЛЕНТНОГО ПЕРВИЧНОГО МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА



© С.В. Мирошников^{1,2*}, Д.Б. Демин¹, А.И. Беляева¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия

²ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2», Оренбург, Россия

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) имеет высокий злокачественный потенциал в преобладающем большинстве случаев, однако у некоторых больных МРЩЖ характеризуется вялым, неагрессивным течением, когда пациенты с наличием доказанной медуллярной карциномы или отдаленными метастазами и/или рецидивом могут жить без прогрессирования достаточно продолжительное время. Такое течение злокачественной опухоли называется индолентным. В статье приведен клинический случай диагностики и лечения индолентного первичного МРЩЖ у пациентки с длительностью заболевания 11 лет, показаны некоторые особенности динамики уровня базального кальцитонина и раково-эмбрионального антигена, ультразвуковые характеристики и данные тонкоигольной пункционной биопсии опухоли. Феномен индолентного течения МРЩЖ, характеризующегося, как правило, высоким злокачественным потенциалом, вероятно, обусловлен биологическими особенностями опухоли и требует дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: индолентный медуллярный рак щитовидной железы; кальцитонин; раково-эмбриональный антиген.

CLINICAL CASE OF INDOLENT PRIMARY MEDULLARY CANCER

© Sergey V. Miroshnikov^{1,2*}, Dmitriy B. Demin¹, Alexandra I. Belyaeva¹

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

²Orenburg Regional Clinical Hospital № 2, Orenburg, Russia

Medullary thyroid cancer (MRSB) has a high malignant potential in the vast majority of cases, but in some patients with MRSB is characterized by a sluggish, non-aggressive course, when patients with the presence of proven medullary carcinoma or distant metastases and / or relapse, can live without progression for a sufficiently long time. Such a course of a malignant tumor is called indolent. The article presents a clinical case of diagnosis and treatment of indolent primary MRSB in a patient with a duration of the disease of 11 years. Shows some features of the dynamics of the level of basal calcitonin and cancer-embryonic antigen (CEA), ultrasound characteristics and data of fine-needle puncture biopsy of the tumor. The phenomenon of indolent course of MRSB characterized, as a rule, by a high malignant potential, is probably due to the biological characteristics of the tumor and requires further research.

KEYWORDS: indolent medullary thyroid cancer; calcitonin; cancer-embryonic antigen.

АКТУАЛЬНОСТЬ

МРЩЖ — это редкий нейроэндокринный рак, происходящий из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), продуцирующих кальцитонин. Данный вид рака составляет 2–4% всех злокачественных новообразований ЩЖ и может быть спорадическим или наследственным. Последний является частью синдромов множественных эндокринных неоплазий II типа (МЭН II). Мутации зародышевой линии в протоонкогене *RET* (REarranged during Transfection) являются драйверными мутациями в наследственном МРЩЖ, тогда как соматические мутации *RET* и, реже, мутации *RAS*, которые были описаны при спорадическом МРЩЖ, не являются иницирующими и нужны для прогрессии опухолей [1–3]. Мутация гена *RET*, кодирующего трансмембранно расположенный рецептор тирозинкиназы, приводит к неконтрольной пролиферации С-клеток [1]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что МРЩЖ характеризуется наиболее агрессивным поведением

среди высокодифференцированных раков ЩЖ, а 10-летняя выживаемость не превышает 40–50%, и даже микрокарциномы МРЩЖ характеризуются высоким уровнем регионарного метастазирования (19%) [2]. Одновременно стали появляться публикации, свидетельствующие об индолентном течении первичного МРЩЖ, в том числе при опухолях размером более 5 см [4–7]. Термин «индолентный» обычно характеризует вялое, неагрессивное течение, как правило, агрессивной злокачественной опухоли, когда пациенты с доказанными отдаленными метастазами или рецидивом могут жить без прогрессирования достаточно продолжительное время. Описаны случаи индолентного течения светлоклеточного папиллярного рака почки, аденокарциномы рака [8–10].

В статье приведен клинический случай диагностики и лечения индолентного первичного МРЩЖ у пациентки с длительностью заболевания 11 лет, показаны некоторые особенности ультразвуковой (УЗ) картины, цитологической диагностики и динамики уровня кальцитонина и раково-эмбрионального антигена (РЭА).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Ш., 57 лет. В 2009 г. при скрининговом УЗИ ЩЖ был выявлен гипоехогенный узел правой доли ЩЖ размерами 9×5 мм. Тиреоидный статус — эутиреоз (тиреотропный гормон — ТТГ 1,3 мкмоляр/л.). Тонкоигольная пункционная биопсия (ТПБ) узла не выполнялась, уровень базального кальцитонина не исследовался. В течение последующих 7 лет пациентка не наблюдалась, контроля уровня тиреоидных гормонов, кальцитонина и УЗИ ЩЖ не проводилось.

В декабре 2016 г. при контрольном УЗИ ЩЖ в правой доле ЩЖ выявлено гипоехогенное узловое образование размерами 12×5×7 мм, с нечетким, ровным контуром (TIRADS 4b). Значения ТТГ — 2,7 мкмоляр/л, кальцитонина — 21 пкг/мл, РЭА — 12,5 нг/мл. Была выполнена ТПБ узла правой доли ЩЖ. Заключение цитолога: цитологическая картина соответствует коллоидному зобу — BETHESDA 2. С учетом данных лабораторного исследования и УЗИ, заподозрен МРЩЖ, рекомендованы повторная пункционная биопсия узла ЩЖ либо консультация цитологического материала альтернативным морфологом. От предложенного дальнейшего диагностического поиска и наблюдения пациентка отказалась.

В октябре 2018 г. пациентка повторно обратилась в областной центр эндокринной хирургии Оренбургской областной клинической больницы № 2. При УЗИ общий

объем ЩЖ 18,5 мл, узел правой доли ЩЖ 12+7+7 мм, гипоехогенный, с нечетким, неровным контуром (TIRADS 4b). Уровень ТТГ — 1,7 мкмоляр/л, кальцитонина — 55 пкг/мл, РЭА — 15,5 нг/мл. Была выполнена повторная ТПБ узла правой доли ЩЖ. Заключение цитолога: цитологическая картина соответствует фолликулярной неоплазии — BETHESDA 4. Определение концентрации кальцитонина в смыве из пункционной иглы не проводилось по техническим причинам. С учетом полученных результатов обследования, с высокой вероятностью диагностирован МРЩЖ и предложено оперативное вмешательство. Для исключения синдрома МЭН 2 А типа пациентке было рекомендовано дополнительное обследование: определение уровня нор- и метанефринов плазмы крови или суточной мочи, общего или ионизированного кальция крови и паратгормона и генетическое тестирование на наличие мутации в протоонкогене *RET*. От предложенного обследования и оперативного вмешательства пациентка отказалась.

В апреле 2021 г. пациентка вновь обратилась в клинику. Активных жалоб на момент обращения не предъявляла. При УЗИ: общий объем ЩЖ 19,2 мл. Узел правой доли ЩЖ 15+8+7 мм, гипоехогенный, «выше, чем шире», с нечетким, неровным контуром, микрокальцинатами в центре узла, интра- и перинодулярным кровотоком — TIRADS 5, УЗ-признаков центральной и боковой лимфаденопатии не выявлено (рис. 1). Выполнено УЗИ голосовых складок — без патологии. Значения ТТГ — 3,36 мкмоляр/л,

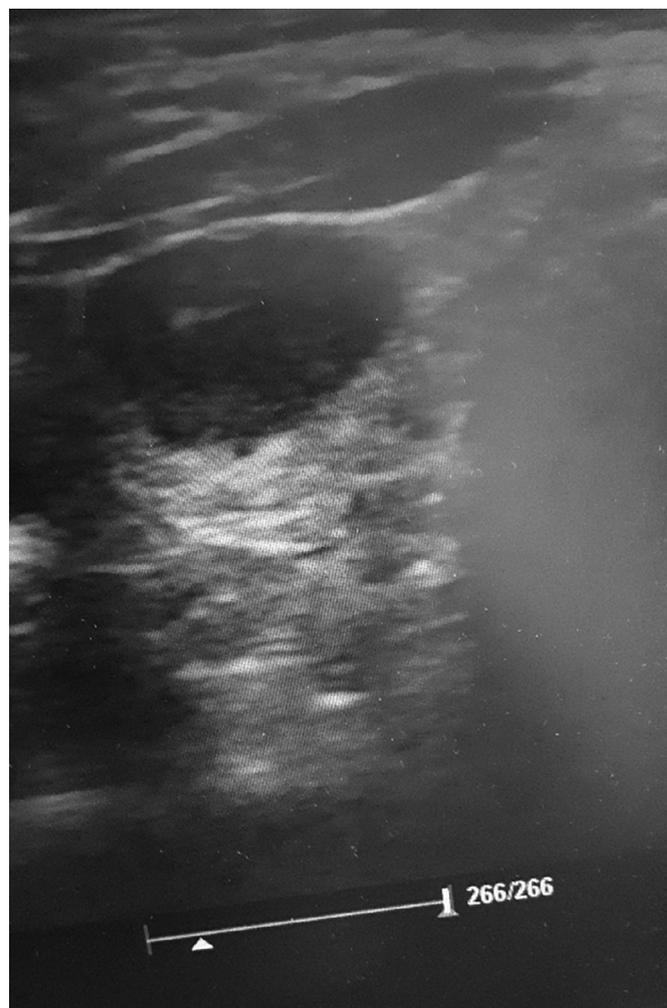


Рис. 1. Ультразвуковая картина медуллярного рака щитовидной железы пациентки Ш. (гипоехогенность, неровные, нечеткие контуры, микрокальцинаты (TIRADS-5)).

кальцитонина — 134,6 пкг/мл, РЭА — 18,11 нг/мл; нор- и метанефрины суточной мочи 103 и 21,1 мкг/сут соответственно, общий кальций 2,2 ммоль/л, паратгормон 4,19 пмоль/л.

С учетом полученных результатов обследования был установлен предварительный диагноз: МРЦЖ Т1NхMх. Пациентка дала согласие на операцию и была госпитализирована в отделение хирургии ООКБ №2 для подготовки к оперативному лечению.

При поступлении состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Рост 166 см, вес 76 кг, ИМТ 27,6, АД 130/75 мм рт. ст., пульс 78 в минуту. В легких дыхание везикулярное, ЧДД 20 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул, мочеиспускание не нарушены.

В анамнезе — лапароскопическая холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, хронического калькулезного холецистита в 2015 г.

28.04.2021 выполнены тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия.

Под эндотрахеальным наркозом произведен разрез кожи и клетчатки на передней поверхности шеи по Кохеру. Мобилизованы верхний и нижний кожные лоскуты, рассечена средняя линия шеи, щитовидные мышцы разведены. Обнажены обе доли и перешеек ЩЖ. Правая доля ЩЖ 1,9+3,9+1,7 см: в средней ее трети, на границе с перешейком, в толще ткани железы пальпируется узловое образование до 1,5 см. Произведена экстрафасциальная мобилизация верхнего полюса правой доли ЩЖ с перевязкой верхней щитовидной артерии и визуализацией наружной ветви правого верхнего гортанного нерва. Мобилизованы боковая поверхность правой доли ЩЖ и ее нижний полюс с прецизионной перевязкой верхней, средней и нижней ветвей нижней щитовид-

ной артерии и визуализацией паращитовидных желез. Под бугорком Цукеркандля и связкой Берри визуализирован правый возвратный гортанный нерв и прослежен до входа в перстне-щитовидное сочленение. Экстрафасциальная гемитиреоидэктомия справа. С учетом высокого уровня кальцитонина (134,6 пкг/мл), не исключается медуллярная карцинома ЩЖ. Согласно клиническим рекомендациям, необходима тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. Левая доля 1,3+4+1,6 см, диффузно увеличена, узловых образований в ней нет. Произведена мобилизация левой доли ЩЖ по аналогичной методике, с визуализацией паращитовидных желез и левого возвратного гортанного нерва — гемитиреоидэктомия слева. Выполнена центральная лимфаденэктомия. Лимфоузлы 4–5 зон не изменены. Гемостаз — кровотечения нет. Счет салфеток верный. Послойные швы на рану. Асептическая повязка.

Макропрепарат: в правой доле ЩЖ, ближе к перешейку, имеется солидное образование 1,5+0,7 см, плотной эластической консистенции, белесого цвета, не выходящее за пределы ткани ЩЖ (рис. 2); претрахеальная клетчатка с лимфоузлами (рис. 3).

Послеоперационный период без осложнений. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана под наблюдение онколога на 2-е сутки после операции.

Гистологическое исследование в патологоанатомическом отделении больницы (световая микроскопия): МРЦЖ. Лимфоузлы центральной клетчатки без признаков метастатического поражения.

Описание гистопрепаратов онкоморфологом регионального онкодиспансера: узел солидного строения из мелких клеток с амилоидозом стромы. Иммуногистохимическое исследование выявило экспрессию



Рис. 2. Макропрепарат (размеры опухолевого узла).



Рис. 3. Макропрепарат (щитовидная железа с опухолевым узлом и претрахеальная клетчатка с лимфоузлами).

кальцитонина клетками опухоли. Заключение — МРЩЖ.

Заключительный клинический диагноз: **МРЩЖ T1bN0aM0, стадия I.**

Пациентка находится под наблюдением онколога областного онкологического диспансера. При осмотре через 4 мес. после операции жалоб активно не предъявляет, уровень кальцитонина составил <2 пкг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что МРЩЖ относится к категории дифференцированных органоспецифических опухолей, которые в биологическом отношении значительно агрессивнее, чем новообразования фолликулярного происхождения [1, 2]. Исторически прогноз при МРЩЖ расценивался как крайне неблагоприятный благодаря способности опухоли к раннему метастазированию [11, 12]. В последние годы такое заключение изменилось в связи с совершенствованием методов диагностики и выявлением заболевания на более ранних стадиях. В настоящее время появляется все больше публикаций, в которых зачастую описывают течение МРЩЖ как индолентное [4–7]. Тем не менее МРЩЖ является нейроэндокринной опухолью, что обуславливает принципиально иные, по сравнению с фолликулярными опухолями ЩЖ, подходы к его диагностике и лечению.

Данный клинический случай представлен как демонстрация успешной диагностики и лечения длительно существующего индолентного МРЩЖ. Вероятно, скорость роста и амплитуда гормональной активности МРЩЖ определяются степенью экспрессии генов, кодирующих синтез тирозинкиназы. Следует учитывать, что в диагностике МРЩЖ основные диагностические методики (УЗИ, ТПБ) обладают более низкой информативностью, чем в диагностике рака ЩЖ из фолликулярного эпителия. Так, узлы II типа по классификации TIRADS (типичные доброкачественные изменения) встречаются у 20–25% пациентов с МРЩЖ [13, 14]. Информативность тонкоигольной аспирационной биопсии при МРЩЖ также весьма вариабельна, разброс данных составляет от 30 до 89% и в первую очередь зависит от квалификации цитолога. Следует принимать во внимание случаи незначительного повышения уровня базального кальцитонина (выше верхней границы нормы в 2–2,5 раза). Несмотря на низкую специфичность этого лабораторного исследования, вероятность наличия медуллярной карциномы существует, поэтому в этой ситуации необходима экспертная оценка диагноза МРЩЖ [15]. Всем пациентам с установленным до операции диагнозом МРЩЖ, кроме определения уровня кальцитонина, необходимо исследование уровня РЭА [1, 2]. Помимо МРЩЖ, повышение РЭА может наблю-

даться при раке желудочно-кишечного тракта, легких, молочных желез, яичников. Неопухолевые заболевания редко вызывают повышение РЭА >10 нг/мл. Исследование РЭА у пациентов с МРЩЖ, особенно при отсутствии повышения или в случае незначительного повышения уровня базального кальцитонина, может являться основным биохимическим маркером заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленное наблюдение наглядно демонстрирует счастливое стечение обстоятельств: с одной стороны — частный случай индолентного течения МРЩЖ, с другой — достаточно легкомысленное и негативное отношение некоторых пациентов к серьезному заболеванию и рекомендациям врача. Представленное наблюдение иллюстрирует медленный рост медуллярной карциномы за длительный срок, отсутствие метастатического распространения, постепенное развитие ее гормональной активности, характерные для злокачественной опухоли УЗ-признаки, неинформативность ТПБ в данном случае. Отдельно необходимо подчеркнуть важность сочетания определения уровней кальцитонина и РЭА в диагностике МРЩЖ. Вероятно, следует настороженно относиться к незначительному (выше верхней границы нормы в 2–2,5 раза) повышению уровня базального кальцитонина, особенно в сочетании с увеличением РЭА и характерными УЗ-признаками у пациентов с узловым зобом в рамках диагностики МРЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при лекарственном и инструментальном обеспечении ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2».

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

Участие авторов. Мирошников С.В. – вклад по критерию 1, по критерию 2; Демин Д.Б. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Беляева А.И. — вклад по критерию 1.

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

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринная хирургия». Сканированное изображение подписанного информированного согласия пациента прилагается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Газизова Д., Бельцевич Д. Диагностика медуллярного рака щитовидной железы // *Врач*. — 2013. — №11. — С. 8-9. [Gazizova D, Beltsevich D. Diagnostics of medullary thyroid cancer. *Vrach*. 2013;11:8-9. (In Russ.).]
- Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г., Тюльпаков А.Н., и др. Прогностические критерии клинического течения и диагностика медуллярного рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2013. — №4. — С. 4-13. [Gazizova DO, Beltsevich DG, Tiulpakov AN, et al. Diagnosis of medullary thyroid cancer and prognostic factors of disease aggressiveness. *Endocrine Surgery*. 2013;4:4-13. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/serg201344-13>
- Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы // *Поволжский Онкологический вестник*. — 2019 — Т. 10. — №3. — С. 33-39. [Pinsky SB, Beloborodov VA, Dvornichenko VV, Batoroev Yu.K. Hereditary medullary thyroid cancer. *Volga Oncological Bulletin*. 2019;10(3):33-39. (In Russ.).]

4. Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):466-475. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.38>
5. Xu L, Wang W-B, Zhao Y-P, et al. Medullary thyroid carcinoma with nodular goiter carries an excellent prognosis. *J Surg Oncol.* 2012;106(2):169-173. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.23070>
6. Samulski TD, LiVolsi VA, Montone K, Baloch Z. The variable pathologic presentations of medullary and micro-medullary thyroid carcinoma: An institutional experience. *Pathol - Res Pract.* 2014;210(3):182-185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.12.004>
7. Censi S, Cavedon E, Watutantrige-Fernando S, et al. Unique Case of a Large Indolent Medullary Thyroid Carcinoma: Time to Reconsider the Medullary Thyroid Adenoma Entity? *Eur Thyroid J.* 2019;8(2):108-112. doi: <https://doi.org/10.1159/000494675>
8. Бохан В.Ю., Павловская А.И., Коломейцева А.А., и др. Индолентное течение адренокортикального рака: клинико-морфологическая характеристика 7 больных // *Эндокринная хирургия.* — 2016. — №4. — С. 13-19. [Bokhan VU, Pavlovskaya AI, Kolomeytseva AA, et al. Indolent form of adrenocortical carcinoma: clinico-morphological features of 7 patients. *Endocrine Surgery.* 2016;10(4):13-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2016413-19>
9. Leroy X, Camparo P, Gnemmi V, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is an indolent and low-grade neoplasm with overexpression of cyclin-D1. *Histopathology.* 2014;64(7):1032-1036. doi: <https://doi.org/10.1111/his.12359>
10. DiIombi ML, Cheng L, Argani P, Epstein JI. Do clear cell papillary renal cell carcinomas have malignant potential? *Am. J. Surg. Pathol.* 2015;39(12):1621-1634. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000513.2>
11. Семенов А.А., Бузанаков Д.М., Черников Р.А., и др. Предоперационная оценка риска агрессивного течения медуллярной карциномы щитовидной железы // *Вопросы онкологии.* — 2021. — Т. 67. — №1 — С. 97-104. [Semenov AA, Buzanakov DM, Chernikov RA, et al. Quantitative assessment of preoperative risk factors for aggressive course of medullary thyroid carcinoma. *Probl Oncol.* 2021;67(1):97-104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-97-104>
12. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid — a clinicopathologic entity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1959;19(1):152-161. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-19-1-152>
13. Alexander EK, Cooper D. The Importance, and Important Limitations, of Ultrasound Imaging for Evaluating Thyroid Nodules. *JAMA Intern Med.* 2013;173(19):1796. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.8278>
14. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, et al. Interobserver Agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) and Strain Elastography for the Assessment of Thyroid Nodules. *PLoS One.* 2013;8(10):e77927. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077927>
15. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:450-455. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1590>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мирошников Сергей Владимирович**, д.м.н. [**Sergey V. Miroshnikov MD, PhD**]; адрес: Россия, 460053, Оренбургский район, с. Нежинка, ул. Тенистая, д. 42 [address: Orenburg district, Nezhinka, 42 Tenistaya street, 460053 Orenburg, Russia]; eLibrary SPIN: 8588-8707; e-mail: drmiroshnikov@rambler.ru

Демин Дмитрий Борисович, д.м.н., профессор [Dmitriy B. Demin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9172-3081>; Researcher ID: A-5622-2017; Scopus Author ID: 36779716800; eLibrary SPIN: 3461-9642; e-mail: demindb@yandex.ru

Беляева Александра Игоревна, клинический ординатор кафедры хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ [Alexandra I. Belyaeva, clinical resident of the Department of Surgery OrGMU]; eLibrary SPIN:1518-7777; e-mail: sasha1115@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 14.10.2021. Рукопись одобрена: 16.12.2021
Received: 16.12.2021. Accepted: 16.12.2021

ЦИТИРОВАТЬ:

Мирошников С.В., Демин Д.Б., Беляева А.И. Клинический случай индолентного первичного медуллярного рака // *Эндокринная хирургия.* — 2021. — Т. 15. — №2. — С. 22-26. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12713>

TO CITE THIS ARTICLE:

Miroshnikov SV, Demin DB, Belyaeva AI. Clinical case of indolent primary medullary cancer. *Endocrine surgery.* 2021;15(2):22-26. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12713>