

*А. П. Нечай, С. М. Черенько, Н. А. Шаповал, В. А. Смоляр, Р. М. Сичинава*

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

## К ВОПРОСУ О СЕМЕЙНОЙ ФОРМЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В статье на примере одной семьи показана эффективность клинико-генеалогического метода исследования в диагностике семейной формы папиллярного рака щитовидной железы. Семейные формы папиллярного рака составляют не менее 5% и характеризуются высокой вероятностью мультифокального роста. Сбор семейного анамнеза, привлечение родственников больного к обследованиям позволят врачу установить наследственный характер заболевания, провести адекватное и своевременное лечение.

**Ключевые слова:** папиллярный рак, щитовидная железа, семейная форма.

Папиллярная форма рака щитовидной железы является наиболее распространенной онкологической патологией этого органа, составляя 80–90% (в среднем – 87%) всех случаев тиреоидного рака. Болеют чаще женщины, преимущественно в возрасте 40–50 лет, с частотой новых случаев от 20 до 100 на 100 тыс. населения в год. Многочисленные исследования подтверждают, что у 5–10% больных имеет место генетически обусловленная семейная форма папиллярного рака щитовидной железы, часто связанная с другими наследственными заболеваниями, такими как синдром Гарднера, комплекс Карни, семейный полипоз кишечника и другие. Учитывая, что в Украине регистрируется около 2500–3000 новых случаев рака щитовидной железы ежегодно, больные с наследственным генезом заболевания составляют не менее 150 новых случаев. Генетические аспекты папиллярного рака недостаточно изучены, но многочисленные исследования позволили выявить определенные корреляции. Активация рецепторов тирозинкиназ (RET/PTC, TRK, MET) в результате реорганизации генов амплификации достоверно приводит к трансформации фолликулярных клеток щитовидной железы в папиллярный рак. Ряд деформированных молекулярных цепных механизмов приводит к синтезу патологических протеинов со свойствами тирозинкиназы, что способствует малигнизации и развитию клинических проявлений заболевания. Около 40% взрослых людей со спорадическими формами папиллярного рака щитовидной железы имеют мутации RET-протоонкогена, около 15% имеют NTRK1 мутацию. Соматическая точечная мутация гена BRAF считается наиболее частой генетической аномалией при папиллярном раке щитовидной железы (29–69%, по данным различных исследований). Этот ген кодирует серин/тирозинкиназу, действующую на RAS-RAF-MEK-MAPK сигнальный путь. Также наблюдается корреляция между папиллярными

раком щитовидной железы и отдельными человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA)-DR7. Также описаны случаи параллельной заболеваемости папиллярным раком монозиготных близнецов.

Считается, что прогноз наследственных форм дифференцированного тиреоидного рака не отличается от такового при спорадических вариантах заболевания, а основное отличие заключается в большей частоте мультифокальных опухолей (мультицентрический рост в пределах щитовидной железы) при генетически обусловленных формах.

В связи с высокой стоимостью многонаправленных генетических исследований, а также относительно «доброкачественным» характером течения высокодифференцированного тиреоидного рака, скрининговые генетические исследования с целью выявления наследственных форм данного типа карцином щитовидной железы международным союзом онкологов признаны нецелесообразными.

Метод клинико-генеалогического анамнеза (опрос больного с целью установления случаев заболевания щитовидной железы в семье и клинико-лабораторное обследование его ближайших родственников) позволяет врачу заподозрить и своевременно диагностировать наследственную форму дифференцированного рака щитовидной железы.

### Материал и методы

В компьютерной базе данных УНПЦЭХТЭОТ с 2007 по 2012 год насчитывается 2021 больных раком щитовидной железы, в т. ч. 1829 – папиллярной формой. Среди них указание на семейный анамнез зарегистрировано у 98 (5,36%). Оценить ретроспективно точный характер наследования и синдромный характер заболевания крайне сложно. Поэтому нами были проанализи-

зированы только особенности течения заболевания с учетом критериев TNM. Особое внимание было уделено эффективности применения метода клинко-генеалогического обследования, что и будет проиллюстрировано на примере яркого клинического случая.

### Результаты и обсуждение

Статистический анализ распределения случаев потенциально «семейного» папиллярного рака щитовидной железы не выявил достоверной разницы в распределении больных по классификации TNM. В общей группе и группе «семейного» папиллярного рака опухоли с минимальной и выраженной экстраорганный инвазией диагностировалась приблизительно в одинаковом количестве: T3 – 26,4% и 28,1% соответственно; метастазы в лимфоузлы 6-го и других коллекторов: N1a – 28,9% и 30,8% соответственно; N1b – 18,2% и 21,5% соответственно; единственным отличием было обнаружение существенно большей частоты многофокусного поражения органа – T1-4: 20,9% и 42,8% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Интересным представляется описание отдельного клинического случая, иллюстрирующего данный вопрос. В хирургическом отделении Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей (УНПЦЭХТЭОТ) была диагностирована семейная форма папиллярного рака щитовидной железы. Больная Г., 1956 г. р. обратилась в поликлинику Центра с жалобами на чувство сжатия в области шеи. При сборе анамнеза заболевания установлено, что мать больной умерла в молодом возрасте от заболевания «шеи», а родная сестра наблюдается около четырех лет у эндокринолога по месту жительства в России. При клиническом осмотре была выявлена увеличенная за счет узлов щитовидная железа, происходящих из обеих долей; особое внимание вызвал узел диаметром 24 мм, расположенный в средней трети правой доли, плотной консистенции, с неровной поверхностью. При УЗ-исследовании шеи обнаружены множественные узлы щитовидной железы размерами от 6 до 30 мм и измененные лимфатические узлы в претрахеальной зоне размерами до 5 мм. Отмечались повышенная плотность и неровные контуры узла (24 мм) правой доли щитовидной железы. Была проведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ). С учетом результатов цитологического исследования был установлен диагноз – папиллярный рак щитовидной железы. В связи с этим больная была прооперирована 11.10.11 г. выполнена операция экстрафасциальная тиреоидэктомия, правосторонняя латеральная и центральная диссекция шеи, лимфаденэктомия. Патогистологическое заключение (ПГЗ) – папиллярный

рак щитовидной железы, многофокусный рост (ипсилатеральные очаги 1 и 2 мм), метастазы в лимфоузлы 6 группы (в 2 из 8). Больной было рекомендовано пройти лечение радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ) и предпринять дальнейшее обследование ближайших родственников. Больная Г., прошла лечение с  $^{131}\text{I}$ , получает супрессивную терапию препаратами L-тироксина и имеет удовлетворительные показатели тиреотропного гормона и тиреоглобулина. По настоятельной рекомендации лечащего врача была обследована единственная (собственных детей больная не имеет) племянница Г., 1991 г.р., у которой при УЗИ выявлено узел диаметром 10 мм в правой доле щитовидной железы. В условиях поликлиники Центра выполнена ТАПБ, по результатам цитологического исследования установлен диагноз папиллярного рака щитовидной железы. Ей проведена операция (21.02.12 г.) – экстрафасциальная тиреоидэктомия с правосторонней и центральной диссекцией шеи. После получения ПГЗ – папиллярный рак щитовидной железы, признаки экстраорганный инвазии – больная также была направлена на лечение  $^{131}\text{I}$ . Ее матери было также рекомендовано пройти обследование в Центре в связи с высоким риском наличия аналогичного заболевания, ведь за четыре года наблюдения по месту жительства ТАПБ с цитологическим исследованием ей не проводили.

При обследовании родной сестры больной Г., (больная В., 54 г.) при УЗИ были обнаружены узлы в обеих долях щитовидной железы в правой 3, размерами 4 мм, 7 мм, 7 мм, в левой – 1, размером 17 мм, опция образования 7 мм, локализованного в нижнем полюсе правой доли, округлой формы без четких границ. Выполнено ТАПБ с последующим цитологическим исследованием узла 7 мм правой доли; получено цитологическое заключение: узел 7 мм правой доли – папиллярный рак щитовидной железы. 27.03.12 г. больной В. выполнена операция: экстрафасциальная тиреоидэктомия, центральная диссекция шеи. Получено ПГЗ – папиллярный рак щитовидной железы, многофокусное поражение, признаки экстраорганный инвазии. Мать и дочь прошли лечение  $^{131}\text{I}$ , получают супрессивную терапию L-тироксином, и имеют удовлетворительные показатели ТТГ и ТГ.

На примере этой семьи доказана эффективность клинко-генеалогического метода для установления семейной формы папиллярного рака щитовидной железы. Уже на уровне первичного обследования, сборе анамнеза о возможных заболеваниях щитовидной железы у родственников больного врач может заподозрить наследственный вариант заболевания. Именно благодаря тщательному изучению семейного анамнеза в описанном нами наблюдении появилась информация о родной сестре и племяннице больной, которые имели заболевание щитовидной железы, о матери больной, умершей вследствие

болезни «шеи». Теперь, ретроспективно можно заподозрить, что она также болела папиллярным раком щитовидной железы. Настойчивая рекомендация врача обследовать ближайших родственников позволила выявить и установить диагноз папиллярного рака у сестры и племянницы больной, проживающих в другом государстве. Таким образом, установление диагноза семейной формы папиллярного рака зависит от нацеленности врача и желания больного помочь как врачу, так и своим родственникам. Знание о наследственном характере заболевания позволит семье больного прицельно контролировать состояние щитовидной железы и своевременно выявлять патологию. Хирургам знание о семейном характере папиллярного рака позволит существенно расширить показания к тотальной тиреоидэктомии (даже при микрокарциномах или подозрении на малигнизацию по данным цито-

логического или экспресс-гистологического исследования), выполнить адекватную операцию на лимфатических коллекторах шеи.

### Выводы

В связи с отсутствием реальных возможностей для генетической диагностики семейной формы папиллярного рака щитовидной железы, следует максимально полно использовать клинико-генеалогический метод для выявления этой патологии. Эффективность метода зависит от настойчивости врача, понимания и желания больного передать информацию ближайшим родственникам о характере заболевания и его последствиях. Знание о наследственном характере заболевания позволит проводить адекватное и своевременное лечение папиллярного рака щитовидной железы.

*Стаття надійшла до редакції: 04. 08. 2013*

*А. П. Нечай, С. М. Черенько, Н. А. Шаповал, В. А. Смоляр, Р. М. Січінава  
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів  
тканин МОЗ України, Київ*

## ДО ПИТАННЯ ПРО СІМЕЙНУ ФОРМУ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

У статті на прикладі однієї родини показана ефективність клініко-генеалогічного методу дослідження в діагностиці сімейної форми папілярного раку щитовидної залози. Сімейні форми папілярного раку складають не менш 5% і характеризуються високою ймовірністю мультифокального зростання. Збір сімейного анамнезу, залучення родичів хворого до обстежень дозволять лікарю встановити спадковий характер захворювання, провести адекватне і своєчасне лікування.

**Ключові слова:** папілярний рак, щитовидна залоза, сімейна форма.

*О. P. Nechay, S. M. Cherenko, N. A. Shapoval, V. A. Smolar, R. M. Sichinava  
Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues  
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

## TO THE QUESTION OF FAMILIAL PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Efficacy of clinical genealogical method in diagnosis of familial papillary thyroid cancer has been illustrated. Familial papillary thyroid cancer comprises more than 5% of all cases and often demonstrates multifocal growth. Due to absence of genetic testing family history taking, investigations of patient's relatives allow to reveal inherited form of papillary carcinoma and provide adequate treatment.

**Keywords:** familial papillary cancer, thyroid gland.