Научная статья

УДК 616-006

DOI: 10.17816/pmj414161-167

ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА В ТРЕХ ПОКОЛЕНИЯХ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА

А.А. Цуркан^{1}, А.В. Карпова,¹ А.Ю. Цуркан²*

¹*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,*

²*Воронежская областная клиническая больница № 1, Российская Федерация*

PAPILLARY MICROCARCINOMA IN THREE GENERATIONS OF THE FIRST DEGREE RELATIVES

A.A. Tsurkan^{1}, A.V. Karpova,¹ A.Yu. Tsurkan²*

¹*Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko,*

²*Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Russian Federation*

Изучены клинические характеристики и исход лечения семейной папиллярной микрокарциномы щитовидной железы в трех поколениях одной семьи.

Семейная папиллярная микрокарцинома щитовидной железы наблюдается у 3–10 % пациентов, страдающих раком из фолликулярных эпителиальных клеток. Диагностика и лечение на сегодня дискуссионны. В Воронежской областной клинической больнице № 1 прооперировано трое пациентов из одной семьи первой степени родства по поводу семейной папиллярной микрокарциномы щитовидной железы. Жалобы на деформацию шеи предъявляла только первая пациентка, у её сына и внучки заболевание протекало бессимптомно. Метастазирование в лимфатические узлы шеи и двухсторонняя локализация опухоли не установлены. В третьем поколении у пациентв в возрасте 19 лет диагностирован мультифокальный рост опухоли. Всем пациентам выполнена тиреоидэктомия. У первой пациентки срок безрецидивного наблюдения после операции составил 18 лет, у второго и третьей – 5 лет. При семейной форме папиллярной карциномы щитовидной железы считаем оправданным активный скрининг родственников, поскольку заболевание в новом поколении может развиваться в более молодом возрасте и с риском мультифокального поражения щитовидной железы даже при микрокарциномах.

Ключевые слова. Семейный папиллярный рак щитовидной железы.

© Цуркан А.А., Карпова А.В., Цуркан А.Ю., 2024

тел. +7 960 112 77 71

e-mail: alexandertsu@yandex.ru

[Цуркан А.А. (*контактное лицо) – студент, ORCID: 0000-0003-1814-9260; Карпова А.В. – проректор по международной деятельности, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0001-9551-6381; Цуркан А.Ю. – врач-хирург, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0001-9319-717X].

© Tsurkan A.A., Karpova A.V., Tsurkan A.Yu., 2024

tel. +7 960 112 77 71

e-mail: alexandertsu@yandex.ru

[Tsurkan A.A. (*contact person) – Student, ORCID: 0000-0003-1814-9260; Karpova A.V. – Vice-Rector for International Affairs, PhD (Medicine). Associate Professor, ORCID: 0000-0001-9551-6381; Tsurkan A.Yu. – PhD (Medicine). Associate Professor, ORCID: 0000-0001-9319-717X].

Family papillary microcarcinoma of the thyroid gland is observed in 3–10 % of patients with cancer from follicular epithelial cells. Diagnosis and treatment are controversial. Three patients from the same family of the first degree of kinship were operated for family papillary microcarcinoma of the thyroid gland in Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1. Only the first patient complained of the neck deformity, her son and granddaughter had an asymptomatic course of the disease. Metastases to the lymph nodes of the neck and bilateral localization of the tumor were not revealed. In the third generation, multifocal tumor growth was diagnosed at the age of 19. All patients underwent thyroidectomy. In the first patient, the period of relapse-free follow-up after surgery was 18 years, in the second and third – 5 years.

In the family form of papillary thyroid carcinoma, we consider active screening of relatives justified since the disease in the new generation may develop at a younger age and with the risk of multifocal thyroid damage even in microcarcinomas.

Keywords. Family papillary thyroid cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком щитовидной железы в мире неуклонно растет за счет увеличения злокачественных новообразований из фолликулярных эпителиальных клеток [1; 2]; более чем в 90 % случаев носит спорадический характер, у 3–10 % пациентов определяется семейная форма с преобладанием папиллярной карциномы [2–4]. Семейный рак из фолликулярных эпителиальных клеток щитовидной железы – рак у двух и более членов семьи первой степени родства при отсутствии других семейных синдромов [5]. В семьях с тремя – пятью родственниками, имеющими диагноз рака щитовидной железы, риск им заболеть составляет 96 % [6]. Семейный рак из фолликулярных эпителиальных клеток имеет аутосомнодоминантный тип наследования [5; 7], описывается как полигенное заболевание, связанное с множеством генов предрасположенности к низкой или умеренной пенетрантности и вариабельной экспрессией [4]. В литературе представлены полярные мнения об особенностях течения и тактики лечения семейной папиллярной карциномы. Ряд ученых утверждает, что семейная форма папиллярного рака, по сравнению со спорадической, развивается в молодом возрасте, чаще имеет мультифокальный рост, дву-

стороннее поражение щитовидной железы, большую частоту метастазирования в лимфатические узлы шеи и вероятность рецидива [2; 7–10]. В других работах при сравнительном анализе результатов лечения пациентов с семейными и спорадическими формами папиллярной карциномы обнаружены схожее течение, исход и сопоставимый прогноз, в том числе в семьях с тремя и более пораженными членами семьи [11–13]. В связи с этим актуальным является изучение клинических характеристик и исхода лечения семейного папиллярного рака щитовидной железы.

Цель исследования – изучить клинические характеристики и исход лечения семейной папиллярной микрокарциномы щитовидной железы в трех поколениях одной семьи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В Воронежской областной клинической больнице № 1 (ВОКБ № 1) прооперированы трое пациентов из одной семьи первой степени родства по поводу семейной папиллярной микрокарциномы щитовидной железы, проживающих в одном поселке М. Воронежской области. Рак установлен у женщины, её сына и внучки, дочери сына. Других эндокринологических

и онкологических заболеваний у них не выявлено.

Пациентка 1, 1956 года рождения (50 лет), в ноябре 2006 г. поступила в ВОКБ № 1 с диагнозом многоузловой нетоксического зоба с жалобами на резкую деформацию шеи справа, чувство сдавления в области шеи. ТТГ – 1,45 мМЕ/л (0,3–4,0), Т₄св. – 11,45 пмоль/л (10,3–24,5), Т₃св. – 5,14 пмоль/л (4–8,6), Ат-ТПО – 61,5 МЕ/мл (0–30). На УЗИ объем щитовидной железы 22,5 см³, справа в верхней трети вдоль капсулы заднего контура гипоехогенное образование 6×7×10 мм, в средней трети образование пониженной эхогенности без четких границ 9×10×11 мм с кальцинатами до 2×3 мм, в нижней трети с переходом на перешеек повышенной эхогенности образование с «халом» 25×28×39 мм; в левой доле в средней трети повышенной эхогенности образование с «халом» 15×18×19 мм, вдоль сосудов шеи лимфатические узлы не изменены. Цитологическое заключение пункционной биопсии правой доли: из образования 25×28×39 мм – фолликулярная опухоль, из образования 9×10×11 мм – подозрение на папиллярный рак; левой доли: из образования 15×18×19 мм – подозрение на фолликулярную опухоль. Выполнена тиреоидэктомия. При исследовании послеоперационного материала: папиллярный рак правой доли (диаметром 1 см) с гиалинозом с кальцификацией, микрофолликулярно-трабекулярная аденома правой доли, микрофолликулярная аденома левой доли на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Радиойодтерапия не проводилась. В послеоперационном периоде получает терапию тироксином в дозе 125 мкг с целевым уровнем ТТГ 0,5–1,0 мМЕ/л. В течение 18 лет наблюдения после операции метастазирования в лимфатические узлы и рецидива заболевания нет.

Пациент 2, 1974 года рождения (46 лет), в мае 2020 г. при лечении у кардиолога по поводу гипертонической болезни для исключения патологии щитовидной железы прошел обследование, в результате которого уже эндокринологом поставлен диагноз многоузловой нетоксического зоба, и больной направлен на операцию в ВОКБ № 1. ТТГ – 2,33 мМЕ/л (0,3–4,0), Т₄св. – 10,78 пмоль/л (10,3–24,5), Т₃св. – 6,26 пмоль/л (4–8,6), Ат-ТПО – 80,4 МЕ/мл (0–30), кальцитонин – 1,2 пг/мл. На УЗИ объем щитовидной железы 24,1 см³, в правой доле в верхней трети вдоль капсулы заднего контура пониженной эхогенности образование без четких границ 12×10×11 мм с несколькими кальцинатами до 5×3 мм, аваскулярное, TIRADS 5, справа в нижнем полюсе гипоехогенные образования 4 и 4,5 мм с периферическим типом кровотока TIRADS 3; в левой доле в средней трети – повышенной эхогенности образование с «халом» 13×15×10 мм, вертикально ориентированное образование с периферическим типом кровотока, TIRADS 4, в нижней трети вдоль капсулы заднего контура – гипоехогенное образование 5×3×6 мм с периферическим типом кровотока, TIRADS 3. Вдоль сосудов шеи лимфатические узлы не изменены. Цитологическое заключение пункционной биопсии: из образования правой доли 7×9×10 мм (TIRADS 5) – вероятно, папиллярный рак (Bethesda V), из образования левой доли 13×15×10 мм (TIRADS 4) – фолликулярная опухоль (Bethesda IV). Выполнена тиреоидэктомия. При исследовании послеоперационного материала: фолликулярная аденома левой доли, папиллярный рак правой доли (0,9 см в диаметре) с вторичными дегенеративными изменениями – фиброзом, гиалинозом опухолевого узла, ростом опухоли в пределах ткани щитовидной железы, без прорастания опухоли за пределы ткани

щитовидной железы. Лимфоваскулярная инвазия, опухолевые эмболы в просветах сосудов не констатированы. Хирургические линии иссечения без признаков опухолевого роста. Вне опухоли ткань с морфологической картиной микро- и макрофолликулярного коллоидного зоба, умеренно выраженного аутоиммунного тиреоидита. Радиойодтерапия не проводилась. В послеоперационном периоде получает терапию тироксином в дозе 150 мкг с целевым уровнем ТТГ 0,5–1,0 мМЕ/л. В течение 5 лет наблюдения после операции данных за метастазирование в лимфатические узлы и рецидива заболевания нет.

Пациентка 3, 2001 года рождения (19 лет), узнав в мае 2020 г., что у отца диагностирован рак щитовидной железы при полном отсутствии жалоб со стороны шеи, решила пройти обследование, в результате которого поставлен диагноз многоузлового нетоксического зоба, и через неделю после выписки отца была госпитализирована в ВОКБ № 1 для оперативного лечения. ТТГ – 1,42 мМЕ/л (0,3–4,0), Т₄св. – 15,61 пмоль/л (10,3–24,5), Т₃св. – 7,11 пмоль/л (4–8,6), Ат-ТПО – 42,4 МЕ/мл (0–30), кальцитонин – 2,3 пг/мл. На УЗИ щитовидной железы: объем 27,2 см³, в правой доле в верхнем полюсе – гипоехогенное образование 4,5 мм в диаметре, неправильной формы с нечетким контуром с гиперэхогенными включениями до 1 мм, кровоток периферический, TIRADS 5, вдоль заднего контура в средней трети многоузловое изоэхогенное образование с «хало», неоднородной структуры за счет участков разряжения, кровоток смешанный, TIRADS 3, в нижней трети левой доли – гипоехогенное образование с фестончатым контуром неправильной формы, неоднородной структуры 5×7×8 мм, кровоток смешанный, TIRADS 4. Вдоль сосудов шеи лимфатические узлы не изменены. Цитологи-

ческое заключение пункционной биопсии: из образования правой доли 4,5 мм (TIRADS 5) – подозрение на папиллярный рак (Bethesda VI), из образования левой доли 5×7×8 мм (TIRADS 4) – фолликулярная опухоль (Bethesda IV). Выполнена тиреоидэктомия. При исследовании послеоперационного материала: микрофолликулярная аденома левой доли, на фоне аутоиммунного тиреоидита папиллярная микрокарцинома с мультицентрическим ростом в правой доле (очаги опухоли от 0,1 до 0,7 см), с ростом в пределах ткани щитовидной железы, без прорастания в прилежащую клетчатку. Лимфоваскулярная инвазия, опухолевые эмболы в просветах сосудов не констатированы. Хирургические линии иссечения без признаков опухолевого роста. Радиойодтерапия не проводилась. В послеоперационном периоде получает терапию тироксином в дозе 150 мкг с целевым уровнем ТТГ 0,5–1,0 мМЕ/л. В течение 5 лет наблюдения после операции данных за метастазирование в лимфатические узлы и рецидива заболевания нет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ген семейного папиллярного рака щитовидной железы не установлен, поэтому клиницисты при его диагностике полагаются на семейный анамнез [1; 3]. В нашем исследовании папиллярный рак нашли у женщины, её сына и внучки. Учитывая, что рак выявлен у трех членов семьи первой степени родства, вероятность спорадических мутаций является крайне низкой [5; 6]. У первой пациентки обнаружили опухоль размером 1 см, у её сына – 0,9 см, у внучки – очаги от 0,1 до 0,7 см в диаметре. Во всех случаях рак локализовался в правой доле в сочетании с поражением левой доли фолликулярной аде-

номой, что может указывать на сходные генетические мутации в патогенезе семейного папиллярного рака щитовидной железы [4]. Жалобы на деформацию шеи предъявляла только первая пациентка. В последующих двух поколениях заболевание протекало бессимптомно. Метастазирование в лимфатические узлы шеи, двусторонняя локализация опухоли при семейной папиллярной карциноме [2; 7; 10], в том числе при опухолях до 1 см, отмеченные в работе M. Sarezzone с соавт. [8], у наших пациентов не установлены. Считаем, что при размере опухоли до 1 см семейный папиллярный рак может иметь менее агрессивное течение. T.-Y. Sung с соавт. описывают, что у пациентов с семейной папиллярной карциномой до 1 см агрессивность в отношении мультифокальности, экстра-тиреоидной инвазии, метастазирования в центральные лимфатические узлы и вероятность рецидива меньше, чем у пациентов с опухолью более 1 см [14]. При увеличении размера опухоли на 1 мм, по мнению A. Rios с соавт., вероятность рецидива возрастает в 1,403 раза [13]. В нашем исследовании у внучки первой пациентки появился мультифокальный рост опухоли. Z. Li с соавт. приводят более высокую частоту мультифокальности при семейной форме, по сравнению со спорадической [2]. В третьем поколении рак диагностирован в 19 лет, что в 2,4 и 2,6 раза раньше, по сравнению со вторым и первым поколениями соответственно. На более молодой возраст при семейной папиллярной карциноме указывает M. Lakis с соавт. [10]. Учитывая наличие противоречивых сведений об агрессивности семейной папиллярной карциномы, по сравнению со спорадической, вопрос о необходимости агрессивной тактики его лечения остается открытым [4; 13]. Ряд исследователей проводят тиреоидэктомию с центральной

лимфодиссекцией и радиоiodтерапией [2; 4; 7; 9]. Другие ученые рекомендуют лечить пациентов с семейной формой в соответствии со стадией заболевания аналогично спорадической [11–13]. В нашем исследовании всем пациентам выполнена тиреоидэктомия, так как по данным обследования метастазы в лимфатические узлы центральной зоны не установлены. У первой пациентки срок безрецидивного наблюдения после операции составил 18 лет, у второго и третьей – 5 лет.

Выводы

Наличие папиллярного рака щитовидной железы у пациентов первой линии родства, оперированных по этому поводу, увеличивает вероятность злокачественной опухоли щитовидной железы у потомков. При семейной форме папиллярной карциномы щитовидной железы считаем оправданным активный скрининг родственников, поскольку заболевание в новом поколении может развиваться в более молодом возрасте и с риском мультифокального поражения щитовидной железы даже при микрокарциномах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Бабинская С.А., Калинин Н.Ю., Ильин А.А., Северская Н.В., Чеботарева И.В., Нижегородова К.С., Румянцев П.О., Тюльпачев А.Н. Клинический случай наследственной формы папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена DICER1. Проблемы эндокринологии 2017; 63 (5): 320–324 / Babinskaya S.A., Kalinchenko N.Y., Ilyin A.A., Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Nizhegorodova K.S., Rumyantsev P.O., Tiulpakov A.N. A clinical case of

hereditary papillary thyroid carcinoma associated with a germline DICER1 gene mutation. *Problems of Endocrinology* 2017; 63 (5): 320–324. DOI: 10.14341/probl2017635320-324 (in Russian).

2. Li Z., Zhang H., Yan Y., Li X., Jia M., Zhou H., Lu X. Clinical relevance and outcome of familial papillary thyroid cancer: a single institution study of 626 familial cases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14 (14): 1200855. DOI: 10.3389/fendo.2023.1200855.

3. Казубская Т.П., Козлова В.М., Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Марохонов А.В., Баранова А.В., Иванова Н.И., Степанова А.А., Поляков А.В., Белев Н.Ф., Бржезовский В.Ж. Фолликулярно-клеточный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы, генетическая обусловленность и молекулярные маркеры диагностики. *Архив патологии* 2014; 76 (5): 3–12 / *Kazubskaja T.P., Kozlova V.M., Kondrat'eva T.T., Pavlovskaja A.I., Marahonov A.V., Baranova A.V., Ivanova N.I., Stepanova A.A., Poljakov A.V., Belev N.F., Brzhezovskij V.Zh.* Follicular-cellular (papillary and follicular) thyroid cancer, genetic conditioning and molecular markers of diagnosis. *Russian Journal Archive of Pathology* 2014; 76 (5): 3–12 (in Russian).

4. Capezzone M., Robenshtok E., Cantara S., Castagna M.G. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest* 2021; 44 (5): 943–950. DOI: 10.1007/s40618-020-01435-x.

5. Sippel R.S., Caron N.R., Clark O.H. An Evidence-based Approach to Familial Nonmedullary Thyroid Cancer: Screening, Clinical Management, and Follow-up. *World J Surg* 2007; 31 (5): 924–33. DOI: 10.1007/s00268-006-0847-1.

6. Charkes N.D. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid*. 2006; 16 (2): 181–6. DOI: 10.1089/thy.2006.16.181.

7. Rashid M.O., Haq N., Farooq S., Kiran Z., Siddique S., Pervez S., Islam N. Three sibilings with familial non-medullary thyroid carcinoma: a case series. *J Med Case Rep*. 2016; 2 (10): 213. DOI: 10.1186/s13256-016-0995-3.

8. Capezzone M., Secchi C., Fralassi N., Cantara S., Brillì L., Ciuoli C., Pilli T., Maino F., Forle O.R., Pacini F. Should familial disease be considered as a negative prognostic factor in micropapillary thyroid carcinoma? *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (10): 1205–1213. DOI: 10.1007/s40618-019-010390.

9. Alsanea O., Clark O.H. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2001; 13 (1): 44–51. DOI: 10.1097/00001622-200101000-00009.

10. Lakis M., Giannaku A., Nokel P.J., Wiseman D., Gara S.K., Pate D., Sater Z.A., Kushchayeva E.Y., Klubo-Gwiedzinska J., Nilubol N., Merino M.J., Magazine K.E. Do patients with familial nonmedullary thyroid cancer present with more aggressive disease? *Surgery*. 2019; 165 (1): 50–57. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.075.

11. Robenshtok E., Tzvetov G., Grozinsky-Glasberg S., Shraga-Shutzky I., Weinstein R., Lazar L., Serov S., Singer J., Hirsch D., Shimon I., Benbassat C. Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: a retrospective controlled study. *Thyroid*. 2011; 21 (1): 43–8. DOI: 10.1089/thy.2009.0406.

12. Lob K.C. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid*. 1997; 7 (1): 107–13. DOI: 10.1089/thy.1997.7.107.

13. Ríos A., Rodríguez M.A., Puñal J.A., Moreno P., Mercader E., Ferrero E., Ruiz-Pardo J., Morlan M.A., Martín J., Duran-Poveda M., Bravo J.M., Casanova D., Salvador Egea M.P., Torregrosa N.M., Exposito-Rodríguez A., Martínez-Fernández G., Carrión A.M., Vidal O., Herrera F., Ruiz-Merino G., Rodríguez J.M. Biological behavior of familial papillary thyroid

microcarcinoma: Spanish multicenter study. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407 (8): 3631–3642. DOI: 10.1007/s00423-022-02704-4.

14. *Sung T.-Y., Lee Y., Jong H.Y., Chung K.-W., Hong S.J.* Surgical Management of Familial Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Institution Study of 94 Cases. *World J Surg.* 2015; 39 (8): 1930–5. DOI: 10.1007/s00268-015-3064-y.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 02.07.2024

Одобрена: 03.08.2024

Принята к публикации: 06.08.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Цуркан, А.А. Папиллярная микрокарцинома в трех поколениях первой степени родства / А.А. Цуркан, А.В. Карпова, А.Ю. Цуркан // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 161–167. DOI: 10.17816/pmj414161-167

Please cite this article in English as: Tsurkan A.A., Karpova A.V., Tsurkan A.Yu. Papillary microcarcinoma in three generations of the first degree relatives. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 161-167. DOI: 10.17816/pmj414161-167