Клинический случай | Case Report

Сочетание медуллярного рака щитовидной железы и почечно-клеточного рака у одного пациента©Ю.А. Долинская^{1*}, С.П. Шевченко², В.Н. Максимов¹, Е.Н. Воропаева¹, О.Д. Рымар¹¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия² ФГБОУ ВО Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Пациенты, получившие лечение по поводу первого злокачественного новообразования, остаются в группе повышенного риска развития второй первичной опухоли на протяжении всей последующей жизни. Описан редкий случай медуллярного рака щитовидной железы и светлоклеточного почечно-клеточного рака почки у одного пациента. Медуллярный рак щитовидной железы является орфанным заболеванием. Пациент находился под динамическим наблюдением онколога и эндокринолога по поводу медуллярного рака щитовидной железы. Пациент и его родственники первой линии прошли молекулярно-генетическое тестирование, наличие наследственной формы медуллярного рака было исключено. В ходе наблюдения было обнаружено злокачественное образование почки и проведено хирургическое лечение. В результате лечения и наблюдения нет данных за прогрессирование рака щитовидной железы и рака почки, достигнута компенсация сопутствующих заболеваний. При наблюдении за больными с медуллярным раком щитовидной железы необходимо использовать имеющийся современный диагностический арсенал, включая позитронно-эмиссионную томографию, так как пациенты остаются в группе повышенного риска прогрессирования заболевания и развития второй опухоли на протяжении всей последующей жизни. Кроме того, данный случай наглядно иллюстрирует необходимость проведения рутинного исследования кальцитонина в качестве диагностического маркера прогрессирования медуллярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, рак почки, клинический случай.**Combination of medullary thyroid cancer and renal cell carcinoma in one patient**©Yuliya A. Dolinskaya^{1*}, Sergey P. Shevchenko², Vladimir N. Maksimov¹, Elena N. Voropaeva¹, Oksana D. Rymar¹¹ Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

Patients who received treatment for the first malignant neoplasm remain in the group at increased risk of developing a second primary tumor throughout their later life. A rare case of medullary thyroid cancer and renal cell carcinoma of the kidney is described in one patient. Medullary thyroid cancer is an orphan disease. The patient and his first-line relatives underwent molecular-genetic testing, the presence of a hereditary form of medullary cancer was excluded. During the observation, malignant kidney formation was detected, and surgical treatment was performed. The patient because of treatment and surveillance does not have data for the progression of thyroid cancer and kidney cancer, compensation for concomitant diseases has been achieved. When observing patients with medullary thyroid cancer, it is necessary to use the existing modern diagnostic arsenal, including positron emission tomography, since patients remain in the group at increased risk of disease progression and development of the second tumor throughout the entire subsequent life. In addition, this case clearly illustrates the need for a routine study of calcitonin as a diagnostic marker for the progression of medullary thyroid cancer.

Key words: medullary thyroid cancer, renal cancer, case report.**Актуальность**

Медуллярный рак (МРЩЖ) составляет примерно 4–8% случаев раков щитовидной железы (ЩЖ), по частоте встречаемости в популяции (7 случаев на 100 тыс. человек) подпадает под критерии орфанного заболевания и входит в перечень орфанных заболеваний по данным Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации от 25 мая 2013 г. [1, 2]. Источником образования медуллярной карциномы являются парафолликулярные С-клетки ЩЖ, в норме вырабатывающие кальцитонин — гормон, участвующий в регуляции обмена кальция в организме. Определение концентрации кальцитонина в крови широко используется для выявления опухоли, а также

оценки эффективности проведенного лечения. Нередко медуллярная карцинома наследуется не как отдельное заболевание, а в виде одной из частей синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН), приводящего к появлению опухолей сразу нескольких эндокринных желез. На наследственные формы приходится 20–30% случаев МРЩЖ. Из них 60–85% пациентов с синдромом МЭН типа 2А, 5% с синдромом МЭН типа 2В и 10–35% с семейной (“чистой”, изолированной) формой МРЩЖ, клинически проявляющейся только МРЩЖ [3].

МРЩЖ был впервые описан J. Hazard и соавт. в 1959 г. О семейных вариантах МРЩЖ впервые сообщили в 1961 г., было отмечено, что эта форма наследуется аутосомно-доминантным путем [4]. В 1961 г. J. Sipple и соавт. [5] сообщили об ассоциации МРЩЖ с феохромоцитомой. В 1968 г. этот комплекс заболеваний назвали МЭН 2 и включили в него гиперпаратиреоз как часть синдрома [6]. В настоящее время в состав синдрома МЭН 2А входят МРЩЖ, феохромоцитома, гиперпаратиреоз. В состав синдрома МЭН 2В включают МРЩЖ, феохромоцитому, множественные невромы слизистых, ганглионейроматоз желудочно-кишечного тракта; пациенты с МЭН 2В имеют марфаноидную внешность.

Почечно-клеточный рак составляет 2–3% всех опухолей. На долю почечно-клеточного рака приходится около 90% всех злокачественных опухолей почек, обладающих специфическими патогистологическими и генетическими характеристиками. Частота заболеваемости среди мужчин в 1,5 раза выше, чем среди женского населения. Пик заболеваемости приходится на возрастной промежуток 60–70 лет [7]. Чаще всего в ЩЖ метастазируют опухоли почки (48,1%), колоректальный рак (10,4%), рак легких (8,3%), рак молочной железы (7,8%), меланомы (4%) и саркома (4%).

Литературный обзор исследований показывает, что обнаружены взаимные ассоциации рака ЩЖ с раком молочной железы и почек, независимо от того, какой рак произошел впервые. Исследование, в котором использовались данные из Калифорнийского реестра рака, отметило, что общий стандартизованный коэффициент заболеваемости SIR (*англ.* standardized incidence ratio, отношение наблюдаемого числа случаев к ожидаемому) составляет 3,9 для развития рака почки после первичного рака ЩЖ, отмечается повышенный риск в период до 1 года и более 5 лет после постановки диагноза. Brown и соавт. отметили, что стандартизованный коэффициент заболеваемости равен 2,4 для развития рака почки и почечной лоханки после первичного рака ЩЖ. Повышенный риск был отмечен у пациентов, не подвергшихся лучевой терапии. Liu и соавт. также отме-

тили взаимные повышенные риски рака почек после рака ЩЖ, молочной железы, предстательной железы и других злокачественных новообразований при изучении базы данных о семейном раке Швеции. Во всех вышеперечисленных исследованиях связь между раком ЩЖ и раком почки представляется наиболее сильной. В исследовании, в котором было проанализировано 10 145 случаев рака почки, было показано, что многие распространенные виды рака связаны с повышенным риском развития рака почки в первые 5 лет после постановки диагноза. Повышенные стандартизованные коэффициенты заболеваемости раком почки были отмечены для всех 10 оцениваемых злокачественных новообразований в первые 12 мес после постановки диагноза. Коэффициенты заболеваемости оставались повышенными через 12–59 мес после постановки диагноза для всех видов рака, за исключением рака молочной железы и предстательной железы [2].

В данной статье представлен случай МРЩЖ и светлоклеточного почечно-клеточного рака почки у одного пациента. При этом каждая опухоль имеет определенные признаки злокачественности, характерные для данной локализации, и не является рецидивом или метастазом предшествующей опухоли. Важно отметить, что в зарубежной литературе встречаются единичные описания случаев сочетания медуллярного рака с другими первичными опухолями другой локализации. Описываемый случай представляет интерес как впервые публикуемый в российской научной литературе редкий вариант сочетания МРЩЖ и опухоли почки.

Описание случая

Мужчина 62 лет в ноябре 2013 г. обратился к эндокринологу с результатами ультразвукового исследования ЩЖ. Выявлено два узловых образования в левой доле (1,5 см и 1,5 см) и узловое образование в правой доле (0,6 см) ЩЖ. Активно жалоб не предъявлял.

Впервые по данным ультразвукового исследования ЩЖ было выявлено узловое образование левой доли 1,1 см в 1997 г. По данным гормонального анализа в течение последующих лет уровень гормонов тиреоидной группы был в пределах референсных значений, кальцитонин не определялся. Наследственный анамнез по онкологическим заболеваниям не отягощен.

Для исключения злокачественного характера поражения ЩЖ проведена тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием пунктата узловых образований ЩЖ. Заключение цитолога: гюртклеточная аденома. По данным гормонального обследования уровень тиреотропного гормона (ТТГ) находился в пределах референсных значений, обнаружен высокий уровень кальцитонина сыворотки – 1096 пг/мл

(референсный диапазон ниже 8,4 пг/мл). Общий кальций в венозной плазме был в пределах нормальных значений. Учитывая результаты обследования, в марте 2014 г. в 6-м онкологическом отделении ГБУЗ ГKB №1 г. Новосибирска проведена операция — тиреоидэктомия с диссекцией центральной клетчатки шеи. По результатам патоморфологического заключения: медулярный рак левой доли с инвазией собственной капсулы. Заключительный диагноз: медулярный рак щитовидной железы T2N1aM0 (III стадия). Послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень кальцитонина снизился до 628 пг/мл, однако значительно превышал верхнюю границу нормы. Исключено наличие феохромоцитомы путем анализа нефринов плазмы крови: метанефрин 39,1 пг/мл (референсное значение менее 90 пг/мл), норметанефрин 48,3 пг/мл (референсное значение менее 180 пг/мл).

В лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИТПМ (г. Новосибирск) проведено генетическое тестирование на наличие мутаций в 10, 11, 13, 14, 15, 16-м экзонах гена *RET*, ассоциированных с развитием МРЩЖ [10–12]. Не было найдено мутаций у пациента, его сына и дочери. Таким образом, наличие у пациента множественной эндокринной неоплазии 2 типа было исключено.

Пациент находился под динамическим наблюдением онколога и эндокринолога. Получал заместительную гормональную терапию L-тироксин в дозе 75–100 мкг в сутки. Спустя 6 мес (25.09.2014) после оперативного вмешательства констатируется прогрессирование основного заболевания: при ультразвуковом исследовании были обнаружены гипоехогенные неоднородные образования с четкими контурами вдоль левого сосудистого пучка (12 × 8,8 × 10 мм, 12 × 8 × 10 мм, 6,1 × 4,5 × 4,2 мм, 5,3 × 3,6 × 5 мм). По результатам цитологического исследования пунктата лимфоузлов слева были найдены преимущественно разрозненные и в небольших группах клетки МРЩЖ. 05.11.2014 была выполнена операция — модифицированная радикальная лимфодиссекция слева. Гистологическое заключение операционного материала подтвердило наличие метастазов медулярной карциномы щитовидной железы. Послеоперационный период проходил без осложнений, проводилась заместительная терапия L-тироксин 100–125 мкг в сутки, уровень ТТГ в пределах 0,027–1,36 мЕд/мл.

Уровень кальцитонина снизился с 621 до 89 пг/мл. В дальнейшем уровень кальцитонина в течение полутора лет наблюдения колебался в диапазоне 36–94 пг/мл (рисунк). Согласно национальным рекомендациям такой уровень кальцитонина (менее 150 пг/мл) может быть ассоциирован с местнораспространенным процессом. Отдаленные метастазы в данной ситуации возможны, но обычно небольшого размера и, как правило, трудно верифицируемы [11].

В ходе дальнейшего наблюдения проводились ультразвуковые исследования органов шеи, органов брюшной

полости. Данных за прогрессирование заболевания, других новообразований не было выявлено, но уровень кальцитонина не снижался до референсных значений, хотя и оставался достаточно стабильным и не превышал 150 пг/мл. Таким образом, учитывая отсутствие биохимической ремиссии, для исключения наличия метастазов пациенту была проведена компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием.

При проведении мультиспектральной компьютерной томографии органов брюшной полости (02.06.2016) было выявлено гипervasкулярное кистозно-солидное новообразование правой почки размером 2,1 × 1,7 × 1,9 см, лимфатические узлы в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазу не увеличены. Было принято решение об оперативном вмешательстве. 11.06.2016 была выполнена лапароскопическая резекция правой почки в урологическом отделении медицинского центра “Авиценна” (Новосибирск). Гистологическое заключение показало светлоклеточный почечно-клеточный рак почки, мультилокулярная кистозная форма, I степень злокачественности опухолевых клеток по Фурману (F1). Хирургический край отрицательный.

В последующем пациент обратился в Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (Санкт-Петербург) для проведения ПЭТ/КТ всего тела (диагностический ПЭТ/КТ-центр в Новосибирске должен открыться в 2017 г.). В результате исследования были найдены ⁶⁸Ga-DOTA-TATE-позитивные надключичные лимфатические узлы слева с невысоким уровнем накопления радиофармпрепарата, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE-негативные очаговые изменения костной структуры смешанного характера. В декабре 2016 г. проведено повторное оперативное лечение в объеме селективной лимфодиссекции шеи (V уровень) в Северо-Западном центре эндокринологии и эндокринной хирургии (Санкт-Петербург). Послеоперационный уровень кальцитонина определяется менее 2 пг/мл.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Основным онкомаркером, который следует оценивать у пациентов с медулярным раком, является кальцитонин. В ходе наблюдения этот показатель регулярно оценивался у пациента. Результаты представлены на рисунке.

Лечение

Этапы хирургического лечения описываемых заболеваний были приведены выше. Также стоит отметить, что пациент имел ряд сопутствующих заболеваний: сахарный диабет 2 типа, гипертоническую болезнь и мультифокальный атеросклероз. Сахарный диабет 2 типа был выявлен в 2014 г., на фоне лечения метформином поддерживаются целевые показатели гликемии, гликированный гемоглобин в пределах 5,8–6,3%. Гипертоническая болезнь с молодого

Рис. Уровень кальцитонина (пг/мл) за период наблюдения (референсные значения для мужчин 0–8,4 пг/мл).

возраста, принимает амлодипин 5–10 мг в сутки, азилсартан 40–80 мг в сутки, индапамид 1,5 мг в сутки. В 2015 г. выявлен атеросклероз артерий нижних конечностей со стенозом общей бедренной артерии слева до 65%; атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически не значимый. Получает лечение аторвастатином 20 мг под контролем липидного спектра.

Исход и результаты последующего наблюдения

В настоящее время состояние пациента удовлетворительное, продолжает получать заместительную терапию L-тироксином, доза снижена до 88 мкг в сутки, так как уровень ТТГ был 0,36 мЕД/л. Известно, что пациентам с МРЩЖ после тиреоидэктомии показана заместительная терапия левотироксином с целевым диапазоном уровня ТТГ в пределах от 0,5 до 2,5 мЕД/л, супрессивная терапия не показана [11]. Показатели гликемии (гликированный гемоглобин 6,1% от 02.2017), липидного спектра и артериального давления стабилизированы в пределах рекомендованных значений. Пациент продолжает наблюдаться у онколога, на настоящий момент данных за прогрессирование рака ЩЖ и рака почки нет.

Обсуждение

Приведенный клинический случай является редким наблюдением МРЩЖ и светлоклеточного почечно-клеточного рака почки у одного пациента. Описанное наблюдение представляет определенный практический интерес для онкологов смежных специальностей, эндокринологов. В процессе наблюдения пациента использовались все доступные методы обследования, проводилась динамическая оценка уровня кальцитонина. На сегодняшний день остаются актуальными вопросы ранней диагностики заболевания, проведение семейного генетического скри-

нинга наследственных форм МРЩЖ с внедрением профилактической тиреоидэктомии, разработкой новых методов радионуклидной диагностики и лечения. Оценивая уровень кальцитонина, важно обращать внимание не только на его абсолютное значение, но и на степень прироста. Согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению и диагностике МРЩЖ уровень кальцитонина должен быть определен у всех пациентов с узловым зобом, однако у данного пациента не был оценен уровень кальцитонина в силу того, что на момент диагностики заболевания рекомендации еще не вступили в законную силу.

Заключение

При наблюдении за больными с медулярным раком щитовидной железы необходимо использовать имеющийся современный диагностический арсенал, включая позитронно-эмиссионную томографию, так как пациенты остаются в группе повышенного риска прогрессирования заболевания и развития второй опухоли на протяжении всей последующей жизни. Кроме того, данный случай наглядно иллюстрирует необходимость проведения рутинного исследования кальцитонина в качестве диагностического маркера прогрессирования медулярного рака щитовидной железы.

Дополнительная информация

Согласие пациента. Персональные медицинские данные публикуются в журнале “Клиническая и экспериментальная тиреоидология” с письменного согласия пациента.

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

Список литературы [References]

- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-2648. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12<2638::aid-cnrcr31>3.0.co;2-1.
- National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma*. Version 1.2009. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; 2009.
- Brandi ML, Gagel RF, Angelini A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-5671. doi: 10.1210/jcem.86.12.8070.
- Shaha AR, Cohen T, Ghossein R, Tuttle RM. Late-onset medullary carcinoma of the thyroid: need for genetic testing and prophylactic thyroidectomy in adult family members. *Laryngoscope*. 2006;116(9):1704-1707. doi: 10.1097/01.mlg.0000233509.83679.ee.
- Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med*. 1961;31(1):163-166. doi: 10.1016/0002-9343(61)90234-0.
- Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47(5):371-409.
- Bensalah K., Ljungberg B., Bex A., и др. Рекомендации Европейской ассоциации урологов 2014 г. Почечно-клеточный рак. // РМЖ. — 2014. — Т. 22. — №17. — С. 1218–1233. [Bensalah K, Ljungberg B, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *RMZh*. 2014;22(17):1218-1233. (In Russ.)]
- Lal G, Groff M, Howe JR, et al. Risk of subsequent primary thyroid cancer after another malignancy: latency trends in a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1887-1896. doi: 10.1245/s10434-011-2193-2.
- Abdel-Rahman O. Risk of subsequent primary kidney cancer after another malignancy: a population-based study. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(5):e747-e754. doi: 10.1016/j.clgc.2017.02.004.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612. doi: 10.1089/thy.2008.0403.
- Абдулхабирова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Е., и др. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. // Эндокринная хирургия. — 2012. — Т. 6. — №1. — С. 5–17. [Abdulkhabirova FM, Bel'tsevich DG, Vanushko VE, et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines. *Endocrine surgery*. 2012;6(1):5-17. (In Russ.)] doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-5-17.
- Долинская Ю.А., Шевченко С.П., Воропаева Е.Н. Молекулярная диагностика медуллярного рака щитовидной железы в Новосибирске. / Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов; Москва, 2–5 марта 2016 г. — М.; 2016. — С. 78. [Dolinskaya YA, Shevchenko SP, Voropaeva EN. Molekulyarnaya diagnostika medullyarnogo raka shchitovidnoy zhelezy v Novosibirske. In: Proceedings of the 7th All-Russian Congress of Endocrinologists; Moscow, 2–5 Mar 2016. Moscow; 2016. p. 78. (In Russ.)]

Информация об авторах [Authors info]

*Долинская Юлия Александровна [Yuliya A. Dolinskaya]; адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6459-7780>; eLibrary SPIN: 1676-5298; e-mail: dolin-yuliya@yandex.ru

Шевченко Сергей Петрович, д.м.н., профессор [Sergey P. Shevchenko, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6672-2880>; eLibrary SPIN: 9722-2415; e-mail: shevchenko_sp@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>; eLibrary SPIN: 9953-7867; e-mail: medik11@mail.ru

Воропаева Елена Николаевна, к.м.н. [Elena N. Voropaeva, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7542-7285>; eLibrary SPIN: 4424-2094; e-mail: vena.81@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.com

Как цитировать [To cite this article]

Долинская Ю.А., Шевченко С.П., Максимов В.Н., Воропаева Е.Н., Рымар О.Д. Сочетание медуллярного рака щитовидной железы и почечно-клеточного рака у одного пациента. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2018. — Т.14. — №1. — С. 34–38. doi: 10.14341/ket9259

Dolinskaya YA, Shevchenko SP, Maksimov VN, Voropaeva EN, Rymar OD. Combination of medullary thyroid cancer and renal cell carcinoma in one patient. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(1):34-38. doi: 10.14341/ket9259

Рукопись получена: 31.07.2017. Рукопись одобрена: 23.04.2018.

Received: 31.07.2017.

Accepted: 23.04.2018.