

## ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.453-008.61-02:616.441-006.61-036.1

Н. В. Северская, А. А. Ильин, И. В. Чеботарева, П. А. Исаев, В. С. Медведев,  
В. В. Попучиев, П. О. Румянцев**СИНДРОМ КУШИНГА У БОЛЬНОЙ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Медицинский радиологический научный центр (дир. — акад. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Случаи развития синдрома Кушинга у больных медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) редки. Причиной избыточной продукции надпочечниковых стероидов может быть как сама медуллярная карцинома, секретирующая АКТГ, проопиомеланокортин (ПОМК) или кортиколиберин (КРГ), так и сопутствующие опухоли гипофиза и надпочечников [5, 6, 8, 10, 15—17, 19]. Мы представляем больную МРЩЖ, у которой через 11 лет после манифестации МРЩЖ развилась картина гиперкортицизма.

Больная У., 1976 года рождения, впервые поступила в клинику Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) РАМН в 1999 г. Из анамнеза выяснилось, что в 1991 г. было выявлено узловое образование в щитовидной железе (ЩЖ). В декабре 1998 г. при цитологическом исследовании диагностирован рак ЩЖ с метастазами в лимфатические узлы шеи. На первом этапе лечения была проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в дозе 40 Гр на зону первичного очага и регионарного лимфоколлектора слева, затем выполнены тиреоидэктомия, операция типа Крайля слева. При гистологическом исследовании выявили низкодифференцированный рак ЩЖ, после чего больную направили в МРНЦ РАМН.

При пересмотре в МРНЦ РАМН готовых гистологических препаратов и после проведения иммуногистохимического исследования был диагностирован МРЩЖ, состоящий из кальцитонинпродуцирующих клеток, с метастазами в лимфатические узлы шеи и наличием фокусов опухоли в окружающей клетчатке за пределами ЩЖ.

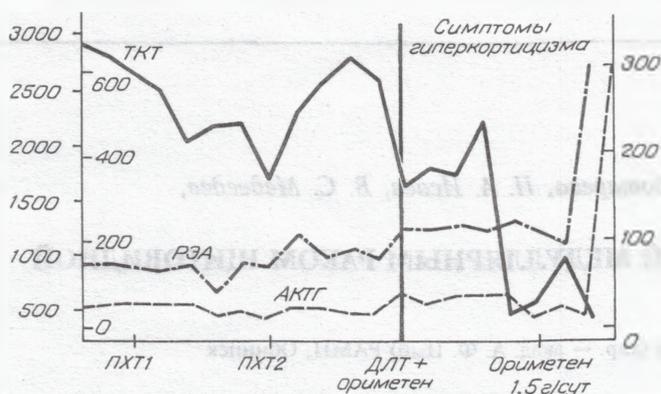
При поступлении в клинику (20.04.99) у больной был повышен уровень сывороточного кальцитонина (ТКТ) до 2176 (0—12) пг/мл и РЭА до 47,5 (0—3,5) нг/мл. При УЗИ выявлено увеличение паратрахеальных и паравазальных лимфатических узлов шеи справа. При компьютерной томографии (КТ) обнаружено объемное образование в средостении. Больной провели футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи справа, стернотомию и удаление лимфатических узлов средостения. При гистологическом исследовании подтверждены метастазы МРЩЖ в паратрахеальные и паравазальные лимфатические узлы шеи, лимфатические узлы средостения, комплексы МРЩЖ в фиброзной и жировой ткани.

При последующем наблюдении у больной трижды выявляли рецидив заболевания в ложе ЩЖ и

метастазы в лимфатические узлы шеи, по поводу чего ее дважды оперировали и провели курс полихимиотерапии (ПХТ) с использованием винорельбина 30 мг/м<sup>2</sup> и гемзара 1,5 г/м<sup>2</sup>. На фоне ПХТ отмечено прогрессирование заболевания (увеличились размеры и число лимфатических узлов шеи, появилось образование в средостении размером 42 мм), в связи с чем изменили схему ПХТ (заведос 10 мг/м<sup>2</sup>, дакарбозин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 250 мг/м<sup>2</sup>).

После завершения последнего курса ПХТ отмечено уменьшение размеров метастазов, однако концентрации ТКТ (2789,2 пг/мл) и РЭА (95,36 нг/мл) нарастали. Тогда же появились гирсутизм и нарушение менструального цикла (аменорея). При исследовании уровня пролактина, гонадотропинов и половых гормонов выявлено лишь умеренное повышение уровня тестостерона до 5,1 (0—3,7) нмоль/л.

При обследовании через полгода (13.01.03) у больной отметили изменение внешности по кушингоидному типу (перераспределение жировой клетчатки, "матронизм", множественные бордовые стрии на коже внутренней поверхности голеней, плеч, подмышечной и поясничной области, гиперпигментация, гирсутизм), пустулезную сыпь на коже лица, спины и наружной поверхности рук. Пациентка предъявляла жалобы на выраженную мышечную слабость, головные боли, повышение АД до 180/100 мм рт. ст. При лабораторном исследовании выявлены гипокалиемия (3,0 ммоль/л), гипергликемия (6,2 ммоль/л), лимфопения (4%) и нейтрофилез (86%). Экскреция кортизола в моче составила 1384,6 (38—208) нмоль/сут, концентрация сывороточного кортизола — 1974,2 (260—720) нмоль/л, тестостерона — 14,4 (0—3,7) нмоль/л, АКТГ — 76,57 (10—50) пг/мл, альдостерона — 101,83 (34—273) пг/мл, ТКТ — 1594 пг/мл, РЭА — 110 нг/мл. При УЗИ визуализировались увеличенные паравазальные лимфатические узлы слева и образование в яремной вырезке. При КТ выявлено увеличение размеров метастатического узла в средостении до 67 мм. При КТ головного мозга, прицельно области турецкого седла данных, свидетельствующих об опухоли гипофиза, не получено. Увеличения надпочечников при КТ не выявлено. С учетом анамнеза заболевания и данных обследования было высказано предположение об эктопической секреции АКТГ опухолевой тканью. Для проверки данной гипотезы выполнено иммуногистохимическое исследование ранее удаленных мета-



Концентрация ТКТ, РЭА и АКТГ в сыворотке крови на протяжении курса лечения.

По осям ординат: слева — концентрации ТКТ и АКТГ (в пг/мл), справа — концентрация РЭА (в нг/мл); По оси абсцисс — лечебные мероприятия. Тройной вертикальной линией указан момент появления симптомов гиперкортицизма. ПХТ1 — химиотерапия с использованием винорельбина 30 мг/м<sup>2</sup> и гемзара 1,5 г/м<sup>2</sup>, ПХТ2 — химиотерапии с использованием эвродоса 10 мг/м<sup>2</sup>, дакарбозина 200 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацила 250 мг/м<sup>2</sup>. ДЛТ — дистанционная лучевая терапия на область средостения.

стазов МРЩЖ с использованием антител к АКТГ (Goat Anti-Rabbit BSP kit, ICN). Реакция с антителами к АКТГ была положительной.

Для коррекции метаболических нарушений больной был назначен блокатор стероидогенеза аминоклоротетимид (ориметен, "Novartis Pharma") в дозе 1,5 г/сут. На фоне терапии ориметеном отмечено улучшение самочувствия, уменьшение мышечной слабости, снижение массы тела на 5 кг, нормализация АД и биохимических показателей. Экскреция кортизола с мочой снизилась до 651,7 нмоль/сут. Учитывая категорический отказ больной от хирургического лечения, с паллиативной целью решено было провести ДЛТ на область максимального опухолевого образования в передне-верхнем средостении в суммарной очаговой дозе 50 Гр.

На фоне проведения ДЛТ у больной отмечено появление новых стрий и ухудшение самочувствия. При исследовании уровня кортизола, АКТГ и тестостерона отмечено увеличение всех показателей (содержание кортизола сыворотки 2309,6 нмоль/л, мочи — 4161,9 нмоль/сут, АКТГ — 94,7 пг/мл, тестостерона — 15,85 нмоль/л). Учитывая отсутствие данных о прогрессировании процесса (по данным УЗИ и КТ), было предположено, что усугубление клиники гиперкортицизма связано с распадом опухоли и выбросом в кровяное русло большого количества АКТГ.

При контрольном обследовании через 3 мес после завершения ДЛТ больная отметила улучшение самочувствия. Степень выраженности клинических симптомов гиперкортицизма уменьшилась, нормализовались биохимические показатели. Экскреция кортизола снизилась до 296,4 нмоль/сут, концентрация сывороточного кортизола — до 760,3 нмоль/л, тестостерона — до 8,8 нмоль/л (на фоне приема аминоклоротетимида 1,5 г/сут). Со стороны МРЩЖ отмечена стабилизация процесса. Однако через 3 мес (22.09.03) вновь отмечено прогрессирование заболевания: появились новые метастазы в подключичные и подмышечные лимфатические узлы слева (ТКТ 469,6 пг/мл, РЭА 324,02 нг/мл).

Клинические симптомы гиперкортицизма оставались стабильными, хотя уровень АКТГ, кортизола и тестостерона повысился (экскреция кортизола 3788,8 нмоль/сут, сывороточный АКТГ — 658,3 пг/мл, тестостерон — 19,93 нмоль/л).

Из приведенного описания клинического случая можно сделать заключение о том, что заболевание у больной было выявлено на поздней стадии, через 7 лет после первого обнаружения опухолевого образования при УЗИ. Распространенность МРЩЖ на момент постановки диагноза (обширное метастазирование с очагами отсева опухоли в фиброзной и жировой ткани), а также предшествующее облучение шеи, способствующее развитию фиброзных изменений мягких тканей шеи, не позволили выполнить радикальное хирургическое лечение. Высокий уровень ТКТ, а также постепенное нарастание уровня РЭА и увеличение размеров метастаза в средостении свидетельствовали о том, что, несмотря на все попытки хирургического и химиотерапевтического воздействия на опухоль и ее метастазы, заболевание прогрессировало. Иммуногистохимическое исследование показало, что уже удаленные при первичной операции метастазы МРЩЖ секретируют АКТГ, однако клинические проявления синдрома появились лишь через 11 лет от начала заболевания.

По данным М. Uribe, D. Goltsman, от 20 до 100% медуллярных карцином секретируют АКТГ [4, 18], однако лишь 2–3% всего синтезируемого АКТГ обладает биологической активностью [11], что может объяснить редкость развития гиперкортицизма у больных МРЩЖ. Большинство описанных в литературе случаев АКТГ/КРГ-эктопированного синдрома у больных МРЩЖ возникало при прогрессировании заболевания, часто при наличии отдаленных метастазов, и развивалось через многие годы после удаления опухоли ЩЖ [5, 7, 8, 19]. Однако имеются единичные сообщения о развитии синдрома Кушинга у больных МРЩЖ без метастатического поражения, когда удаление первичной опухоли приводило к полному исчезновению симптомов [17]. В нашем случае клинические проявления АКТГ-эктопированного синдрома появились у больной при прогрессировании заболевания, хотя отдаленных метастазов при обследовании не выявлено. Однако не совсем понятно, почему на фоне повышения уровня РЭА и АКТГ происходило относительное снижение уровня ТКТ с 2586 до 469,6 пг/мл (см. рисунок). Если предположить, что прогрессирование заболевания связано с потерей дифференцировки опухоли [12, 13], то почему при снижении способности синтезировать ТКТ опухоль приобрела способность в повышенных количествах синтезировать биологически активный АКТГ? Известно, что ТКТ и АКТГ синтезируются в одних и тех же клетках МРЩЖ [4, 5], однако их секреция регулируется различными путями [14]. Как повлияла ПХТ на смену дифференцировки опухоли у данной больной, остается вопросом. J. Jolivet и соавт. показали, что в медуллярной карциноме существует несколько линий клеток: одни секретируют только ТКТ, другие — ТКТ и АКТГ [6]. Если принять во внимание данный факт, то можно предположить, что ПХТ могла подавить од-

ну из клеточных линий, в частности секретирующую только ТКТ, тогда как другие клетки, секретирующие ТКТ и АКТГ, продолжают активно функционировать. Существует также гипотеза, согласно которой в процессе патоморфоза опухоли образуются более мутантные клетки, обладающие разнообразными фенотипическими характеристиками, и некоторые лечебные мероприятия, в частности ПХТ, могут ускорять этот процесс [9].

Лечение больных с АКТГ-эктопированным синдромом при распространенных опухолях представляет собой особую проблему, так как полное удаление источника продукции АКТГ в этом случае невозможно. Большинство авторов предлагают в такой ситуации назначать ингибиторы стероидогенеза (аминоглютетимид, метирапон, кетоконазол) или блокаторы рецепторов глюкокортикоидов (мифепристон), а при их неэффективности производить двустороннюю адреналэктомию, так как даже при наличии отдаленных метастазов больные МРЩЖ с синдромом Кушинга при коррекции симптомов гиперкортицизма могут жить еще многие годы [1–3, 7, 8, 19]. Альтернативными методами паллиативного лечения таких больных являются ДЛТ и ПХТ. Из немногочисленных публикаций, посвященных применению ПХТ у больных МРЩЖ с синдромом Кушинга, мы нашли только 1 сообщение об удачном применении адриамицина и цисплатина, которое привело к исчезновению симптомов гиперкортицизма [6]. Однако авторы высказывают сомнение в том, что именно ПХТ оказала лечебное действие, так как не исключена возможность дальнейшего прогрессирования МРЩЖ с полной потерей дифференцировки опухоли (в частности, потерей способности синтезировать АКТГ).

В нашем случае пациентка отказалась от предложенной операции по удалению надпочечников и опухоли в средостении, которая, по всей вероятности, являлась основным источником секреции АКТГ. Назначенные в больших дозах блокаторы стероидогенеза не позволили полностью ликвидировать симптомы гиперкортицизма. Применение сочетанной терапии (ДЛТ на область метастаза в средостении и аминоглютетимида) стабилизировало клинические симптомы гиперкортицизма, но не приостановило прогрессирования МРЩЖ.

Таким образом, представленный выше клинический случай продемонстрировал возможность развития синдрома Кушинга у больных МРЩЖ при прогрессировании заболевания, а также трудности ведения данной группы больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Aniszewski J. P., Young W. F. Jr., Thompson G. B. et al. // *Wld J. Surg.* — 201. — Vol. 25, N 7. — P. 934–940.
2. Blunt S. B., Pirmohamed M., Chatterjee V. K. et al. // *Postgrad. Med. J.* — 1989. — Vol. 65, N 766. — P. 575–579.
3. Chu J. W., Matthias D. F., Belanoff J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 8. — P. 3568–3573.
4. Goltsman D., Huang S. N., Brown C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 49. — P. 364–369.
5. Hijazi Y. M., Nieman L. K., Medeiros L. J. // *Hum. Pathol.* — 1992. — Vol. 23, N 5. — P. 592–596.
6. Jolivet J., Beauregard H., Somma M., Band P. R. // *Cancer.* — 1980. — Vol. 46, N 12. — P. 2667–2670.
7. Mure A., Gicquel C., Abdelmoumene N. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1995. — Vol. 18, N 3. — P. 180–185.
8. Nemeč J., Vana S., Zeman V. et al. // *Endokrinologie.* — 1980. — Bd 75, N 2. — S. 205–215.
9. Nowell P. C. // *Science.* — 1976. — Vol. 194. — P. 23–28.
10. Nunes A. B., Ezabella M. C., Pereira A. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5658–5661.
11. Oosterom R., Verleun T., Bruining H. A. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1986. — Vol. 113. — P. 65–72.
12. Osaka M., Soga J., Tamiya Y., Suzuki T. // *Surg. Today.* — 1999. — Vol. 29, N 11. — P. 1189–1194.
13. Ruppert J. M., Eggleston J. C., deBustros A., Baylin S. B. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1986. — Vol. 10, N 7. — P. 513–518.
14. Shimatsu A., Kato Y., Tanaka I. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1983. — Vol. 18, N 2. — P. 119–125.
15. Smallridge R. C., Bourne K., Van Heerden J. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4565–4568.
16. Tagliabue M., Pagani A., Palestini N. et al. // *Panminerva Med.* — 1996. — Vol. 38, N 1. — P. 41–44.
17. Tourniaire J., Rebattu B., Conte-Devolx B. et al. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 1988. — Vol. 49, N 1. — P. 61–67.
18. Uribe M., Grimes M., Fenoglio-Preiser C. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1985. — Vol. 9. — P. 577–594.
19. von Mach M. A., Kann P., Piepkorn B. et al. // *Dtsch. Med. Wschr.* — 2002. — Bd 127, N 16. — S. 850–852.

Получила 11.03.04