

В. Г. Поляков, Д. Е. Шилин, А. И. Павловская, Р. В. Шишков

**СЕМЕЙНЫЙ НЕМЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У СИБСОВ-МАЛЬЧИКОВ**

НИИ детской онкологии и гематологии Онкологического научного центра РАМН, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ

Современное понимание происхождения рака щитовидной железы (ЩЖ) тесно связано с представлениями о роли случайных соматических мутаций в клетках тиреоидного эпителия. По этой причине большинство случаев рака ЩЖ — независимо от гистологического варианта — носит спорадический характер. Тем не менее в отдельных семьях может выявляться от 2 до 8 родственников, страдающих тиреоидной карциномой [7, 9, 10, 12, 16]. Сводка данных литературы о наследственных формах опухолевых заболеваний ЩЖ представлена в табл. 1. В таких наследуемых случаях говорят о семейных вариантах, которые составляют до 1/3 случаев при медуллярном раке и 2,5–6,3% при немедуллярном (папиллярном и фолликулярном типах опухоли) [1, 12, 16]. По некоторым данным, случаи семейного немедуллярного рака (СНМР) ЩЖ отличаются от спорадических более агрессивным течением, особенно выраженной склонностью к мультифокальному росту, экстраиреоидной инвазии и локальному рецидивированию [6, 10, 15, 18].

Нам известны только 2 публикации о случаях СНМР ЩЖ в детском возрасте [1, 13], в которых описано наследование папиллярного рака у сестер. Сообщаем о собственном наблюдении СНМР (фолликулярного и папиллярного) у родных братьев с манифестацией онкологического заболевания до начала полового созревания.

Оба ребенка родились в сельской местности, в регионе легкой йоддефицитной эндемии [2], в семье молодых родителей, где никто из родственников не имел сведений о патологии ЩЖ. Основные сведения клинического и радиационного анамнеза представлены в табл. 2. В обоих случаях преморбидный анамнез, возможно, был отягощен потенциальным внутренним β -облучением ЩЖ в раннем детском возрасте (до 5 лет) в связи с проживанием в населенном пункте, пострадавшем от выпадения радиоактивных осадков в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Мандровский сельсовет Валуйского района Белгородской области). Согласно официальным сведениям, плотность загрязнения этой местности йодом-131 составила 1,1 (0–3,72) Ки/км² [4], а цезием-137 — 1,42 Ки/км².

Первым под наше наблюдение попал старший из братьев — Т. А., 13 лет. За 1,5 года до этого прооперирован в областном центре по поводу рака ЩЖ в объеме "энуклеации опухолевых узлов", после операции проведено внешнее облучение шеи

(СОД 24 Гр), левотироксин не получал. При первичном обращении в НИИ детской онкологии и гематологии в остаточной ткани установлен рецидив рака с участками мультицентрического роста в обеих долях. При УЗИ тиреоидный объем увеличен до 18,7 мл (норма < 12,2 мл), в правой доле — множество резко гипоэхогенных однородных фокусов диаметром 4–9,5 мм, округлой или овальной формы, с четкими контурами, по периферии наиболее крупного узла (в нижнем полюсе) имеется "хало"; в среднем сегменте левой доли — аналогичное образование; в окружающей ткани обеих долей (больше слева) — гиперэхогенные прослойки соединительной ткани; регионарные лимфатические узлы не изменены. При сканировании ЩЖ с ^{99m}Tc в верхнем полюсе справа выявлены "холодные очаги" размерами 8 × 7 и 10 × 7 мм на фоне диффузно-неравномерного накопления РФП. При рентгенографии и томографии органов грудной клетки метастазов не выявлено. При фиброскопии верхних дыхательных путей данных, свидетельствующих об опухолевой инвазии, не получено. Лабораторно (РИА) установлено повышение концентрации ТТГ сыворотки до 16 мЕд/л (норма до 4,2 мЕд/л) при нормальных уровнях oT_4 , oT_3 и тиреоглобулина. При повторной операции выполнена субтотальная тиреоидэктомия с сохранением неизмененного верхнего полюса левой доли (из-за невозможности выделения из спаек после предыдущего хирургического вмешательства); измененных лимфатических узлов в латеральном треугольнике шеи не обнаружено. После операции отмечалась транзиторная гипокальциемия (до 1,7 ммоль/л), спонтанно разрешившаяся после 10-дневного приема глюконата кальция. Введенным ¹³¹I выполнена радиоабляция. Получает супрессивную терапию тироксином под лабораторным контролем ТТГ и тиреоглобулина. Многолетнее амбулаторное наблюдение свидетельствует о безрецидивном течении процесса после 2-й операции. При пересмотре гистологических препаратов: в ЩЖ опухолевый узел в толстой фиброзной капсуле по всему периметру, состоящий из фолликулярных структур разного размера, образованных высоким цилиндрическим эпителием с широкой "пустой" цитоплазмой опухолевых клеток. С учетом анамнеза опухоль следует классифицировать как рецидив папиллярного рака (фолликулярный вариант). На остальном протяжении отмечается картина диффузной и нодулярной гиперплазии эпителия с признаками ядерного плеомор-

Таблица 1

Наследственные варианты опухолей (рака и аденом) ЩЖ ([16] в модификации)

Синдром	Дополнительные проявления	Мутации
Медуллярный рак:		
семейный медуллярный рак	Нет	RET/10q10, 11, 13–15
МЭН-2А (Sipple)	Феохромоцитома, гиперпаратиреоз, лишаевидный амилоидоз кожи	RET/10q10, 11
МЭН-2В	Феохромоцитома, ганглионейроматоз, дизрафия	RET/10q16 (15)
Папиллярный рак:		
семейный полипоз кишечника	Аденоматозный полипоз толстой кишки	APC/5q21
Гарднера (Gardner)	Полипы тонкой и толстой кишки; остеомы, фибромы, липомы	APC/5q, другие?
Туркота (Turcot)	Полипы толстой кишки; опухоли головного мозга	APC/5q, другие?
семейный немедуллярный рак	Нет	19p13.2
	Папиллярный рак почки	1q21
Фолликулярный рак:		
Каудена (Cowden)	Множественные гамартомы; опухоли молочной железы	PTEN/10122–23
комплекс Карни (Carney)	Пигментация кожи; миксомы, шванномы; узелковая дисплазия коры надпочечников; аденома гипофиза; опухоли яичка	2q16, 17q23, другие?
МЭН-1 (Wermer)	Паратаденома, аденома гипофиза; опухоль поджелудочной железы	MENIN/11q13
Пьюцца—Джегерса (Peutz-Jeghers)	Пигментация кожи; опухоли кишечника	?

Примечание. МЭН — множественная эндокринная неоплазия.

Таблица 2

Сведения анамнеза жизни и болезни пациентов-сисбсов с СНМР ЩЖ

Сведения о пациентах	Т. С. (младший)	Т. А. (старший)
Дата рождения	26.09.83	03.06.81
Возраст и даты основных событий:		
на момент аварии на ЧАЭС	2 года 7 мес (26.04.86)	4 года 9 мес (26.04.86)
на момент 1-й операции	5 лет 9 мес (15.06.89)	11 лет 7 мес (12.01.93)
на момент 2-й операции	14 лет 4 мес (20.02.98)	13 лет 4 мес (20.10.94)
Латентный период	3 года 2 мес	6 лет 8 мес
Поглощенная доза облучения ЩЖ (реконструкция), сГр (рад) [3]	8,86	5,91
Срок между операциями	8 лет 7 мес	1 год 11 мес
Стадия pTNM	pT2bN0M0	pT2bN0M0
Гистологическое заключение	Фолликулярный рак	Папиллярный рак

физма, что, вероятнее всего, является результатом лучевой терапии.

В связи с онкологическим заболеванием у старшего брата нами был вызван для обследования младший — Т. С., тем более что ему в 5-летнем возрасте (за 4 года до заболевания старшего брата и за 8 лет до нашего осмотра) в Харьковском НИИ эндокринологии проведена субтотальная резекция ЩЖ по поводу смешанного эутиреоидного зоба (?) III степени (по О. В. Николаеву). В течение года нерегулярно получал тиреоидин 25 мг, затем 6 лет не наблюдался и не лечился. Гормональная терапия (тироксин 50 мкг) возобновлена в 12 лет по инициативе матери. В рамках европейского проекта "Тиромобиль-97" [2] обследован нами в возрасте 13 лет. При УЗИ ЩЖ на фоне двудольного (!) строения ЩЖ, нормального тиреоидного объема и эхо-структуры остаточной ткани в верхнем полюсе правой доли в области пальпируемого узла обнаружено овоидной формы образование размером 18 × 15 × 19 мм, имеющее однородное изотропное содержимое и ровные контуры, по периферии — четкий гипоехогенный венчик ("хало"); регионарные лимфатические узлы не изменены. На сканограмме ЩЖ в области узла накопление РФП снижено. При обследовании грудной клетки патологии не выявлено. Лабораторно через 1 мес после произвольной отмены тирокина: уровень ТТГ повышен до 770,5 мЕд/л, общего Т₄ снижен до 22,4 нмоль/л (норма 62—148 нмоль/л), антитела к тиреоглобулину 380 Ед (норма до 10 Ед), а уровни тиреоглобулина (16,8 мкг/л), кальцитонина (26,1 нг/л) и общего Т₃ (2,4 нмоль/л) в пределах нормы. По цитологическому результату тонкоигольной биопсии узла исключить злокачественную патологию не представлялось возможным. В ходе повторной операции выполнена экстирпация ЩЖ; в зонах регионарного метастазирования лимфатические узлы не изменены. Осложнений не было. Через 1 мес выполнена радиоабляция ¹³¹I. Гистологически опухолевый узел ЩЖ имеет "монотонное" мелкофолликулярное строение с толстой фиброзной капсулой по всему периметру, явлениями ангиоматоза вдоль капсулы. Внутренняя граница опухоли и капсулы неровная, имеются признаки транкапсулярной и сосудистой инвазии, что свидетельствует о фолликулярном раке, инвазивном варианте. На остальном протяжении обращают на себя внимание признаки ядерного плеоморфизма фолликулярного эпителия.

В представленном наблюдении описан семейный случай рака ЩЖ из А-клеток у родных братьев, развившийся в допубертатном периоде на фоне йодной недостаточности через 3—6 лет после воздействия малых доз радиации (поглощенная доза внутреннего облучения ЩЖ, по данным реконструкции, 9 и 6 рад). Особенностью являются очевидная склонность к мультицентрическому росту и(или) внутриорганный диссеминации процесса, а также гистологическая принадлежность карциномы к разным, но патоморфологически весьма близким вариантам высокодифференцированной опухоли из фолликулярного эпителия. Такое наследование при СНМР ЩЖ, как оказалось, не является редкостью. Так, по данным завершеного в 2000 г. крупнейшего 40-летнего исследования норвежских онкологов на популяции взрослых родственников пациентов с тиреоидной карциномой [9], среди 18 пробандов с папиллярным раком из различных семей только у 11 сисбсы имели идентичный тип опухоли, а остальные 7 (39%) заболели иными вариантами немедулярного рака (3 — фолликулярным, 4 — другими, более редкими).

Ткань ЩЖ обладает высокой чувствительностью к ионизирующей радиации, особенно в детском возрасте [5, 8, 17]. Единичные публикации последних лет позволили предположить наличие в отдельных семьях наследственной предрасположенности ЩЖ к радиоиндуцированному канцерогенезу [14, 17], в том числе вследствие воздействия малых доз облучения в результате чернойбыльской аварии [13]. Наше наблюдение может служить аргументом в пользу этой гипотезы. Имеются основания полагать, что гиперчувствительность ЩЖ к канцерогенному эффекту ионизирующей радиации опосредована патологией процессов репарации ДНК, не связанной с апоптозом и протективной активностью p53-протеина [11].

ЛИТЕРАТУРА

- Витюрин Б. М., Абросимов А. Ю., Ильин А. А., Румянцев П. О. // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 4. — С. 56—57.
- Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 29—34.
- Оценка поглощенной дозы излучения радиоизотопов йода в щитовидной железе у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС: Метод. указания / Арефьева З. С., Бадьин В. И., Гаврилин Ю. И. и др. — М., 1987.
- Радиация и риск (Бюллетень Российского государственного медико-дозиметрического регистра). — 1993. — Вып. 3. — Прил. 1. — С. 70.
- Шнейдер А. Б., Рон Э. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 288—312.
- Alsanee O., Siperstein A., Duh Q.-Y. et al. // Abstracts of 72nd Annual Meeting of the American Thyroid Association (September 29 — October 3 1999, Florida, USA). — 1999. — P. 20.
- Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson F. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 345—348.
- De Vathaire F., Hardiman C., Shamsaldin A. et al. // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 2713—2719.
- Frich L., Glatte E., Akslen L. A. // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2001. — Vol. 10, N 2. — P. 113—117.
- Grossman R., Tu S., Duh Q. et al. // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 130. — P. 892—899.
- Leprat F., Alapetite C., Rosselli P. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Vol. 40, N 5. — P. 1019—1026.
- Loh K. C. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 107—113.
- Nikiforov Y. E., Fagin J. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2016—2017.
- Perkel V. S., Gail M. H., Lubin J. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 66. — P. 1316—1322.
- Phade V., Lawrence W., Max M. // Arch. Surg. — 1981. — Vol. 116. — P. 836—837.
- Schlumberger M. // Thyroid Int. — 2000. — N 4. — P. 3—13.
- Schneider A. B., Shore-Freedman E., Weinstein R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63. — P. 107—112.
- Takami H., Ozaki O., Ito K. // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131. — P. 676.

Поступила 03.04.01