

МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

MEDULLARY CARCINOMA OF THE THYROID GLAND. CLINICAL CASE

*S. Musaeva
A. Parsadanyan
E. Rakov*

Summary. Medullary thyroid cancer is a tumor of parafollicular thyroid cells (C-cells) that secretes calcitonin, as well as cancer-embryonic antigen, histaminase, prostaglandins, serotonin and other peptides. The pathogenetic basis of medullary thyroid cancer is a mutation of the RET proto-oncogene located on the long arm Chromosome 10. Medullary thyroid cancer — the most aggressive neoplasm among differentiated carcinoma of the thyroid gland, characterized by a tendency to a relapsing course, and most of regional recurrence of the tumor develops. Produced by C-cells (cells of neuroendocrine origin) calcitonin is considered as an antagonist of parathyroid hormone; reducing the output of calcium from the bones, it reduces the activity of osteoclasts. It is also a cancer marker, highly specific for medullary thyroid cancer, even its early stages. A clinical case of the use of the drug vandetanib in a patient with metastatic medullary thyroid cancer is presented. Vandetanib at the present stage is the drug of choice in the treatment of inoperable and progressive medullary thyroid cancer not only in the category of adult patients, but also among children and adolescents. Vandetanib, is a selective tyrosine kinase inhibitor, inhibits the activity of tyrosine kinase receptor-2 vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulated by vascular endothelial growth factor (VEGF) in endothelial cells.

Keywords: medullary cancer, thyroid cancer, vandetanib, morphological forms, tyrosine kinase inhibitors.

Мусаева Саида Динисламова

*Врач-онколог, аспирант, Сургутский государственный
Университет; Сургутская окружная клиническая больница
saida.musaeva.93@mail.ru*

Парсаданян Арарат Микичевич

*Д.м.н., профессор, Сургутский государственный
Университет; Сургутская окружная клиническая больница*

Раков Егор Александрович

*Врач-онколог, Сургутская окружная клиническая
больница*

Аннотация. Медуллярный рак щитовидной железы — опухоль из парафолликулярных клеток щитовидной железы (С-клеток), секретирующая кальцитонин, а также раковоэмбриональный антиген, гистаминазу, простагландины, серотонин и другие пептиды. Патогенетической основой медуллярного рака щитовидной железы является мутация RET протоонкогена, расположенного на длинном плече

10-й хромосомы. Медуллярный рак щитовидной железы — наиболее агрессивное новообразование среди дифференцированных карцином щитовидной железы, характеризуется склонностью к рецидивирующему течению, причем чаще развивается регионарный рецидив опухоли. Вырабатываемый С-клетками (клетками нейроэндокринного происхождения) кальцитонин рассматривается как антагонист паратгормона; уменьшая выход кальция из костей, он снижает активность остеокластов. Так же он является онкомаркером, высокоспецифичным для медуллярного рака щитовидной железы, даже его ранних стадий. Представлен клинический случай использования препарата вандетаниб, у пациентки с метастатическим медуллярным раком щитовидной железы. Вандетаниб на современном этапе является препаратом выбора в лечении неоперабельного и прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы не только в категории взрослых пациентов, но также среди детей и подростков. Вандетаниб, селективный ингибитор тирозинкиназы, подавляет активность тирозинкиназы рецептора-2 фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), стимулированного фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF) в эндотелиальных клетках.

Ключевые слова: медуллярный рак, рак щитовидной железы, вандетаниб, морфологические формы, ингибиторы тирозинкиназ.

Среди разнообразных морфологических форм злокачественных образований щитовидной железы в последнее время остается предметом особого внимания врачей разных специальностей (онкологов, хирургов, морфологов, генетиков, биохимиков, эндокринологов) проблема диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы. Медуллярный рак щитовидной железы является единственной опухолью щитовидной железы, развивающейся из парафолликулярных С клеток. Медуллярный рак щитовидной

железы различается от высокодифференцированных форм рака этой локализации особенностями происхождения, клиническими проявлениями, особенностями диагностики, более агрессивным течением и высокой склонностью к метастазированию в регионарные лимфатические узлы шеи и отдаленному метастазированию. И остаются актуальными проблемы диагностики медуллярного рака щитовидной железы, особенно наследственных его форм, выбора объема хирургического вмешательства на первичном опухолевом очаге, по-

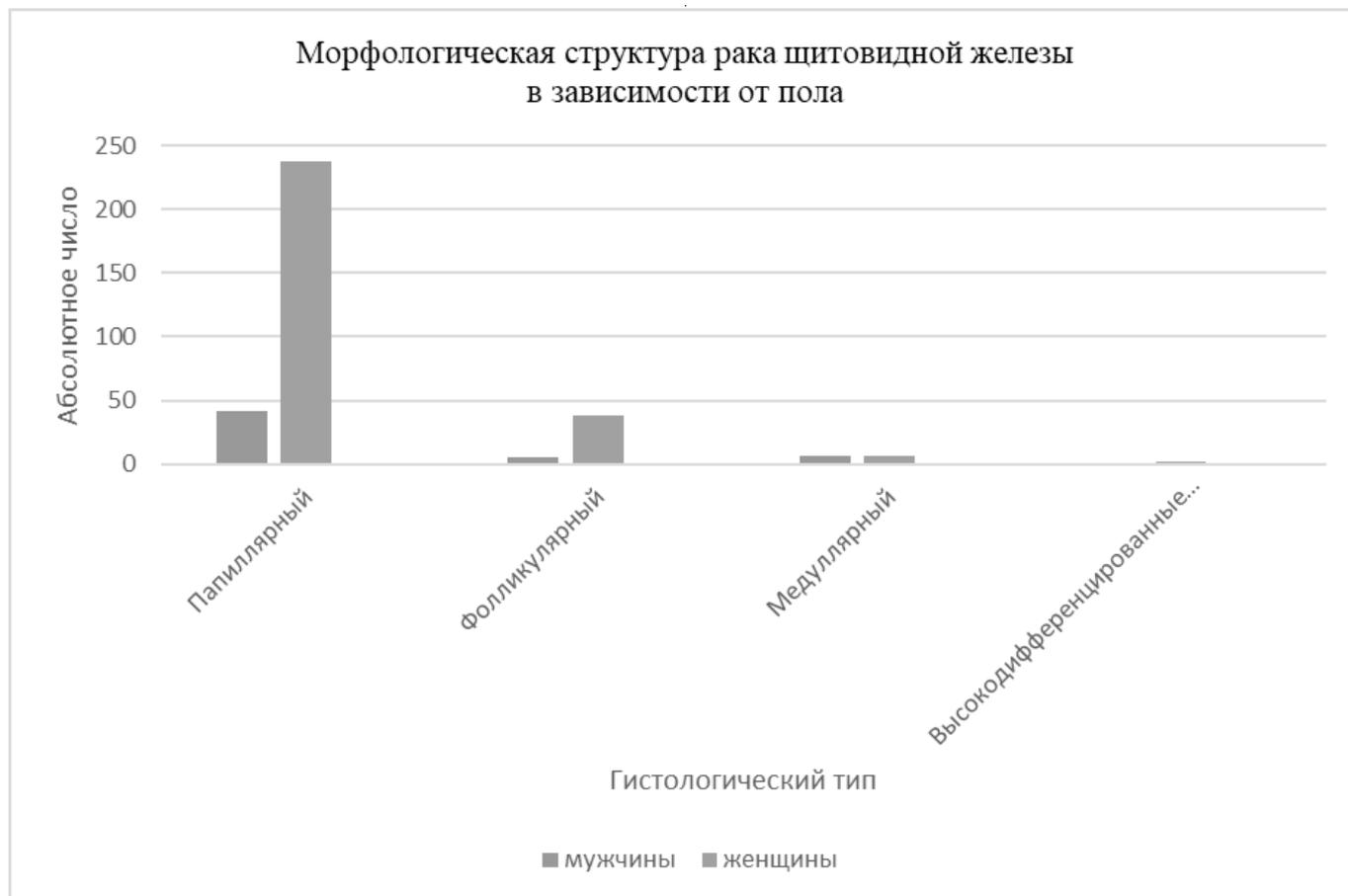


Рис. 1. Морфологическая структура рака щитовидной железы в зависимости от пола

казания к комбинированному лечению с применением лучевой и химиотерапии, критерии оценки результатов лечения. [1]

Впервые эта опухоль как солидный рак щитовидной железы с амилоидозом стромы описана R. C. Horn в 1951 году. Термин «медулярный рак щитовидной железы» впервые предложен в 1959 г. J. Hazard и соавт, которые описали детально особенности его гистологического строения. E. Williams (1965) установил, что медулярный рак щитовидной железы возникает из C клеток ЩЖ. В отечественной литературе медулярный рак щитовидной железы как самостоятельная опухоль впервые была описана в 1968 г. [2]

Медулярный рак щитовидной железы составляет 3–5% всех случаев рака щитовидной железы. Основным методом лечения медулярного рака щитовидной железы, остается — хирургический. [3] Возможности терапевтических методов лечения, особенно его нерезектабельной или метастатической форм, ограничены. Единственным методом системной терапии, клиниче-

ская эффективность которого доказана, остается применение ингибиторов тирозинкиназ [4].

Вандетаниб — ингибитор рецепторов тирозинкиназы в изолированных ферментных тест-системах, сильно ингибирует тирозинкиназную активность VEGFR-2 и дополнительно демонстрирует ингибирование рецептора тирозинкиназы, FLT-4 (VEGFR-3) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с тирозинкиназной активностью [5].

Вандетаниб ингибирует миграцию, пролиферацию, выживаемость эндотелиальных клеток и формирование новых кровеносных сосудов, стимулированных VEGF на *in vitro* моделях ангиогенеза.

In vivo вандетаниб уменьшал ангиогенез, индуцированный опухолевыми клетками, проницаемость сосудов опухоли и плотность микрососудистой сети опухоли, подавлял рост опухоли и метастазов на моделях гетеротрансплантата рака легкого человека у бестимусных мышей. В клетках опухоли и эндотелиальных клетках

вандетаниб ингибирует тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста (EGF), стимулированного EGF. [6]

Цель исследования: оценить эффективность ТТ вандетанибом метастатической формы медуллярного рака щитовидной железы.

Материал и методы исследования

Информационной основой послужили: «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» по г. Сургуту и Сургутскому району, данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики о численности, половозрастном составе населения. Данные амбулаторных карт пациентов и историй болезней.

В Сургутской окружной клинической больнице, на диспансерном учете, на май 2019 г., состоит 336 человек, с установленным диагнозом рак щитовидной железы.

Из них у 12 пациентов морфологически подтвержденный медуллярный рак, что составляет 3,6%. Остальная доля 96,4% приходится на папиллярный, фолликулярный и высокодифференцированные формы рака щитовидной железы (рис. 1).

Распределение по гендерному и возрастному признакам пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, на момент установления диагноза следующее: 6 мужчин (50%), 6 женщин (50%), в возрасте от 24 лет до 61 года, средний возраст составил 51 год.

У 11 (91,7%) пациентов наблюдался местно-распространенный вариант, которым выполнялись радикальные варианты хирургического лечения (тиреоидэктомия, тиреоидэктомия с двусторонней шейной лимфодиссекцией, пре- и паратрахеальной лимфодиссекцией с двух сторон) и пациенты далее наблюдались у онколога, без прогрессирования заболевания, проходили периодические обследования. У 1 (8,3%) пациентки метастатический медуллярный рак щитовидной железы, которой на начальном этапе лечения выполнено радикальное оперативное лечение на одиночный метастатический очаг и Тиреоидэктомия, паратрахеальная лимфодиссекция с двух сторон, далее прогрессирование заболевания- лекарственная терапия препаратом- Вандетамид (капрелса).

Клинический случай

Пациентка С. 63 года. В мае 2016 г. Отметила боли в области шейного отдела позвоночника. В июне 2016 года

обратилась в Сургутский травматологический центр, обследована. Выявлено: образование в С3 слева шейного отдела позвоночника. 21.06.2016 г. выполнено удаление образования спинномозгового нерва, удаление экстравертебрального образования области суставных отростков С3–4 слева. 11.07.2016 г. Иммуногистохимическое исследование: морфологическая картина и иммуногистохимическая картина наиболее характерная для метастаза медуллярного рака щитовидной железы (проводилось исследование с Ат Cytokeratin-pan, Cytokeratin-5/6, Cytokeratin-7, Cytokeratin-8 Cytokeratin-20, ЭМА, Desmin, S-100, HMB-45, КГФБ, Chromogranin, NSE, Synaptophysin, TTF-1, ТГ, Vimentin, CD45-LCA, Ki-67, PЭА, Кальцитонин. Отмечается яркая положительная экспрессия Ат Cytokeratin-pan, Cytokeratin-7, Cytokeratin- 8, Chromogranin, NSE, Synaptophysin, TTF-1, PЭА (моноклональный) во всех атипических клетках, положительная реакция в 90% опухолевых клетках с Ат Кальцитонин. Отрицательная реакция в опухолевых клетках с Cytokeratin- 5/6 Cytokeratin-20, ЭМА, Desmin, S-100, HMB-45, КГФБ, ТГ, Vimentin, CD45-LCA. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в атипических клетках около 5–6%). Направлена к онкологу в Сургутскую окружную клиническую больницу, обследована. По ультразвуковому исследованию щитовидной железы: узлы обеих долей щитовидной железы: в левой доле узел 16x15мм, определяется кровоток в узле. Т4 от 14.05.2016–1,14. ТТГ –2,8; Кальцитонин- 723 пг/мл. Выполнена пункция узловых образований щитовидной железы. 05.08.2016 г.: Цитограмма злокачественной опухоли. Вероятнее всего медуллярного рака. Выполнено: плановое оперативное лечение: Тиреоидэктомия, паратрахеальная лимфодиссекция с двух сторон. Патогистологическое исследование: 1. Паратрахеальная клетчатка справа- достоверных признаков злокачественного опухолевого роста в объеме исследованного материала не обнаружено; 2. Паратрахеальная клетчатка слева: достоверных признаков злокачественного опухолевого роста в объеме исследованного материала не обнаружено. 3. Щитовидная железа с опухолью: морфологическая картина наиболее соответствует медуллярной карциноме щитовидной железы. 18.10.2016 Иммуногистохимическое исследование № 7743–49 Патогистологическое заключение: морфологическая картина и полученный иммунопрофиль соответствуют медуллярной карциноме щитовидной железы, T1bNxMx.

Наблюдалась, получала заместительную гормональную терапию. По результатам контрольных обследований: 28.11.2016 г. Кальцитонин — 1300.0 пг/мл.

21.11.2016 г. Эл.кардиографическое исслед. в 12 отведениях: Заключение: Синусовый ритм, ЧСС 83 уд в мин. ЭОС горизонтальная. 24.11.2016 г. УЗИ надпочечников с ЦДК: Правый надпочечник не визуализируется, в его

проекции дополнительных объемных образований не выявлено. Левый надпочечник не визуализируется, в его проекции дополнительных объемных образований не выявлено. 28.11.2016 г. УЗИ щитовидной железы с ЦДК: Щитовидная железа — удалена, в проекции удаленной щитовидной железы патологических объемных образований не выявлено. При ЦДК патологический кровоток не определяется.

28.11.2016 г. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов всех групп Заключение: Патологии не выявлено. 28.11.2016 г. Рентгенография легких цифровая (1 проекция) Заключение: патологии не выявлено. 07.12.2016 г. Магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника и спинного мозга с контрастным усилением: в телах Th4, Th5, Th6 определяется гипointенсивный на T2, T1 участок по задней поверхности тел позвонков, неправильной формы, частично пониженным при подавлении сигнала от жира. При контрастном усилении (в\в введение контрастного вещества гадовист 7,5мл.) — накопления контрастного вещества в проекции грудного отдела позвоночника не получено. Ограничения мр- сигнала на DWI не выявлено. Заключение: МРТ — картина характерна для остеобластического поражения грудного отдела позвоночника (mts). 07.12.2016 г. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника и спинного мозга с контрастным усилением в проекции тела L1 определяется участок до 13мм, в диаметре, который на T2 и T1 имеет неоднородную структуру, с гиперинтенсивным мр-сигналом в центральной части этого участка. В проекции всего тела позвонка L2 определяется неоднородность структуры. При контрастном усилении (в\в введение контрастного вещества гадовист 7,5мл.) — определяется неоднородное накопление контрастного вещества в проекции тела позвонков L1 и L2. А также определяется ограничение мр- сигнала на DWI. Заключение: МРТ — картина вторичного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника (mts). МРТ — картина характерна для дегенеративно — дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника (Зст.). Протрузии межпозвоночных дисков на уровне L3-L4, L4-L5, L5-S1. 09.12.2016 г. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока: При цветном картировании адекватное кодирование потоков с отчетливой дифференциацией артерий и вен. Общие (ОСА), наружные(НСА) и внутренние(ВСА) сонные артерии в экстракраниальных отделах визуализированы, проходимы. Скоростные и спектральные показатели кровотока не изменены. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Гемодинамически значимых изменений кровотока не выявлено. Данных за атеросклероз магистральных ветвей дуги аорты не выявлено. Нерезко выраженная S-образная деформация общих сонных артерий справа и слева в проксимальных отделах. 14.12.2016 г. Ком-

пьютерная томография головного мозга с контрастным усилением: На серии аксиальных томограмм с мультипланарными реконструкциями получены изображения суб- и супратенториальных структур головного мозга с контрастным болюсным усилением. Патологического накопления контрастного препарата в веществе головного мозга не выявлено. Заключение: КТ признаков патологии головного мозга и костей свода, основания черепа на момент исследования не выявлено. Консилиумом онкологов: рекомендовано проведение лекарственной терапии препаратом- Вандетамид(капрелса) 300 мг 1 таблетке 1 раз в сутки, внутрь (суточная доза 300 мг) до прогрессирования заболевания, либо до непереносимой токсичности, также бисфосфонатная терапия.

Лекарственную терапию препаратом вандетаниб, пациентка переносила удовлетворительно. Контрольные обследования 1раз в 3мес; за время лечения и наблюдения по контрольным обследованиям, данных за прогрессирование заболевания не выявлено, метастатические очаги в телах позвонков- без динамики.

28.08.19 г. гипертонический криз 2 порядка. 12.09.19 г. отметила нестабильность АД в течении дня, в вечерние часы до 185/73мм.рт. ст, давящие боли в груди при повышении АД, одышку при ходьбе через 10 м, общую слабость, головные боли. Осмотрена кардиологом: Кардиомиопатия, обусловленная воздействием лекарственных средств и других внешних факторов. ХСН 3 функциональный класс ФВ- 64%, 2 аст.3 функциональный класс. ТТ- вандетаниб противопоказан. 27.08.2019 г. Холтеровское мониторирование сердечного ритма: За время мониторирования на канале № 1(V6) регистрируются нарушения процессов реполяризации в виде изменения з.Т от положительного до слабоотрицательного. 27.08.2019 г. Эхокардиография (с цветными картированием и доплеровским анализом: КДР: 44 мм КСР: 30 мм КДО: 88 мл КСО: 35 мл УО мл ФУ:%; ФВ (В-режим, норма >60%): 60% ФВ(по Симпсону, норма >50%)%; Заключение: Дилатация ЛП. Сократительная способность миокарда хорошая. Утолщение МЖП. Уплотнение корня, восходящего отдела аорты, створок АК с элементами Са. Умеренная митральная недостаточность. Замедление релаксации ЛЖ.

С 12.09.19 г. пациентка прекратила прием Вандетаниба, ввиду выраженных нежелательных побочных реакций на сердечно-сосудистую систему (гипертонический криз, сердечная недостаточность). По результатам контрольных обследований: 16.09.2019 г. Магнитно-резонансная томография позвоночника с контрастированием (шейного отдела): Дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника. На момент осмотра признаков вторичного поражения позвоночника нет. Без динамики к картине от 28/03. 16.09.2019 г. Магнит-

но-резонансная томография позвоночника с контрастированием (грудного отдела): Метастатическое поражение тел Th4-Th7. Гемангиома Th8. Без динамики к картине от 28/03. 16.09.2019 г. Магнитно-резонансная томография позвоночника с контрастированием (поясничного отдела): Метастатическое поражение тел L1-L5. Сравнительно со снимками от 29.06.18. без динамики. 16.09.2019 Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства Заключение: Патологии не выявлено. 16.09.2019 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) Заключение: Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Конкременты желчного пузыря. 16.09.2019 Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное Заключение: Миома тела матки. Киста левого яичника. 16.09.2019 Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез Щитовидная железа удалена, в ее проекции патологических образований не выявлено. 16.09.2019 Ультразвуковое исследование лимфатических узлов всех групп Заключение: Патологии не выявлено. 16.09.2019 Рентгенография легких цифровая (1 проекция) Заключение: патологии не вы-

явлено. Уровень кальцитонина 06.09.2019 г.-423 пг/мл. Запланирована на консилиум онкологов, для определения дальнейшей тактики лечения.

Заключение

Пациентка с метастатической формой медуллярного рака щитовидной железы с декабря 2016 г. по сентябрь 2019 г. получала Вандетаниб, и за время наблюдения, прогресса заболевания не отмечено, лечение переносила удовлетворительно. В сентябре 2019 г. у пациентки развились нежелательные побочные реакции на сердечно-сосудистую систему (гипертонический криз, сердечная недостаточность) препарат отменен, получает лечение у кардиолога.

Таким образом, вандетаниб на современном этапе является препаратом выбора в лечении прогрессирующего и метастатического медуллярного рака щитовидной железы. Лечение должно сопровождаться непрерывным контролем возможных нежелательных побочных эффектов, регулярной оценкой объективного ответа опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева С.Б., Алымов Ю. В., Кропотов М. А., Мудунов А. М., Подвязников С. О. Рак щитовидной железы. Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. М. И. Давыдова. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2015., стр. 538–547
2. Пинский С.Б., Дворниченко В. В., Калинин А. П., Репета О. Р. Медуллярный рак щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 1. С. 11–18.
3. Румянцев П.О., Ильин А. А., Румянцева У.В. Выбор объема хирургического вмешательства при медуллярном раке щитовидной железы // Эндокринная хирургия. 2011. № 2. С. 27–31.
4. Каприн А.Д., Иванов С. А., Севрюков Ф. Е., Пимонова И. С., Исаев П. А., Северская Н. В., Ильин А. А., Полькин В. В., Семин Д. Ю., Васильков С. В., Дербугов Д. Н., Панасейкин Ю. А., Медведев В. С. Эффективность дистанционной лучевой терапии и таргетной терапии вандетанибом нерезектабельного и прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы // Опухоли головы и шеи. 2018. Т. 8. № 3. С. 72–76.
5. Stephen R. Wedge, Donald J. Ogilvie, Michael Dukes, Jane Kendrew, Rosemary Chester, Janet A. Jackson, Sarah J. Boffey, Paula J. Valentine, Jon O. Curwen, Helen L. Musgrove, George A. Graham, Gareth D. Hughes, Andrew P. Thomas, Elaine S. E. Stokes, Brenda Curry, Graham H. P. Richmond, Peter F. Wadsworth, Alison L. Bigley, Laurent F. Hennequin. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Research*. 2002. V. 62. P. 4645–4655.
6. Wells S.A. Jr., Robinson B. G., Gagel R. F., Dralle H., Fagin J. A., Santoro M., Baudin E., Elisei R., Jarzab B., Vasselli J. R., Read J., Langmuir P., Ryan A. J., Schlumberger M. J. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2012. V. 30 (2). P. 134–141. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.

© Мусаева Саида Динисламова (saida.musaeva.93@mail.ru),

Парсаданян Арарат Микичович, Раков Егор Александрович (saida.musaeva.93@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»