

## Клинический случай наследственной формы папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена *DICER1*

© С.А. Бабинская<sup>1</sup>, Н.Ю. Калинин<sup>1</sup>, А.А. Ильин<sup>2</sup>, Н.В. Северская<sup>2</sup>, И.В. Чеботарева<sup>2</sup>, К.С. Нижегородова<sup>1</sup>, П.О. Румянцев<sup>1</sup>, А.Н. Тюльпаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Обнинск, Россия

Представлен клинический случай изолированного папиллярного рака щитовидной железы (ПРШЖ), ассоциированного с дефектом гена *DICER1* у мальчика и его отца.

Отец ребенка оперирован по поводу многоузлового эутиреоидного зоба в возрасте 7 и 9 лет. В 27 лет после повторной операции по поводу рецидива заболевания гистологически установлен диагноз ПРШЖ. У мальчика в возрасте 7 лет, по данным УЗИ щитовидной железы, заподозрен многоузловой зоб, проведена тотальная тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании операционного материала выявлена инкапсулированная папиллярная карцинома. Ни сам ребенок, ни его отец не подвергались воздействию радиационного облучения или химиотерапии до момента диагностики ПРШЖ. Для уточнения этиологии заболевания проведен молекулярно-генетический анализ методом секвенирования следующего поколения (NGS). У пробанда и его родителя в экзоне 4 гена *DICER1* выявлена гетерозиготная делеция тимина в позиции 380, что приводило к сдвигу рамки считывания с образованием преждевременного стоп-кодона (с.380delT p.L127QfsX3).

**Ключевые слова:** клинический случай, семейный немедулярный рак щитовидной железы, мутации в гене *DICER1*.

### A clinical case of hereditary papillary thyroid carcinoma associated with a germline *DICER1* gene mutation

© Svetlana A. Babinskaya<sup>1</sup>, Natalia Yu. Kalinchenko<sup>1</sup>, Alexey A. Il'in<sup>2</sup>, Natalia V. Severskaya<sup>2</sup>, Irina V. Chebotareva<sup>2</sup>, Kseniya S. Nizhegorodova<sup>1</sup>, Pavel O. Rumyantsev<sup>1</sup>, Anatoliy N. Tulpakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, the Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

Here, we report a clinical case of isolated papillary thyroid cancer associated with a germline *DICER1* gene mutation in a boy and his father. The father underwent surgery for a euthyroid multinodular goiter at the age of 7 and 9 years. On examination at the age of 27 years, he was diagnosed with papillary thyroid cancer. At the age of 7 years, the boy was suspected of having a multinodular goiter (based on thyroid ultrasonography findings); he underwent total thyroidectomy. A histological examination of the surgical material revealed encapsulated papillary carcinoma. Neither boy nor his father had been exposed to radiation or chemotherapy before the diagnosis of papillary thyroid cancer. To clarify the etiology of disease, a molecular genetic testing was performed using next-generation sequencing (NGS). The proband and his parent had a heterozygous thymine deletion in the exon 4 at position 380, which led to a shift in the reading frame with the formation of a premature stop codon (c.380delT p.L127QfsX3).

**Keywords:** case report, thyroid cancer, papillary, *DICER1* protein, human.

Одно из ведущих мест в структуре детской смертности в мире занимают злокачественные новообразования. На долю высокодифференцированных карцином, таких как папиллярный и фолликулярный рак, приходится более 90% случаев выявления злокачественных новообразований щитовидной железы [1]. По данным литературы [2–4], частота рецидивов рака щитовидной железы (ЩЖ) после первичного хирургического лечения у детей зависит от морфологической структуры опухоли и варьирует в широких пределах — от 7 до 47%. Чрезвычайно актуальным представляется изучение молекулярных механизмов развития данных опухолей, что позволит не только совершенствовать диагностику и прогноз заболевания, но и в перспективе послужит основой для создания новых таргетных химиотерапевтических препаратов.

В данной статье представлено редкое наблюдение — семейная форма папиллярного рака щитовидной железы (ПРШЖ). Молекулярно-генетические исследования с использованием метода секвенирования следующего поколения (NGS) позволили установить связь ПРШЖ в данной семье с дефектом гена *DICER1*.

#### Описание случая

Пациент А. впервые поступил в отделение наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России в возрасте 8 лет с диагнозом папиллярная карцинома щитовидной железы, стадия pT1bNxMx, состояние после тиреоидэктомии и радиойодаблации. Госпитализирован в связи с нарастанием уровня тиреоглобулина (ТГ) в крови, признаками лимфаденопатии подчелюстной и шейных групп лимфоузлов, подозрением на сохра-

нение остаточной железистой ткани в ложе щитовидной железы.

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности в возрасте 21 года, протекавшей с угрозой прерывания на 24-й неделе. Родился преждевременно, с массой тела 760 г и длиной 48 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Раннее развитие без особенностей. Наследственность по онкологическим и эндокринологическим заболеваниям со стороны матери неотягощена. Отец ребенка оперирован по поводу многоузлового эутиреоидного зоба в возрасте 7 и 9 лет. В 27 лет после третьей операции по поводу рецидива заболевания гистологически установлен диагноз ПРЩЖ. У родного младшего брата в возрасте 4 лет выявлены ультразвуковые изменения структуры ЩЖ, находится под наблюдением эндокринолога.

Из анамнеза заболевания: в возрасте 7 лет пальпаторно определено новообразование в области левой половины шеи. По данным УЗИ щитовидной железы заподозрен многоузловой зоб (два образования в левой доле размером от 10 до 16 мм, а также единичное узловое образование в правой доле диаметром 4 мм), общий объем железы 4,7 см<sup>3</sup>, TIRADS II. Множественные увеличенные лимфоузлы в правой и левой подчелюстных областях. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образований левой доли ЩЖ, цитологическое описание соответствовало картине коллоидного зоба (Bethesda II). Учитывая быстрый рост узлов, подозрение на прорастание одним из узлов капсулы ЩЖ, а также неблагоприятный наследственный анамнез, в возрасте 7 лет проведена тотальная тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании операционного материала выявлена инкапсулированная папиллярная карцинома с выраженными очаговыми изменениями, признаками очагового инвазивного роста в капсулу и незначительно за ее пределы. Через 3 мес после оперативного вмешательства проведена радиойодотерапия, при сцинтиграфии всего тела отмечалось накопление радиофармпрепарата в проекции ложа щитовидной железы (остаточная тиреоидная ткань?), других очагов патологического накопления радиойода не выявлено. Определение ТГ до процедуры не проводилось. Уровень ТГ через 7–8 мес — до 0,2 нг/мл на фоне супрессии. Стимулированный уровень ТГ (через 4 нед после отмены L-тироксина при ТТГ >100 мМЕ/л — 9,0 нг/мл, антитела к ТГ <3 Ед/мл).

Ни сам ребенок, ни его отец не подвергались воздействию радиационного облучения или химиотерапии до момента диагностики ПРЩЖ. Данных о наличии других опухолей в семейном анамнезе не получено.

При осмотре в детском отделении ФГБУ ЭНЦ рост и соматическое развитие в пределах возрастной нормы, подкожная жировая клетчатка развита

умеренно (SDS роста =0,71; SDS ИМТ –0,29). Состояние относительно удовлетворительное. В нижней трети шеи по передней поверхности расположен послеоперационный рубец. Образования в проекции ложа ЩЖ пальпаторно не определяются. Пальпируются множественные лимфоузлы подчелюстной, передней и задней шейной группы, размером до 1,5–2 см, при пальпации безболезненные. По прочим органам и системам патологии не выявлено.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

В отделении проведено УЗИ области шеи и ЩЖ: объемные образования в проекции ЩЖ не выявлены. На шее с обеих сторон по ходу сосудов определяются множественные лимфоузлы размером от 0,5 см до 1,8×0,8×0,4 см пониженной эхогенности гомогенной структуры. Проведено КТ органов грудной клетки; очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. По результатам сцинтиграфии с Tc<sup>99m</sup>-пертехнетатом, в проекции ложа ЩЖ очагов патологической гиперфиксации радиофармпрепарата не определяется. Патологического включения РФП в легких и скелете не выявлено. Признаков наличия функционирующей остаточной тиреоидной ткани не обнаружено.

#### Молекулярно-генетические исследования

Для уточнения этиологии заболевания проведен молекулярно-генетический анализ методом секвенирования следующего поколения (NGS). Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ панель праймеров Ion Ampliseq Custom DNA Panel («LifeTechnologies», США), охватывающая кодирующие области следующих генов: *SDHB*, *SDHC*, *CDKN2C*, *MEN1*, *AIP*, *SDHD*, *CDKN1B*, *DICER1*, *PRKARIA*, *PRKCA*, *GNAS*, *POU1F1*, *PTTG2*, *SDHA*, *CDKN2A*. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM («IonTorrent, LifeTechnologies», США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования была проведена с помощью программного модуля TorrentSuite 4.2.1 (IonTorrent, «LifeTechnologies», США) и пакета программы Annovar (версия 2014Nov12) (<http://www.openbioinformatics.org/annovar/>) [Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from next-generation sequencing data *NucleicAcidsResearch*, 38:e164, 2010]. Данные NGS подтверждались секвенированием по Сэнгеру. В качестве референсной последовательности кодирующей области гена *DICER1* использовался транскрипт NM\_177438.2 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>).

У пробанда в экзоне 4 была выявлена гетерозиготная делеция тимина в позиции 380, что приводит

ло к сдвигу рамки считывания с образованием преждевременного стоп-кодона (с.380delT p.L127QfsX3). Аналогичная мутация была обнаружена у отца пациента.

## Обсуждение

Ген *DICER1* расположен на длинном плече хромосомы 14 (14q32.13) и состоит из 36 экзонов. Интерес к этому гену и кодируемому им белку *DICER* значительно возрос в последние годы благодаря изучению микроРНК (miRNA) — класса малых некодирующих молекул РНК длиной около 22 нуклеотидов, открытых V. Ambros в 1993 г. [5]. МикроРНК, являясь негативными регуляторами экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, принимают активное участие во многих биологических процессах, включая клеточную пролиферацию и апоптоз [6, 7]. В комплексе RISC (RNA-induced silencing complex) с белками семейства Argonaute (Ago) они взаимодействуют с некодирующим участком 3'-конца мРНК, что приводит к предотвращению ее трансляции или полной деградации молекулы [8, 9]. Одним из этапов биосинтеза микроРНК является «разрезание» молекулы пре-микроРНК (pre-miRNA), что происходит при участии рибонуклеазы *DICER*, которая в последующем также включается в образование комплекса RISC для его соединения с мРНК [10]. *DICER* содержит два домена RNase III и один PAZ домен. Расстояние между этими участками в молекуле определяется длиной и углом соединяющей петли pre-miRNA. *DICER* связывается с молекулой pre-miRNA и удаляет фрагменты молекулы, в результате чего образуются miRNA и малая интерферирующая РНК (siRNA) — регуляторы экспрессии генов на посттранскрипционном уровне.

Рядом авторов [11] была отмечена роль нарушения биосинтеза микроРНК в возникновении и характере прогрессирования некоторых видов опухолей, включая различные морфологические варианты рака ЩЖ. Достоверных данных о влиянии инактивирующих мутаций гена *DICER1* в процессе возникновения злокачественных опухолей ЩЖ в мировой литературе нет. Рядом авторов выдвинуто предположение, что химиотерапевтическое воздействие в анамнезе может быть одним из предполагающих факторов к развитию дифференцированного рака щитовидной железы у данных пациентов [12—14].

В настоящее время описаны две гетерозиготные герминальные мутации в 8 и 25 экзонах гена *DICER1*, ассоциированные с ПРЩЖ [15, 16]. Семейный случай папиллярного рака щитовидной железы был описан у женщины и у двух ее дочерей в возрасте 12 и 14 лет [15]. Женщина впервые была оперирована по поводу узлового зоба в возрасте 13 лет, затем в 18 лет по поводу фолликулярного рака ЩЖ. Также

она перенесла левостороннюю овариоэктомию по поводу опухоли из клеток Сертоли—Лейдига в 7 лет и частичную правостороннюю резекцию яичника в 18 лет. У одной из ее дочерей через месяц после тиреоидэктомии были выявлены андробластома левого яичника и кистозная нефрома правой почки. У матери и еще у 5 ее детей выявлена гетерозиготная миссенс-мутация с.5441C>T; p.S1814L в экзоне 25. Еще 2 из младших детей на момент описания клинического случая оперированы по поводу узлового зоба.

Имеется также описание клинического случая манифестации папиллярного рака щитовидной железы у женщины в возрасте 29 лет [16]. За год до этого в процессе обследования по поводу низкодифференцированной бластомы правого яичника из клеток Сертоли—Лейдига у пациентки выявлена нонсенс-мутация с.947G>A; p.W376X в экзоне 8 гена *DICER1*. Узел щитовидной железы был охарактеризован, по данным аспирационной биопсии, как фолликулярное поражение неопределенного значения (AUS/FLUS по классификации Bethesda). Учитывая результаты молекулярно-генетического исследования, риск малигнизации узла был расценен как высокий, в связи с чем проведена тотальная тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании послеоперационного материала установлен диагноз фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы без экстракапсулярного прорастания и поражения лимфоузлов. Семейный анамнез пациентки неизвестен.

В мировой литературе имеются множественные описания клинических случаев сочетания андробластомы яичников с многоузловым зобом или ПРЩЖ, в связи с чем была заподозрена роль генетических нарушений в возникновении данного синдрома. В настоящее время *DICER*-синдром включает плеврорегочную бластому, опухоли яичников (в том числе из клеток Сертоли—Лейдига), кистозные опухоли почек, а также многоузловой зоб [17, 18]. Описанные в литературе семейные варианты ПРЩЖ у пациентов, которые ранее не подвергались радиационному облучению, не исключают развитие данного морфологического типа карциномы ЩЖ как компонента *DICER1*-синдрома.

Мутация с.380delT p.L127QfsX3 в гене *DICER1* описана впервые и не ассоциирована с поражением других органов в данной семье. Показано дальнейшее наблюдение за носителями данной мутации с целью своевременного выявления других опухолей, встречающихся в составе *DICER*-синдрома.

## Заключение

Данное клиническое наблюдение доказывает причинную связь узловой, в том числе злокачественной, патологии ЩЖ, с герминальной мута-

цией в гене *DICER1*. В отечественной литературе подобный случай описан впервые. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить частоту, пенетрантность и прогностическое влияние носительства мутантного гена *DICER1* при семейных вариантах немедулярного рака ЩЖ. Настоящее наблюдение подчеркивает важность учета семейного анамнеза как единственного способа выявления наследственных вариантов узловой патологии ЩЖ.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Подготовка материала статьи проходила при поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и программы помощи детям с эндокринной патологией «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке «Альфа-групп».

**Согласие пациента.** Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в этом журнале.

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

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Ries LAG, Young Jr JL, Keel GE, et al. Cancer survival among adults: US SEER program, 1988–2001. *Patient and tumor characteristics SEER Survival Monograph Publication*. 2007;07-6215.
- Осипов С.В. *Клиническое течение и отдаленные результаты хирургического лечения рака щитовидной железы у детей и подростков*: Дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск; 2005. [Osipov SV. *Clinical course and long-term results of surgical treatment of thyroid cancer in children and adolescents*. [dissertation] Chelyabinsk; 2005. (In Russ.)].
- Гостимский А.В. *Хирургическое лечение детей и подростков с патогенетически разным раком щитовидной железы*: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб; 2009. [Gostimskiy AV. *Surgical treatment of children and adolescents with pathogenetically different thyroid cancer*. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)].
- Palmer BA, Zarroug AE, Poley RN, et al. Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence. *J Pediatr Surg*. 2005;40(8):1284-1288. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.05.012
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-854. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y
- Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C, et al. *DICER1* mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli—Leydig cell tumors. *JAMA*. 2011;305(1):68-77. doi: 10.1001/jama.2010.1910
- Slade I, Bacchelli C, Davies H, et al. *DICER1* syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet*. 2011;48(4):273-278. doi: 10.1136/jmg.2010.083790
- Saj A, Lai EC. Control of microRNA biogenesis and transcription by cell signaling pathways. *Curr Opin Genet Dev*. 2011;21(4):504-510. doi: 10.1016/j.gde.2011.04.010
- Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nat Rev Genet*. 2007;8(2):93-103. doi: 10.1038/nrg1990
- Koscianska E, Starega-Roslan J, Krzyzosiak WJ. The role of Dicer protein partners in the processing of microRNA precursors. *PLoS One*. 2011;6(12):e28548. doi: 10.1371/journal.pone.0028548
- Gao Y, Wang C, Shan Z, et al. miRNA expression in a human papillary thyroid carcinoma cell line varies with invasiveness. *Endocr J*. 2010;57(1):81-86. doi: 10.1507/endocrj.K09E-220
- Rome A, Gentet JC, Coze C, Andre N. Pediatric thyroid cancer arising as a fourth cancer in a child with pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1081. doi: 10.1002/pbc.21431
- Oue T, Inoue M, Kubota A, et al. Pediatric thyroid cancer arising after treatment for pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):901-902. doi: 10.1002/pbc.21265
- de Kock L, Sabbaghian N, Soglio DB, et al. Exploring the association between *DICER1* mutations and differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1072-E1077. doi: 10.1210/jc.2013-4206
- Poiana C, Virtej I, Carsote M, et al. Virilising Sertoli—Leydig cell tumour associated with thyroid papillary carcinoma: case report and general considerations. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(8):617-622. doi: 10.3109/09513591003686361
- Rutter MM, Jha P, Schultz KA, et al. *DICER1* mutations and differentiated thyroid carcinoma: evidence of a direct association. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):1-5. doi: 10.1210/jc.2015-2169
- Slade I, Bacchelli C, Davies H, et al. *DICER1* syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet*. 2011;48(4):273-278. doi: 10.1136/jmg.2010.083790
- Doros L, Schultz KA, Stewart DR, et al. *DICER1*-Related Disorders. 2014 Apr 24. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Бабинская Светлана Алексеевна** [Svetlana A. Babinskaya, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9985-9832>; eLibrary SPIN: 6076-6158; e-mail: sanae@inbox.ru

**Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

**Ильин Алексей Амурович**, д.м.н. [Alexey A. Ilyin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6581-633X>; eLibrary SPIN: 2493-6490; e-mail: ilyin@mrrc.obninsk.ru

**Северская Наталья Викторовна**, к.м.н. [Natalia V. Severskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9426-8459>; eLibrary SPIN: 3999-8816; e-mail: invitro@mrrc.obninsk.ru

**Чеботарева Ирина Викторовна** [Irina V. Chebotareva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5641>; eLibrary SPIN: 6792-2350; e-mail: invitro@mrrc.obninsk.ru

**Нижегородова Ксения Сергеевна** [Kseniya S. Nizhegorodova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2478-8712>; eLibrary SPIN: 2913-6514; e-mail: ksnizhegorodova@gmail.com

**Румянцев Павел Олегович**, д.м.н. [Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

**Тюльпак Анатолій Николаевич**, д.м.н., профессор [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: genes@endocrincentr.ru

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 19.04.2017. Одобрена к публикации: 23.05.2017.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**

Бабинская С.А., Калинченко Н.Ю., Ильин А.А., Северская Н.В., Чеботарева И.В., Нижегородова К.С., Румянцев П.О., Тюльпак А.Н. Клинический случай наследственной формы папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена *DICER1* // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 320—324. doi: 10.14341/probl2017635320-324

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Babinskaya SA, Kalinchenko NY, Ilyin AA, Severskaya NV, Chebotareva IV, Nizhegorodova KS, Rumyantsev PO, Tiulpakov AN. 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