

Шепелькевич А.П.¹, Кондратович В.А.², Т.А. Леонова², Дыдышко Ю.В.¹,
Соседкова А.В.², А.В. Градуша², А.М. Лузан¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Беларусь

Междисциплинарные аспекты ведения пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в рамках синдрома МЭН 2А типа

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) определен как злокачественная нейроэндокринная опухоль из парафолликулярных клеток щитовидной железы [1]. По данным экспертов Американской тиреоидологической ассоциации (АТА), на данную форму приходится 1–2% от всех злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) [2]. При этом МРЩЖ обуславливает порядка 15% смертей, связанных со злокачественными новообразованиями ЩЖ [3, 4, 5, 6].

Согласно данным экспертов АТА, наилучшие результаты лечения достигаются у пациентов на ранней стадии заболевания, когда возможно полное хирургическое удаление [2]. Вариабельность клинической картины, наличие спорадических и наследственных форм МРЩЖ в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН 2) обуславливает необходимость повышения осведомленности врачей различных специальностей о данной форме злокачественных новообразований ЩЖ.

С целью выработки оптимального подхода диагностики МРЩЖ как компонента синдрома МЭН 2А в Республике Беларусь в рамках государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» утверждено задание «Разработать и внедрить метод диагностики медуллярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа». Над выполнением задания работает междисциплинарная команда специалистов, одной из важных задач которой является разработка наиболее эффективной модели организации медицинской помощи пациентам с синдромом МЭН 2А типа. Общее руководство работой осуществляется профессором кафедры эндокринологии БГМУ, д.м.н. Шепелькевич А.П. и заведующей республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза, д.м.н. Портянко А.С.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Парафолликулярные клетки ЩЖ были впервые описаны в 1877 г. английским хирургом Э.К. Бабером при исследовании ЩЖ собаки [7].

На протяжении нескольких десятков лет медицинским сообществом ставилось под сомнение существование этих клеток как независимых функциональных единиц. Параллельно накапливались данные исследовательских работ, установивших природу данных клеток [8].

Наиболее значительные из них представлены работой японского профессора К. Такаши, опубликованной в 1922 г., где дано подробное описание различий парафолликулярных клеток и фолликулярного эпителия [9], и исследованием американского учёного Дж.Ф. Нонидеза «Происхождение парафолликулярных клеток второго эпителиального компонента щитовидной железы у собак», изданным в 1931 г. [10].

Таким образом, было установлено, что парафолликулярные клетки отличаются от фолликулярного эпителия, однако их точная функция оставалась не ясна [8].

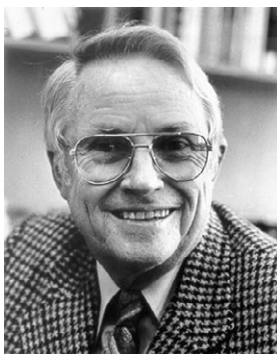


Рисунок 1
Дуглас Гарольд Копп

В исследовании канадского биохимика Д.Г. Коппа (рис. 1) и соавторов, опубликованном в 1962 г., был определен гормон, регулирующий уровень кальция крови, совместно с паратгормоном. Работа была выполнена на собаках, части из которых удалялись щитовидная и паращитовидные железы. В данном эксперименте при введении больших доз кальция высвобождался гормон, снижающий его уровень, названный исследователями кальцитонином. Однако на тот момент авторы предположили, что данный гормон продуцируется паращитовидными железами [11]. Подобные результаты были получены в исследовании М.А. Кумара и соавторов, опубликованном в 1963 г. [12]. В последующем научной группой под руководством

американского биолога П.Ф. Хирша кальцитонин был выделен из ткани ЩЖ, и было предложено название «тирокальцитонин» [13].

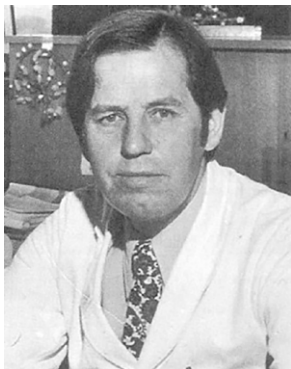


Рисунок 2
Энтони Гай Эверсон Пирс

В 1966 г. английским патологом Э.Г.Э. Пирсом (рис. 2) было установлено, что кальцитонин продуцируется С-клетками ЩЖ [8]. В том же году патолог из Кэмбриджского университета Э.Д. Уильямс установил, что МРЩЖ развивается из С-клеток щитовидной железы [14].

Первое описание клинического случая, в последующем расцененного как МРЩЖ, было опубликовано в 1951 г., американскими исследователями Р.К. Хорном и И.С. Равдиным [15, 16].

В 1959 г. американский учёный Дж.Б. Хазард и соавторы опубликовали первое гистологическое описание данного новообразования и предложили термин «медуллярная карцинома щитовидной железы». Данным термином ученые подчеркивали солидное строение опухоли с отсутствием папиллярных структур, а также необходимость отличия таких опухолей от анапластических карцином, в силу большей злокачественности последних [17]. Термин по-прежнему используется в современной классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), где также указаны несколько синонимов: солидная карцинома с амилоидной стромой, С-клеточная карцинома, парафолликулярная карцинома [18].

В клиническом протоколе «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденном Министерством здравоохранения Республики Беларусь, используется термин «медуллярный рак ЩЖ» [19].

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ

Злокачественные опухоли ЩЖ представляют собой широкий спектр новообразований, которые отличаются своим происхождением, морфологией и клиническим течением [20].

Основными гистологическими типами являются опухоли, происходящие из фолликулярных и парафолликулярных клеток. Из фолликулярных клеток развиваются папиллярный и фолликулярный виды рака (их называют дифференцированными), плоходифференцированный и анапластический. Медулярный рак в свою очередь развивается из парафолликулярных клеток (таблица 1) [20, 21].

Таблица 1
Злокачественные новообразования ЩЖ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г. (4-е издание) [18, 22].

Злокачественная опухоль	Морфологический код Международной классификации онкологических заболеваний
Папиллярная карцинома	8260/3
Фолликулярная карцинома	8330/3
Гюртле-клеточная карцинома	8290/3
Плоходифференцированная карцинома	8337/3
Анапластическая карцинома	8020/3
Сквамозноклеточная карцинома	8070/3
Медулярная карцинома	8345/3
Смешанная медулярно-фолликулярная карцинома	8346/3
Мукоэпидермоидная карцинома	8430/3
Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией	8430/3
Муцинозная карцинома	8480/3
Эктопическая тимома	8580/3
Веретенноклеточная опухоль с тимусоподобной дифференцировкой	8588/3
Рак с тимусоподобной дифференцировкой	8589/3
Параганглиома	8693/3
Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов	9540/3
Ангиосаркома	9120/3
Лейомиосаркома	8890/3
Гематолимфоидные опухоли	9751/3, 9758/3
Злокачественная тератома	9080/3
Вторичные опухоли	–

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

По данным экспертов Международного агентства по изучению рака в 2018 г., в общей структуре всех диагностированных случаев злокачественных опухолей на долю ЩЖ приходится 3,1%, а стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости для обоих полов составляет 6,7 на 100 тыс. населения [23].

Злокачественные опухоли ЩЖ являются самым частым злокачественным новообразованием эндокринных желез человека [24].

В последние десятилетия во всем мире наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями ЩЖ, в первую очередь за счет папиллярного рака, однако и другие гистологические типы, такие как фолликулярный и медуллярный раки, стали диагностироваться чаще [25].

Исторически на медуллярный рак приходилось около 5–8% от злокачественных опухолей ЩЖ, однако в ходе последнего анализа «Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов» Национального института рака США эксперты пришли к выводу, что доля МРЩЖ составляет 2–3% [2, 18]. При этом данная форма обуславливает порядка 15% смертей, связанных со злокачественными новообразованиями ЩЖ [3, 4, 5, 6].

По данным учёных из Пекина во главе с Ч. Чжао, которые провели анализ эпидемиологических исследований и базы данных Программы эпидемиологического надзора, эпидемиологии и конечных результатов, МРЩЖ отличается своей агрессивностью и часто диагностируется на распространенных стадиях [24, 26].

Результаты эпидемиологических исследований по оценке соотношения sporadических и наследственных форм МРЩЖ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты эпидемиологических исследований по оценке соотношения sporadических и наследственных форм МРЩЖ

Авторы, год	Наследственный МРЩЖ	Спорадический МРЩЖ		
		Нет соматической RET-мутации	Есть соматическая RET-мутация	Всего
Raue F, Frank-Raue K, Grauer A, 1994 [27]	25%	35%	65%	75%
Marsh, D. J. and others, 1996 [28]	-	31%	69%	-
WHO, 2017 [18]	30%	40–60%	40–60%	70%
R. Elisei and others, 2008 [29]	-	57%	43%	-
A.Cerrato and others, 2009 [30]	-	50%	50%	-

Согласно данным экспертов ВОЗ, спорадическая форма характеризуется приблизительно одинаковой частотой встречаемости в разных странах мира с небольшим преобладанием у женщин в возрасте 50–60 лет. Кроме того, наследственная форма МРЦЖ диагностируется в течение первых трёх десятилетий жизни пациентов [18].

Варианты классификаций синдрома МЭН 2-го типа приведены в таблице 3 и 4.

Таблица 3

Классификация синдрома МЭН 2-го типа согласно рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации 2015 г. [2].

МЭН 2А (4 варианта) типа	МЭН 2Б типа
Классический (МРЦЖ, феохромоцитома, гиперпаратиреоз)	МРЦЖ, феохромоцитома, дополнительные проявления (множественные невриномы слизистых оболочек, кишечные ганглионевромы, марфидный габитус)
С кожным амилоидозом	
С болезнью Гиршпрунга	
Семейный медуллярный рак щитовидной железы	

Таблица 4

Классификация синдромов МЭН, принятая на 7-ом международном семинаре по МЭН, Италия, 1999 г. [31].

Название синдрома	Компоненты синдрома	Ген, ответственный за формирование синдрома
МЭН 1-го типа (Синдром Вермера)	Опухоли и/или гиперплазия парашитовидных желез; Островково-клеточные опухоли поджелудочной железы (гастроиннома, инсулинома, глюкагонома, випома); Опухоли аденогипофиза (пролактинома, соматотропинома).	MEN1
МЭН 2-го типа		
МЭН-2А (Синдром Сиппла)	Медуллярный рак щитовидной железы; Феохромоцитома; Гиперпаратиреоз.	RET
Семейный медуллярный рак	Медуллярный рак щитовидной железы.	
Редко встречающиеся варианты МЭН-2А типа	МЭН-2А с кожным амилоидозом.	
	МЭН-2А с болезнью Гиршпрунга.	
МЭН-2В типа (Синдром Горлина)	МРЦЖ; Феохромоцитома; Множественные невриномы слизистых оболочек.	

Таким образом, злокачественные опухоли ЩЖ составляют 3,1% от всех диагностированных злокачественных новообразований, при этом на МРЩЖ приходится около 2–3% выявленных случаев и 15% случаев смерти от РЩЖ, около 30% случаев МРЩЖ является наследственно обусловленным.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В 4-м издании классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ МРЩЖ определяется как злокачественная опухоль ЩЖ, состоящая из клеток с признаками С-клеточной дифференцировки [18].

Согласно мнению экспертов ВОЗ, образцы, полученные в результате тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), имеют схожий спектр морфологических черт с гистологическим исследованием. Как правило, это круглые, овальные или веретеновидные клетки, одиночные или сцепленные в небольшие группы. Цитоплазма клеток богата гранулами, ядро расположено эксцентрично, хроматин имеет внешний вид «соли с перцем». Амилоид обнаруживается в меньшем числе случаев относительно гистологического исследования, 50–70% к 90% соответственно [18].

В то же время иммунофенотип клеток МРЩЖ характеризуется, как правило, положительным окрашиванием на кальцитонин, пептид, связанный с геном кальцитонина (также определяется их мРНК), раковый эмбриональный антиген (РЭА), общие нейроэндокринные маркеры (хромогранин и синаптофизин), и некоторые другие пептиды. Непосредственно опухолевые клетки негативны к тиреоглобулину [18].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Согласно данным экспертов ВОЗ, основной мутацией, приводящей к развитию МРЩЖ, является мутация, активирующая протоонкоген RET. Впервые ген был описан японским ученым М. Такахаши и американским биологом Дж. Купером в 1985 г [32]. Для наследственной формы МРЩЖ более характерно наличие точечной герминальной мутацией RET-гена, в то время как для sporадического МРЩЖ – аналогичной соматической RET-мутации (таблица 2) [18].

Также для sporадических форм характерны мутации семейства генов Ras, которые экспертами ВОЗ рассматриваются как альтернативный патогенетический механизм, поскольку RET- и Ras-мутации исключают наличие друг друга. В ряде случаев при sporадическом МРЩЖ отмечают наличие слияния RET- и ALK-гена при отсутствии точечных RET- и Ras-мутаций [18].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ

Первые проявления МРЩЖ, как при спорадической, так и при наследственной форме, как правило, схожи [33]. В большинстве случаев первым признаком является одиночный узел в ЩЖ, расположенный в верхней части долей [34, 35, 36, 37].

Согласно данным экспертов Американской тиреоидологической ассоциации, у пациентов с пальпируемым узлом ЩЖ клинически определяемая шейная лимфаденопатия регистрируется в 70% случаев, и 10% пациентов имеют признаки отдаленных метастазов [2, 38].

Эксперты Европейского общества медицинских онкологов указывают, что распространённая стадия МРЩЖ неизменно связана с секрецией некоторых пептидов опухолью, которые приводят к развитию таких симптомов как диарея, приливы и другие [39].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Согласно «Алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (белорусские алгоритмы) в 2018 г., а также клиническим рекомендациям «Медуллярный рак щитовидной железы» 2020 г. и «Дифференцированный рак щитовидной железы» 2020 г., утверждённых Министерством здравоохранения Российской Федерации диагноз МРЩЖ на дооперационном этапе устанавливается на основании клинических проявлений заболевания, базальном уровне кальцитонина, результатов УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсии, в том числе со смывом на кальцитонин [19, 40, 41].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

К факторам риска развития МРЩЖ относят семейный или личный анамнез рака ЩЖ, наличие феохромоцитомы, дисфагию, дисфонию, узловое образование ЩЖ случайно выявленное на ПЭТ [40]. Также при сборе анамнеза у пациента с узловым образованием ЩЖ рекомендуется обратить внимание на факты контакта с источником облучения (лучевая терапия), проживание на территориях, загрязнённых радионуклидами, скорость роста узла в ЩЖ [19, 41].

В большинстве случаев РЩЖ протекают бессимптомно [40, 41]. Однако согласно диагностическим подходам, утвержденным в Российской Федерации и Республике Беларусь при проведении объективного осмотра пациента с подозрением на РЩЖ врачу необходимо обратить внимание на изменение контура шеи, пальпаторно оценить плотность, размер [41], консистенцию, фиксацию к окружающим тканям опухоли и регионарных ЛУ, проверить наличие у пациента дисфагии и паралича голосовых связок [19]. При этом также целесообразно оценить специфические симптомы, встречающиеся при синдроме МЭН 2-го типа, и симптомы гиперкортицизма и эндокринозависимой диареи [40].

Роль УЗИ при МРЩЖ заключается в выявлении узла ЩЖ, оценке состояния лимфоузлов шеи и определении показаний к ТАБ [40]. Также при наличии подозрительных сонографических признаков для исключения инвазии опухоли в гортань и риска развития пареза голосовых связок рекомендуется проведение УЗ-оценки подвижности голосовых складок [41].

Для оценки риска злокачественности и формулировки показаний к проведению ТАБ, согласно белорусским алгоритмам, используется международная шкала TIRADS (таблица 5).

Таблица 5
Международная классификация TIRADS, рекомендованная для определения показаний к проведению ТАБ в РБ [19].

Категория TIRADS	Значение	Риск развития рака	Тактика в отношении ТАБ
TIRADS 1	Патологии не выявлено	0%	Не показана
TIRADS 2	Доброкачественное образование	0%	Не показана
TIRADS 3	Вероятно доброкачественное образование	<5%	Показана при размере узла ≥ 20 мм
TIRADS 4A	Неопределенный потенциал злокачественности	5-10%	Показана при размере узла ≥ 10 мм
TIRADS 4B	Подозрительное к злокачественному процессу	10-80%	Пунктируются все узлы вне зависимости от размера
TIRADS 5	Соответствует злокачественному процессу	>80%	

В российских клинических рекомендациях по дифференцированному раку ЩЖ показания к проведению ТАБ формулируются с использованием классификации EU-TIRADS (European Thyroid Imaging Reporting and Data System) (таблица 6).

Таблица 6

Классификация EU-TIRADS, используемая для определения показаний к проведению ТАБ в РФ [41].

Категория EU-TIRADS	УЗ-характеристики	Риск злокачественности	Проведение ТАБ
EU-TIRADS 1	Отсутствие узлов в ЩЖ	0%	Не показано
EU-TIRADS 2	Губчатые и анэхогенные узлы (кисты). Если в кистозных узлах есть пристеночный солидный компонент, они перекалифицируются в категорию низкого риска (EU-TIRADS 3)	0%	Не показано, но может быть выполнено в лечебных целях
EU-TIRADS 3	Образования изо- и гиперэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков	2–4% (низкий риск)	Показано при узлах размером ≥ 1 см
EU-TIRADS 4	Образования умеренно гипозоногенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. В случае гетерогенности узла наличие любого гипозоногенного участка будет относить узел к группе среднего риска.	6–17% (средний риск)	Показано при узлах размером ≥ 1 см
EU-TIRADS 5	Образование хотя бы с 1 признаком злокачественности: гипозоногенный узел, неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения), переднезадний размер узла больше его ширины.	26–87% (высокий риск)	Показано при узлах размером ≥ 1 см. При первичном доброкачественном результате ТАБ необходимо повторить в ближайшее время для исключения ложноотрицательного результата. Если узел размером < 1 см и нет изменений со стороны регионарных лимфоузлов, рекомендуется динамическое наблюдение с регулярными УЗИ каждые 6 месяцев

В российских клинических рекомендациях по МРЩЖ содержатся указания о том, что шкала TIRADS имеет меньшую чувствительность и специфичность в отношении МРЩЖ, чем в отношении дифференцированного рака ЩЖ, поэтому первостепенное значение имеет определение базального уровня кальцитонина [40].

Несмотря на различие дифференцированного рака ЩЖ и МРЩЖ, решение о проведении ТАБ принимается схожим образом, что подтверждается рядом исследований: Н. Чой и соавторами в 2011 г. [42], П. Тримболи и соавторами в 2012 г. [43], М.Дж. Лиу и соавторами в 2017 г. [44, 45].

Эксперты Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) рекомендуют для решения вопроса о проведении ТАБ руководствоваться ACR-TIRADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System of American College of Radiology) или критериями Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association) [46].

Таблица 7

Классификация ACR-TIRADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System of American College of Radiology) [47].

Эхоструктура (выбрать один)		Эхогенность (выбрать один)		Форма (выбрать один)		Контур (выбрать один)		Включения (выбрать все, что подходят)	
Кистозная или почти полностью кистозная	0	Анэхогенная	0	«Шире, чем выше»	0	Ровный	0	Нет или большие артефакты типа «хвост кометы»	0
Губчатая	0	Гипер- или изоэхогенная	1	«Выше, чем шире»	3	Не определяется	0	Макрокальцинаты	1
Смешанная солидно-кистозная	1	Гипоэхогенная	2			Дольчатый или неровный	2	Периферическая кальцификация	2
Солидная или почти полностью солидная	2	Выраженно гипоэхогенная	3			Экстратиреоидное распространение	3	Микрокальцинаты	3
Сумма баллов из каждого столбца определяет степень по шкале TIRADS									
0 баллов		2 балла		3 балла		4-6 баллов		7 баллов и более	
TIRADS 1		TIRADS 2		TIRADS 3		TIRADS 4		TIRADS 5	
Доброкачественное		Без подозрений на злокачественное		Вероятно доброкачественные изменения		Подозрительные изменения		Высокий риск злокачественности	
ТАБ не показана		ТАБ не показана		ТАБ при узле ≥ 2,5 см		ТАБ при узле ≥ 1,5 см		ТАБ при узле ≥ 1 см	
				Наблюдение при узле ≥ 1,5 см		Наблюдение при узле ≥ 1,0 см		Наблюдение при узле ≥ 0,5 см	

Применение классификации TIRADS в клинической практике позволяет детализировать возможные УЗ-признаки злокачественности и оптимизировать показания к проведению ТАБ.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ

Согласно российским клиническим рекомендациям, всем пациентам с узловым образованием ЩЖ необходимо определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и кальцитонина в крови [40, 41]. В свою очередь в белорусских алгоритмах также рекомендуют исследовать уровень ТТГ у пациентов с узловым зобом, однако измерение уровня кальцитонина крови должно проводиться при обоснованном подозрении на МРЩЖ [19].

В российских клинических рекомендациях «Медуллярный рак щитовидной железы», 2020 г. определение уровня кальцитонина крови обозначается как методика, значительно превосходящая УЗИ и ТАБ по чувствительности и специфичности. Так как данное исследование может изменить показания к ТАБ (размер, смыв на кальцитонин из иглы), оно должно проводиться на первичном этапе обследования [40].

Ряд авторов указывают, что рутинное измерение сывороточного кальцитонина всем пациентам с узлом ЩЖ является спорной рекомендацией, так как не установлено унифицированное общепринятое пороговое значение кальцитонина, и данный тест имеет высокий показатель ложно-положительных результатов (59% и более) [48, 49], которые наблюдаются у пациентов с гиперкальциемией, гипергастринемией, другими нейроэндокринными опухолями, почечной недостаточностью, папиллярным или фолликулярным раком ЩЖ, зобом и хроническим тиреоидитом. Более того, прием омепразола более 2 месяцев, длительный прием бета-блокаторов и глюкокортикостероидов также ассоциированы с гиперкальцитонинемией [50, 51].

На основании комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных данных в российских рекомендациях «Дифференцированный рак щитовидной железы» 2020 г. приведены следующие показания к проведению ТАБ при узловом зобе:

- 1) узловые образования ЩЖ, равные или превышающие 1 см в диаметре;
- 2) узловые образования размером <1 см, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, при наличии следующих факторов:
 - концентрация базального или стимулированного кальцитонина >100 пг/мл;
 - наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов;
 - облучение головы и шеи в анамнезе; семейный анамнез РЩЖ;
 - паралич голосовой складки;
 - узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии;
 - пациенты моложе 20 лет;
 - изменение ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ в процессе динамического наблюдения [41].

При образованиях размером <1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, проведение ТАБ нецелесообразно независимо от ультразвуковых характеристик новообразования. ТАБ рекомендуется проводить под УЗ-контролем [41].

В российских клинических рекомендациях по МРЩЖ цитологическое подтверждение диагноза не рекомендуется при наличии узлового зоба с повышением уровня кальцитонина крови >100 пг/мл [40].

При обнаружении измененных регионарных лимфатических узлов всем пациентам с РЩЖ рекомендована их прицельная ТАБ с целью морфологической верификации. Для увеличения диагностической точности рекомендуется проводить исследование смывов из иглы на ТГ или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологии [40].

Согласно белорусским алгоритмам показания к проведению ТАБ определяются на основании УЗ-характеристик опухоли (таблица 5), по индивидуальным показаниям возможно проведение пункционной, трепанационной или эксцизионной биопсии увеличенных лимфатических узлов шеи [19].

Согласно белорусским алгоритмам и российским клиническим рекомендациям результаты цитологического исследования рекомендуется формулировать в соответствии с категориями Bethesda Thyroid Classification, 2009,2017 гг. (рис. 8) [41].

Таблица 8

**Категории диагнозов при цитологическом исследовании щитовидной железы
Bethesda Thyroid Classification, 2009,2017 гг. [41].**

Диагноз	Значение	Риск развития рака
Бетесда-1	Материала недостаточно для диагностики (материал не информативен по причине малого количества клеток в аспирате)	1–4%
Бетесда-2	Доброкачественная опухоль/опухолеподобное заболевание	0–3%
Бетесда-3 AUS/FLUS	Клеточная атипия неопределенного потенциала злокачественности (атипия, атипическая пролиферация фолликулярных клеток или клеток Гюртле/фолликулярные пролифераты неопределенного потенциала злокачественности)	5–15%
Бетесда-4 SFN/FN	Подозрение на фолликулярную опухоль/опухоли из оксифильных клеток либо фолликулярная опухоль (опухоль из оксифильных клеток)	15–30%
Бетесда-5 SFM	Подозрение на рак (папиллярный, медуллярный и т.п.)	60–75%
Бетесда-6	Рак (указать по возможности гистологическую форму)	

Также согласно российским клиническим рекомендациям по МРЩЖ при высоко-нормальном уровне кальцитонина (<100 пг/мл) и/или неопределенных результатах ТАБ рекомендовано определить наличие значимо высокой концентрации кальцитонина в смыве из пункционной иглы.

Согласно рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации 2015 г. во всех подозрительных на МРЩЖ или сомнительных образцах ТАБ должны проводится измерение кальцитонина в образце, иммуногистохимическое исследование на кальцитонин, раковый эмбриональный антиген (РЭА) и хромогранин [2].

Такой подход был подтвержден данными метаанализа П. Тримболи и соавт., согласно которым точность морфологического исследования составляла 56,4%, а при дополнительном измерении кальцитонина в аспирруемом образце точность повышалась до 97,9% [52, 53].

Согласно российским клиническим рекомендациям по МРЩЖ всем пациентам, имеющим диагноз МРЩЖ или имеющим семейный анамнез синдрома МЭН 2-го типа, рекомендовано генетическое исследование для определения герминальной мутации RET [40].

В белорусских алгоритмах также рекомендовано проведение генетического тестирования на мутации в RET-гене всем пациентам с впервые диагностированным МРЩЖ [19].

Российские эксперты рекомендуют проведение компьютерной томографии (КТ) шеи и органов грудной клетки и трехфазной КТ печени с контрастным усилением или МРТ с контрастным усилением при наличии регионарных метастазов в лимфатических узлах (N1) или сывороточном уровне кальцитонина >400 пг/мл [40]. В свою очередь в белорусских алгоритмах рекомендуется проводить вышеуказанные и другие исследования по индивидуальным показаниям [19].

В российских клинических рекомендациях «Медуллярный рак щитовидной железы», 2020 г. пациентам с МРЩЖ рекомендовано обязательное предоперационное обследование для исключения феохромоцитомы с использованием любого из следующих критериев:

- отрицательный тест на наличие мутации RET;
- нормальный уровень свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в суточной моче;
- отсутствие патологических изменений надпочечников по данным КТ или МРТ [40].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии от 2019 г., всем пациентам с подтвержденным МРЩЖ до оперативного лечения необходимо провести обследования на наличие феохромоцитомы, а также гиперпаратиреоза [39].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МРЩЖ

Согласно данным международных и отечественных рекомендаций, основным методом лечения пациентов с МРЩЖ является хирургический [19]. При этом выбор хирургической тактики зависит от данных визуализации и уровня кальцитонина сыворотки крови, а также в последующем от интраоперационных находок [33, 39].

Согласно белорусским алгоритмам пациентам с доказанным МРЩЖ и распространенностью T1–4 N0–1 M0–1 рекомендуется выполнение экстрафасциальной тиреоидэктомии, также рекомендуется проведение лечебного или профилактического фасциально-фулярного удаления регионарных лимфатических узлов. При распространенности опухоли T1–4 N0–1a M0 рекомендуется кроме удаления лимфоузлов VI уровня выполнение двусторонней латеральной селективной лимфодиссекции. Объем может быть расширен в случае выявления метастазов в глубоких латеральных лимфатических узлах шеи до радикальной модифицированной

лимфодиссекции на стороне поражения с профилактической латеральной селективной лимфодиссекцией на контралатеральной стороне, а при наличии метастазов в лимфатических узлах VI–VII уровней применяют медиастинальную лимфодиссекцию [19].

Российские эксперты рекомендуют пациентам с подтвержденным МРЩЖ при отсутствии данных о регионарном или отдаленном метастазировании проведение тиреоидэктомии с удалением паратрахеальной клетчатки VI уровня. Тогда как тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки центральной и боковой зон шеи рекомендована при метастазировании в лимфатические узлы боковой клетчатки шеи при отсутствии отдаленных или наличии ограниченных отдаленных метастазов. [40].

Белорусские алгоритмы включают профилактическое лечение для наследственных форм МРЩЖ. Генетическое тестирование на мутацию протоонкогена RET, выполняемое всем пациентам с впервые диагностированным МРЩЖ, позволяет установить наследственные формы и выполнить профилактическое лечение родственникам. Ведущим методом профилактики наследственных форм МРЩЖ является своевременная профилактическая тиреоидэктомия, которая позволяет предотвратить развитие злокачественной опухоли или же удалить опухоль на ранней стадии. Срок выполнения профилактической тиреоидэктомии определяется с учетом конкретной мутации протоонкогена RET [19].

В белорусских алгоритмах с целью медикаментозного лечения предусмотрено назначение доксорубина, 5-фторурацила, дакарбина и при наличии метастатического поражения костей – бисфосфонатов. Назначение мультикиназных ингибиторов проводится индивидуально на основании заключения медицинского консилиума [19].

В российских клинических рекомендациях по МРЩЖ в качестве препаратов выбора используются вандетаниб или кабозантиниб. Таргетная терапия ингибиторами протеинкиназ назначается при доказанном прогрессировании опухоли в случаях неоперабельной опухоли, наличия метастазов, угрожающих жизни симптомов, развития паранеопластических эндокринных синдромов [40].

В то же время эксперты Европейского общества медицинской онкологии(ESMO) и Американской тиреоидологической ассоциации (ATA) указывают на низкий уровень ответа цитотоксической химиотерапии и не рекомендуют ее применение в качестве первой линии терапии [2, 39]. Данная терапия может быть рассмотрена как вариант лечения для пациентов

с резистентностью к тирозинкиназным ингибиторам или другими противопоказаниями к ней. Наибольшая активность (ответ до 20%) установлена у доксорубицина в монорежиме или в комбинации с цисплатином [39].

Дистанционная лучевая терапия рекомендована при метастатическом поражении костей скелета при выраженном болевом синдроме или угрозе переломов при невозможности хирургического лечения с паллиативной целью, согласно российским клиническим рекомендациям [40]. В белорусских алгоритмах возможность применения дистанционной лучевой терапии определена в качестве дополнительного метода лечения [19].

Тотальная тиреоидэктомия рассматривается как основной оптимальный вариант хирургического лечения в рекомендациях экспертов ESMO и ATA, однако, согласно рекомендациям японских экспертов, возможно выполнение гемитиреоидэктомии для подтвержденных генетическим тестированием спорадических случаев (таблица 9) [2, 39, 54]. В то же время, по данным экспертов ATA, 10% пациентов со спорадической формой и все пациенты с наследственной формой МКЩЖ имеют билатеральный, мультифокальный рост опухоли [2].

Таблица 9

Подходы к лечению локального и локально-распространенного МРЩЖ на основании рекомендаций международных тиреоидологических ассоциаций [2, 39, 54].

	Европейское общество медицинской онкологии (ESMO)	Американская тиреоидологическая ассоциация (ATA)	Японское общество хирургии щитовидной железы (JAES)
Объем удаляемой ткани ЩЖ	Тотальная тиреоидэктомия	Тотальная тиреоидэктомия	Тотальная тиреоидэктомия при наследственной МКЩЖ; гемитиреоидэктомия для спорадических форм, локализованных в одной доле ЩЖ
Объем лимфодиссекции	Наличие УЗИ-признаков: билатеральная центральная лимфодиссекция; + лимфодиссекция вовлеченного уровня; + профилактическая контралатеральная при уровне кальцитонина более 200 пг/мл; Нет УЗИ-признаков: лимфодиссекция на основе уровня кальцитонина	Наличие УЗИ-признаков: диссекция центрального компартмента; +диссекция вовлеченного латерального; +диссекция невовлеченного латерального при кальцитонине более 200 пг/мл Нет УЗИ-признаков: диссекция центрального компартмента (некоторые эксперты рекомендуют латеральную диссекцию в зависимости от уровня кальцитонина).	Отсутствие УЗИ-признаков: профилактическая центральная лимфодиссекция; +профилактическая латеральная по уровню кальцитонина и индивидуальным прогностическим факторам

Таким образом, в настоящее время основным методом лечения пациентов с МРЩЖ является хирургический. Объем операции определяется в первую очередь распространенностью злокачественного процесса, тогда как дистанционная лучевая терапия и химиотерапия назначаются по индивидуальным показаниям. Молекулярно-генетические исследования с определением мутаций RET-гена позволяют обосновать целесообразность проведения своевременного профилактического хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля МРЩЖ составляет 2–3% от всех злокачественных новообразований ЩЖ, практически 30% МРЩЖ носит наследственный характер и рассматривается в рамках синдрома МЭН 2-го типа. Для наследственных форм характерно наличие активирующей герминальной мутация RET-гена, в то время как для спорадического МРЩЖ – аналогичной соматической мутации. Лечение-диагностические подходы МРЩЖ, в том числе наследственных форм, основаны на тесном взаимодействии междисциплинарной команды специалистов (врач общей практики, эндокринолог, патоморфолог, генетик, онколог), использующей современные международные и отечественные рекомендации и алгоритмы, а также внедряющей новые методики, эффективность и безопасность которых доказана в ходе последних научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Melmed S., Auchus R.J., Koenig R.J., Rosen C.J., Goldfine A.B. (eds.) (2020) *Williams Textbook of Endocrinology*. Amsterdam: Elsevier, Inc.
2. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H., et al. (2015) Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, vol. 25, pp. 567–610.
3. Nose V. (2011) Familial thyroid cancer: a review. *Mod. Pathol.*, vol. 24, no 2, pp. 19–33.
4. Accardo G., Conzo G., Esposito D. et al. (2017) Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. *Int. J. Surg.*, vol. 41, pp. 2–6.
5. Wells S.A., Pacini F., Robinson B.G., Santoro M. (2013) Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, pp. 3149–3164.
6. Ting S., Synoracki S., Schmid K.W. (2015) Thyroid C cells and their pathology: Part 1: normal C cells, - C cell hyperplasia, - precursor of familial medullary thyroid carcinoma. *Pathologie* vol. 36, pp. 246–253.
7. Baber E. C. (1877) Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. *Phil. Tr.*, vol. 166, pp. 557–568.
8. Pearse A.G. (1966) The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 996, no 164, pp. 478–487.
9. Takagi K. (1922) A cytological study of the dog's thyroid gland. *Folia Anat. Japon.*, vol. 1, p. 69.
10. Nonidez J.F. (1931) The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. *Amer. J. Anat.*, vol. 49, pp. 479–505.
11. Copp D.H., Cameron E.C., Cheney B.A., et al. (1962) Evidence for calcitonin—a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, vol. 70, pp. 638–649.
12. Kumar M.A., Foster G.V., MacIntyre I. (1963) Further evidence for calcitonin - a rapid acting hormone which lowers plasma calcium. *Lancet*, vol. 2, pp. 480–492.
13. Hirsch P.F., Voelkel E.F., Munson P.L. (1964) Thyrocalcitonin hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science*, vol. 146, pp. 412–413.
14. Williams E.D. (1966) Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol*, vol. 19, pp. 114–118.
15. Horn R.C., Ravdin I.S. (1951) Carcinoma of the thyroid gland in youth. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 1, pp. 1166–1178.
16. Trimboli P., Giovannella L., Crescenzi A., Romanelli F., Valabrega S., Spriano G., Papini E., et al. (2014) Medullary thyroid cancer diagnosis: An appraisal. *Head & Neck*, vol. 36, no 8, pp. 1216–1223.
17. Hazard J.B., Hawk W.A., Crile G. (1959) Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 19, pp. 152–161.

18. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. (2017) *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs*. Geneva: WHO Press.
19. Ministerstvo zdravoochraneniya Respubliki Belarus. (2019) *Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokhachestvennykh novoobrazovaniy* [Algorithms for the diagnosis and management of malignant neoplasms]. Minsk: "Profesional'nye izdaniya". (in Russian)
20. Asa, S.L. (2019). The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48(1), 1–22.
21. Chmielek E., Rusinek D., Oczko-Wojciechowska M., Jarzab M., Krajewska J., Czarniecka A., Jarzab B. (2018) Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology*, vol. 85, no 2, pp. 117–129.
22. Fritz E. (2017) *Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei – onkologiya (MKB-O)* [The International Classification of Diseases for Oncology – ICD-O]. Saint Petersburg, "Oncology issues" publishing. (in Russian)
23. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, pp. 394–424.
24. Zhao, Z., Yin X., Zhang X., Li Z., Wang D. (2020) Comparison of pediatric and adult medullary thyroid carcinoma based on SEER program. *Scientific Reports*, vol. 10, no 1.
25. Kitahara C., Sosa J. (2016) The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*, vol. 12, pp. 646–653.
26. Moley J. F. (2010) Medullary thyroid carcinoma: Management of lymph node metastases. *J. Natl. Comp. Cancer Netw. JNCCN*, vol. 8, pp. 549–556.
27. Raue F., Frank-Raue K., Grauer A. (1994) Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, vol. 23, no 1, p. 137.
28. Marsh D.J., Leary D.L., Andrew S.D., Krishnan L., Pojer R., Richardson A.-L., Robinson B.G., et al. (1996) Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*, vol. 44, no 3, pp. 249–257.
29. Elisei R., Cosci B., Romei C., Bottici V., Renzini G., Molinaro E., Agate L., Vivaldi A., Faviana P., Basolo F., Miccoli P., Pacini F., Pinchera A. (2008) Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 93, no 3, pp. 682–687.
30. Cerrato A., De Falco V., Santoro M. (2009) Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets. *Journal of Molecular Endocrinology*, vol. 43, no 4, pp. 143–155.
31. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., et al. (2001) Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 86, no 12, pp. 5658–5671.
32. Takahashi M., Ritz J., Cooper G.M. (1985) Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*, vol. 42, pp. 581–588.
33. Tuttle R.M. (2021) Medullary thyroid cancer: Clinical manifestations, diagnosis, and staging. UpToDate, (electronic source). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging> (accessed 11 March 2021).
34. Saad M.F., Ordonez N.G., Rashid R.K., Guido J.J., Hill C.S., Hickey R.C., Saman N.A. (1984) Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*, vol. 63, no 6, p. 319.
35. Dottorini M.E., Assi A., Sironi M., Sangalli G., Spreafico G., Colombo L. (1996) Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer*, vol. 77, no 8, p. 1556.
36. Gagel R.F., Hoff A.O., Cote G.J. (2005) *Medullary thyroid carcinoma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
37. Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. (2000) Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*, vol. 88, no 5, pp. 1139–1148.
38. Pacini F., Castagna M.G., Cipri C., Schlumberger M. (2010) Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, vol. 22, no 6, p. 475.
39. Filletti S., Durante C., Hartl D., Lebeoulleux S., Locati L.D., Newbold K., et al. (2019) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, vol. 30, pp. 1856–1883.
40. Ministerstvo zdravoochraneniya Rossijskoj Federacii. (2020) *Medullyarnyj rak schitovidnoj zhelezy* [Medullary thyroid carcinoma]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)
41. Ministerstvo zdravoochraneniya Rossijskoj Federacii. (2020) *Differencirovannyj rak schitovidnoj zhelezy* [Differentiated thyroid carcinoma]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)
42. Choi N., Moon W.J., Lee J.H., Baek J.K., Kim D.W., Park S.W. (2011) Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. *Acta Radiol*, vol. 52, pp. 312–316.
43. Trimboli P., Nasrollah N., Amendola S., et al. (2012) Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? *Endocr J*, vol. 59, pp. 503–508.
44. Thomas C.M., Asa S.L., Ezzat S., Sawka A.M., Goldstein D., et al. (2019) Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma—review of current guidelines. *Current Oncology*, vol. 26, no 5, pp. 338–344.
45. Liu M.J., Liu Z.F., Hou Y.Y., et al. (2017) Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*, vol. 8, pp. 27520–27528.
46. NCCN (2021) *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma*, National Comprehensive Cancer Network.
47. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G., Hoang J.K., Berland L.L., Teehey S.A., Stavros A.T. et al. (2017) ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACRTI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*, vol. 1, no 5, pp. 587–595.
48. Castro M.R., Gharib H. (2005) Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med*, vol. 142, no 11, pp. 926–931.
49. Machens A., Dralle H. (2012) Biological Relevance of Medullary Thyroid Microcarcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 97, no 5, pp. 1547–1553.
50. Wang T.S., Ocal I.T., Sosa J.A., Cox H., Roman S. (2008) Medullary Thyroid Carcinoma without Marked Elevation of Calcitonin: A Diagnostic and Surveillance Dilemma. *Thyroid*, vol. 18, no 8, pp. 889–894.
51. Dora J.M., da Silva Canali M.H.B., Capp C., Pinales M.K., Vieira J.G.H., Maia A.L. (2008) Normal Perioperative Serum Calcitonin Levels in Patients with Advanced Medullary Thyroid Carcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Thyroid*, vol. 18, no 8, pp. 895–899.
52. Trimboli P., Treglia G., Guidobaldi L., et al. (2015) Detection rate of fine cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol*, vol. 82, pp. 280–285.
53. Trimboli P., Guidobaldi L., Bongiovanni M., Crescenzi A., Alevizaki M., Giovannella L. (2016) Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Diagn Cytopathol*, vol. 44, pp. 45–51.
54. Ito Y., Onoda N., Okamoto T. (2020) The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocrine Journal*, vol. 67, no 7, pp. 669–717.

Контакты: alla.shepelkevich@mail.ru