

## ДИАГНОСТИКА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д. Газизова, Д. Бельцевич, доктор медицинских наук  
Эндокринологический научный центр, Москва  
E-mail: daria.gazizova@gmail.com

*Медуллярный рак щитовидной железы чаще выявляют при III и IV стадиях заболевания, хотя эффективное лечение возможно только при ограниченном щитовидной железой процессе. Необходимо максимально оптимизировать диагностику данной патологии за счет доступных сегодня высокоинформативных методов обследования.*

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы, синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2, кальцитонин, раково-эмбриональный антиген, *RET*-протоонкоген.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из кальцитонинсекретирующих парафолликулярных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ). Данный вид опухоли составляет 4% всех случаев рака ЩЖ [10] и является наиболее агрессивным среди высокодифференцированных карцином ЩЖ с 10-летним уровнем выживаемости 40–50% [11].

В 20–25% случаев МРЩЖ представлен в рамках наследственных синдромов множественных эндокринных неоплазий типа 2 (МЭН 2), в остальных случаях – как спорадическое заболевание [11]. Аутосомно-доминантно-наследуемые синдромы МЭН 2 встречаются с частотой 1 случай на 30 тыс. населения [11], среди них выделяют синдром Сиппла (МЭН 2А), семейный МРЩЖ и синдром МЭН 2В.

В основе наследственных синдромов лежит мутация гена *RET*, кодирующего трансмембранно расположенный рецептор тирозинкиназы. Активация данного рецептора приводит к бесконтрольной пролиферации С-клеток.

Из наследственных вариантов наиболее распространен синдром МЭН 2А. МРЩЖ как первичное проявление данного синдрома развивается в возрасте от 5 до 25 лет [13]. Одно- либо двусторонняя феохромоцитомы и первичный гиперпаратиреоз развиваются соответственно в 57 и 15–30% случаев [11]. Наиболее редкие проявления – болезнь Гиршпрунга и кожный лихеноидный амилоидоз.

При семейной форме МРЩЖ заболевание развивается позже и протекает менее агрессивно; характеризуется поражением ЩЖ в нескольких поколениях без других проявлений синдрома МЭН 2А [11].

Наиболее агрессивное течение МРЩЖ наблюдается при синдроме МЭН 2В. Данный синдром характеризуется ранней манифестацией феохромоцитомы (начиная с 12-летнего возраста) и наличием таких фенотипических признаков, как марфаноподобная внешность; множественные ганглионеврины конъюнктивы, слизистых оболочек рта, пищевода и кишечника либо роговичного нерва; деформаций стоп, грудной клетки и т.д.

Спорадический МРЩЖ чаще возникает после 40 лет. Соматические мутации гена *RET* при нем описаны в 25–40% случаев [5]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что, в отличие от терминальных, соматические мутации в прото-

онкогене *RET* не являются иницирующими, они нужны для прогрессии опухолей. Таким образом, к развитию данного заболевания могут быть причастны еще неизвестные факторы.

### ДИАГНОСТИКА МРЩЖ

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов обследования, МРЩЖ, как и 10 лет назад, более чем в 50% случаев диагностируется при III и IV стадиях заболевания [11, 13].

Основными методами диагностики МРЩЖ являются УЗИ, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) и исследование кальцитонина крови.

Ультразвуковые признаки рака ЩЖ обладают низкой специфичностью и не позволяют провести дифференциальную диагностику его видов. К ним относят солидное строение, гипоехогенность, неровность контуров, наличие микроили макрокальцинатов [1].

В отличие от других высокодифференцированных форм рака ЩЖ чувствительность ТАБ при МРЩЖ ниже и составляет, по данным разных исследований, 30–82% [3, 6].

Единого мнения о необходимости включения в алгоритм обследования пациентов с узловым зобом анализа крови на кальцитонин нет. Очевидно, что рутинное исследование кальцитонина приведет к увеличению диагностики медуллярных микрокарцином, клиническое значение которых, по мнению ряда экспертов, неоднозначно. Однако доказано, что частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы при опухолях <1 см колеблется от 4,7 до 30,9% [12]. При этом все случаи регионарного метастазирования связаны с опухолями размером от 0,5 до 1 см. Важно, что при опухолях <0,5 см дооперационное повышение уровня базального кальцитонина наблюдается только в 50% случаев [2].

Одним из аргументов противников включения в алгоритм обследования определения кальцитонина является относительно низкая распространенность МРЩЖ среди пациентов с узловым зобом, составляющая, по данным разных авторов, от 0,4 до 2,85% [6]. В то же время, помимо МРЩЖ, гиперкальцитонинемия может выявляться на фоне нейроэндокринных опухолей легких, поджелудочной железы, почечной недостаточности, аутоиммунных заболеваний ЩЖ вследствие приема ингибиторов протонной помпы и др.

Изучению экономической целесообразности исследования кальцитонина у всех пациентов с узловым зобом посвящена аналитическая работа К. Cheung и соавт., выполненная в США [4]. Оптимистично предполагая 98% специфичность уровня базального кальцитонина >50 пг/мл, проведенный анализ показал, что увеличение стоимости обследования пациентов с узловым зобом на 5,3% приведет к 113 тыс. спасенных лет жизни. Кроме того, авторы доказали, что по экономической эффективности исследование кальцитонина можно сравнить с маммографией и колоноскопией при диагностике соответственно рака молочной железы и толстой кишки [4]. G. Chambon и соавт. [2], допустив, что все случаи МРЩЖ размером >1 см можно диагностировать исключительно при помощи ТАБ и УЗИ, определили, что расходы на выявление 1 микрокарциномы МРЩЖ при исследовании уровня кальцитонина у всех пациентов с узловым зобом составляют 12 570 евро (около 550 тыс. руб. на момент публикации статьи при сопоставимой стоимости исследования уровня кальцитонина в России). Ряд специалистов считают, что данная сумма слишком велика, другие уверены, что затраты на повторные оперативные вмешательства и медикаментозное лечение значительно превзойдут ее.

Экспертная группа, руководствуясь рекомендациями Американской тиреоидологической ассоциации от 2009 г., высказалась «ни за, ни против рутинного исследования уровня кальцитонина» при начальном обследовании пациентов с узловым зобом [11]. Согласно международным рекомендациям 2010 г. Американской и Итальянской ассоциаций клинических эндокринологов, а также Европейской ассоциации тиреоидологов (ETA), уровень кальцитонина следует оценивать у всех пациентов с узловым зобом, направляемых на хирургическое лечение [9].

В 2013 г. было опубликовано отдельный документ по позиции ETA по данному вопросу. Высказаны рекомендации по исследованию уровня кальцитонина у всех пациентов с узловым зобом при соблюдении следующих условий: 1) исследование не должно проводиться при отсутствии узлового зоба; 2) исследование кальцитонина показано только при наличии узлов, определяемых по данным УЗИ; 3) при незначительном повышении уровня базального кальцитонина (от 10 до 60 пг/мл) показаны стимуляционные пробы; 4) в каждом случае необходимо исключить другие причины повышения уровня кальцитонина; 5) повышение уровня как базального, так и стимулированного кальцитонина >100 пг/мл крайне подозрительно в отношении МРЩЖ; 6) повышение уровня стимулированного кальцитонина <60 пг/мл следует рассматривать как физиологический ответ; 7) повышение уровня стимулированного кальцитонина в пределах 60–100 пг/мл требует динамического наблюдения — проведения пробы через 6–12 мес; 8) особое внимание следует уделять кратности повышения уровня кальцитонина в ходе стимуляционных тестов; при МРЩЖ она составляет >3–4 раз [8].

Существуют 2 варианта стимуляционных проб на кальцитонин: с глюконатом кальция и с пентагастрономом. Из-за отсутствия во многих странах последнего все большее значение приобретает стимуляционный тест с глюконатом кальция. Заметим, что упоминаемая в большинстве клинических рекомендаций доза вводимого 10% раствора глюконата кальция (2,0–2,5 мг/кг) указана в перерасчете на элементарный кальций.

Всем пациентам с дооперационно установленным диагнозом МРЩЖ, кроме кальцитонина, необходимо исследование уровня карциноэмбрионального/раково-эмбрионального антигена (КЭА/РЭА) [11]. Данный показатель повышается, помимо МРЩЖ, при многих заболеваниях, в первую очередь при раке толстой кишки, доброкачественных и злокачественных опухолях желудка, легких, молочных желез, яичников. На его величину оказывают влияние курение, наличие инфекционного процесса, панкреатита, цирроза печени. Неопухольевые заболевания редко вызывают повышение РЭА >10 нг/мл. Исследование РЭА у пациентов с МРЩЖ дает дополнительную информацию о распространенности опухолевого процесса, а в редких случаях отсутствия повышения уровня кальцитонина может являться единственным маркером заболевания.

Опухолевая ткань при МРЩЖ, помимо кальцитонина и РЭА, может экспрессировать ряд других онкомаркеров, повышение в крови последних может наблюдаться при распространенных формах заболевания. Описаны клинические случаи крайне агрессивных форм МРЩЖ, сопровождающихся повышением уровня углеводного антигена 19-9 (Ca 19-9), онкомаркера злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [7]. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения взаимосвязи дедифференцировки МРЩЖ и повышения Ca 19-9.

Наиболее эффективный метод лечения МРЩЖ — хирургический. Его эффективность напрямую зависит от своевременности постановки диагноза и стадии процесса. При распро-

страненных формах МРЩЖ таргетная терапия заболевания выливается в очень высокую стоимость, кроме того, на момент публикации статьи препараты ингибиторов тирозинкиназы доступны в России только в рамках клинических исследований.

В целях ранней диагностики МРЩЖ мы считаем целесообразным включить в алгоритм обследования пациентов с узловым зобом определение базального уровня кальцитонина.

При получении результата, превышающего референсные значения, необходимо провести стимуляционную пробу с глюконатом кальция. Показанием к оперативному лечению по-прежнему остается уровень >100 пг/мл, однако весьма вероятно, что он будет пересмотрен для тестов с глюконатом кальция после получения результатов дополнительных исследований.

\*\*\*

*Статья выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (мероприятие 1.2.1 – 1-я очередь), тема ПНИР: «Оптимизация методов диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей».*

## Литература

1. Cai S., Liu H., Li W. et al. Ultrasonographic features of medullary thyroid carcinoma and their diagnostic values // Chin. Med. J. – 2010; 123 (21): 3074–8.
2. Chambon G., Alovisetti C., Idoux-Louche C. et al. The Use of Preoperative Routine Measurement of Basal Serum Thyrocalcitonin Candidates for Thyroidectomy due to Nodular Thyroid Disorders: Results from 2733 Consecutive Patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011; 96 (1): 75–81.
3. Chang T., Wu S., Hsiao Y. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations // Acta Cytolog. – 2005; 49: 477–82.
4. Cheung K., Roman S., Wang T. et al. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008; 93: 2173–80.
5. Ciampi R., Mian C., Fugazzola L. et al. Evidence of a Low Prevalence of RAS Mutations in a Large Medullary Thyroid Cancer Series // Thyroid. – 2013; 23 (1): 50–7.
6. Elisei R., Bottici V., Luchetti F. et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004; 89: 163–8.
7. Elisei R., Lorusso L., Romei C. et al. Medullary thyroid cancer secreting carbohydrate antigen 19-9 (Ca 19-9): a fatal case report // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013; 1940.
8. Elisei R., Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: European Comments to The guidelines of the American Thyroid Association // Thyroid Research. – 2013, 6 (1): 2.
9. Gharib H., Papini E., Paschke R. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // Endocrinepractise. – 2010; 16 (1): 1–43.
10. Hundahl S., Fleming I., Fremgen A. et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 // Cancer. – 1998; 83: 2638–48.
11. Kloos R., Eng Ch., Evans D. et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association // Thyroid. – 2009; 19 (6): 565–612.
12. Pillarisetty V., Katz S., Ghossein R. et al. Micromedullary Thyroid Cancer: How Micro Is Truly Micro? // Ann. Surg. Oncol. – 2009; 16: 2875–81.
13. Romei C., Pardi E., Cetani F. et al. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 // J. Oncol. – 2012; 2012: 32–47.

## DIAGNOSIS OF MEDULLARY THYROID CANCER

**D. Gazizova, D. Beltsevich, MD**

*Endocrinology Research Center, Moscow*

*Medullary thyroid cancer is more frequently identified in its Stages III and IV although effective treatment is possible only for a circumscribed thyroid process. It is necessary to maximally optimize the diagnosis of this pathology by currently available highly informative examination methods.*

**Key words:** medullary thyroid cancer, type 2 multiple endocrine neoplasia syndrome, calcitonin, carcinoembryonic antigen, RET proto-oncogene.