

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра факультетской хирургии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Кащенко Виктор Анатольевич

---

«   » \_\_\_\_\_ 2017 г.

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему:

### **ПРОГНОЗ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СПОРАДИЧЕСКОЙ МЕДУЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ**

Выполнил студент 609 группы  
Бузанаков Дмитрий Михайлович

Научный руководитель:  
д.м.н., проф. Бубнов Александр Николаевич

Санкт-Петербург

2017 год

## Содержание

Список условных сокращений.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	7
1.1. Этиология и патогенез.....	7
1.2. Диагностика.....	9
1.2.1. УЗИ и ТАБ.....	9
1.2.2. Лабораторные методы.....	10
1.2.3. Стадирование.....	12
1.3. Морфология.....	13
1.4. Клинические проявления.....	14
1.5. Хирургическое лечение.....	15
1.5.1. Тиреоидэктомия.....	15
1.5.2. Лимфодиссекция.....	16
1.6. Лучевые методы.....	19
1.7. Системное лечение.....	20
1.7.1. Химиотерапия.....	20
1.7.2. Таргетная терапия.....	21
1.8. Послеоперационное ведение.....	22
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	25
Глава 3. Результаты и их обсуждение.....	28
Заключение.....	38
Выводы.....	40
Список литературы.....	41
Приложение.....	51

## Список условных сокращений

- АКТГ – адренкортикотропный гормон  
АТА – американская тиреологическая ассоциация  
ВИП – вазоактивный интестинальный пептид  
ИГХ – иммуногистохимия  
КТ – компьютерная томография  
МК – медуллярная карцинома  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МЭН – множественная эндокринная неоплазия  
РЙТ – терапия радиоактивным йодом  
РЭА – раково-эмбриональный антиген  
СМК – спорадическая медуллярная карцинома  
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия  
ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЩЖ – щитовидная железа
- CtDT – Calcitonin Doubling Time  
FDA – Food and Drug Administration  
EGFR – рецептор эпидермального фактора роста  
EMA – European Medicine Agency  
RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors  
SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results  
VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов

## Введение

Медуллярная карцинома (МК) – злокачественная опухоль, развивающаяся из С-клеток щитовидной железы (ЩЖ). Впервые данный вид опухоли описан в 1951 году в работе R.Horn как солидный рак щитовидной железы с амилоидозом стромы, отличающийся от других видов недифференцированного рака ЩЖ относительно благоприятным прогнозом. [24] В самостоятельный гистологический тип этот рак был выделен спустя восемь лет, когда J. Hazard вместе с соавторами описал его основные отличительные черты от анапластического рака, обозначив наличие амилоида в качестве патогномоничного признака. Ими же впервые был предложен термин «медуллярный рак щитовидной железы». [23]

Большинство случаев МК составляет спорадическая форма (СМК) – до 75%, оставшиеся приходятся на семейную форму, связанную с наследованием аутосомно-доминантной мутации RET-протоонкогена. [60] Хотя доля МК в структуре заболеваемости раком щитовидной железы составляет всего 5-7%, данная опухоль характеризуется худшим прогнозом, нежели дифференцированные карциномы из фолликулярного эпителия – с ней связывают до 13% всей смертности от рака ЩЖ. [29] По более новым данным SEER на 2013 год, МК составляет 1-2% среди раков ЩЖ в США, что заметно ниже, чем обычно упоминаемая в литературе распространенность (3%–5%), что может быть во многом связано с увеличением выявляемости папиллярной карциномы ЩЖ за последние годы. [37] Еще более низкие цифры приводят южнокорейские исследователи: МК по их данным составляет только 0,6% среди всех раков ЩЖ. В абсолютных цифрах, за период с 1997 по 2011 год заболеваемость МК незначительно, но стабильно возрастает, что на фоне драматического прироста выявляемости других видов рака ЩЖ привело к снижению вклада МК в тиреоидную патологию. [57]

Классически описываемый как крайне неблагоприятный ввиду способности опухоли к раннему метастазированию, [23] прогноз для пациентов с МК значительно изменился в связи с совершенствованием методов диагностики и выявлением заболевания на более ранних стадиях. Так, 5-летняя выживаемость на 2012 год составляла 89% для всех пациентов, 91% для пациентов с локорегиональным распространением заболевания и 51% для пациентов с отдаленными метастазами. [59] Сейчас течение большинства случаев МК описывают как индолентное, при этом опухоль мало чувствительна к системной терапии, что указывает на необходимость оценки показателей 10-летней выживаемости среди пациентов с остаточной болезнью – она заметно меньше и составляет около 65%. [15] Хирургическое лечение остается единственным методом, способным обеспечить полное излечение. Ввиду частого поражения регионарных лимфоузлов встает вопрос о проведении профилактической боковой лимфодиссекции, сопряженной с дополнительными хирургическими рисками. В то же время, имеются основания полагать, что существует группа пациентов низкого риска, для которых объем операции может быть уменьшен. В связи с этим крайне важной представляется задача стратификации пациентов по группам риска и избрание оптимальной хирургической тактики, что требует тщательного изучения предикторов неблагоприятного прогноза.

**Цель работы** – оптимизация тактики ведения пациентов со спорадической медуллярной карциномой на основании уточненных прогностических факторов.

**Задачи:**

1. Оценить отдаленные результаты лечения, распределить пациентов с СМК по группам риска в соответствии с существующими прогностическими моделями;

2. Определить значимость отдельных клинико-морфологических факторов в прогнозировании течения СМК;
3. Сформулировать показания к изменению объема операции с учетом выявленных факторов риска.

### **Практическая значимость работы**

Оценка значимости прогностических факторов в определении риска у пациентов с СМК позволит оптимизировать лечебно-диагностические алгоритмы и внедрить их в клиническую практику.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Этиология и патогенез

C-клетки образуются у млекопитающих путем дифференцировки из клеток-предшественников, которые в составе ультимобранхиальных (зажаберных) телец включаются в ткань эпителия щитовидной железы. В редких случаях при нарушении эмбриогенеза ультимобранхиальных телец МК может происходить из экстратиреоидно расположенных C-клеток и локализоваться в области гортаноглотки. [73]

Несмотря на то, что традиционно C-клетки относились к производным нервного гребня, в последнее время ряд авторов приводит аргумент в пользу гипотезы об их энтодермальном происхождении. [56] Основной функцией C-клеток является секреция кальцитонина – полипептидного гормона, состоящего из 32 аминокислот. В меньшем количестве C-клетки секретируют соматостатин, CGRP (calcitonin gene-related peptide) и серотонин. [49] [71]

Сущностью опухолевой трансформации является геномно-опосредованная дисрегуляция клеточных сигнальных каскадов, приводящая к таким проявлениям, как усиленная пролиферация, иммортализация клеточной линии и приобретение способности к инвазивному росту. При C-клеточной неоплазии наиболее частые мутации отмечены в гене рецептора RET (rearrangement during transfection) и сигнальных белков семейства RAS. RET представляет собой мембранный рецептор с тирозинкиназной активностью, лигандом которой являются молекулы семейства глиальных нейротрофических факторов (glial cell line-derived neurotrophic factor - GDNF). Онкогенные мутации приводят к постоянной функциональной активности рецептора даже в отсутствие лиганда, в результате чего происходит активация нижележащих пролиферативных и антиапоптотических сигнальных каскадов.

Мутации в гене RET могут либо возникать de novo в C-клетках ЩЖ,

либо наследоваться, проявляясь вариантами синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН). Семейная форма МК может быть представлена в одном из 3 вариантов: в составе МЭН2А (в сочетании с первичным гиперпаратиреозом и феохромоцитомой), МЭН2В (в сочетании с множественными невриномами слизистых оболочек и марфаноидным фенотипом) и изолированная семейная МК.

От 23 до 60 % СМК имеют приобретенную мутацию кодона 918 RET-протоонкогена. [48] Как и в случае наследственной МК в рамках синдрома МЭН2, наличие данной мутации отражает более агрессивное поведение опухоли и является прогностически неблагоприятным. [69] Помимо RET918 описаны случаи СМК с мутациями в 618, 630, 634, 768, 804 и 883 кодонах, а также частичные делеции гена RET. [16] [12]

Еще в 1996 году Eng с соавторами [16] показали отличия в распространенности соматической мутации RET между первичным узлом МК и метастазами. Этот факт мог быть объяснен либо поликлональным происхождением опухоли, либо приобретением клетками мутации RET на более поздних этапах развития заболевания. В работе Marques 2001 года было показано моноклональное происхождение спорадической МК на примере 11 пациентов, а для МК составе синдрома МЭН2А показана возможность как поли-, так и моноклонального происхождения. [47] Также показано, что вероятность наличия мутации RET прямо коррелирует с размером опухоли – по данным Romei от 2012 года мутация была обнаружена у 11,3 % пациентов с размером опухоли <1 см и у 58,8% – с размером >3 см. [63] Результаты этих исследований могут свидетельствовать в пользу позднего приобретения RET-мутации клетками спорадической МК и указывают на важную роль других генов в опухолевой трансформации С-клеток. [47] Так, было обнаружено, что 18–80 % СМК без мутации RET имеют мутации KRAS, HRAS, или, реже, NRAS. [55]



## 1.2. Диагностика

### 1.2.1. УЗИ и ТАБ

«Золотым стандартом» диагностики узловых образований щитовидной железы является ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ). Ультразвуковое исследование не позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные узлы, но определяет показания для биопсии. Согласно последним рекомендациям АТА по ведению пациентов с узловым зобом, ТАБ показана при размере узла более 2 см либо при наличии у узла меньшего размера «подозрительных» сонографических характеристик (гипоэхогенность, наличие гипоэхогенного ободка («хало»), неровные края, микрокальцинаты, высота больше ширины). [22] Стоит, однако, учитывать, что отсутствие данных признаков не исключает злокачественности узла и проведение ТАБ может быть рекомендовано всем пациентом с узлом более 1 см. [84]

Гипоэхогенность, отсутствие «хало» и солидная структура типичны для МК. Микро- и макрокальцинаты присутствуют в 35.5% и 27.0% случаев соответственно. [82] Неровность краев не является характерным признаком: по данным литературы частота встречаемости колеблется от 0% [76] до 50% [6]. На данный момент не показано статистически значимых отличий в частоте встречаемости тех или иных характеристик узлов между МК и папиллярной карциномой, за исключением гипervasкулярности узлов МК. [35] В ряде работ упоминается о более редкой встречаемости у МК черт, характерных для доброкачественных узлов, на уровне тенденции. [82] Также не выявлено различий между семейной и спорадической формами МК. [65]

Кроме того, в задачи УЗ-исследования входит определение поражения регионарных лимфоузлов, что крайне важно для корректного стадирования, и, соответственно, для определения объема операции и прогноза. Для выявления метастазов в регионарные лимфоузлы,

оптимальным методом является ультрасонография с цветным доплеровским картированием, обладающая большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с КТ и МРТ. Диагностическими критериями, позволяющими отличить метастазы от доброкачественных, реактивно увеличенных лимфатических узлов, являются их размер, форма и границы. Лимфоузлы, не пораженные метастазами, обычно овальной формы и имеют длину, примерно вдвое превосходящую поперечный диаметр. Более круглая форма узла в сочетании с наличием микрокальцинатов и нечеткими границами указывает на его злокачественность. Тем не менее, при отсутствии прорастания капсулы узла небольшим метастатическим очагом, указанные признаки могут отсутствовать. Более важным является характерная эхоструктура промежуточной эхогенности (неизмененные узлы обычно гипозоногенны) с неразличимыми анатомическими компонентами нормального узла, такими как его ворота. Одной из особенностей МК, присущей большинству нейроэндокринных опухолей, является гиперваскулярность. Как следствие, даже в узлах диаметром менее 1 см возможно детектировать кровотоки, что нехарактерно для нормальных лимфоузлов. Воспалительно измененные лимфоузлы также могут иметь усиленный кровоток, но, в отличие от метастатических очагов, имеющих нормальную древовидную структуру. [10]

### ***1.2.2. Лабораторные методы***

Несмотря на то, что ТАБ является «золотым стандартом» в диагностике рака щитовидной железы, по данным литературы его чувствительность для диагностики МК составляет лишь около 56%. [77] При цитологическом исследовании биоптата в ряде случаев невозможно выявить такую типичную черту МК, как присутствие амилоида, вследствие чего картина может имитировать папиллярный, анапластический или фолликулярный рак и даже доброкачественные узлы. [74]

В этой связи рутинное определение уровня сывороточного

кальцитонина у пациентов с узловым зобом имеет принципиальное значение в ранней диагностике МК – данный метод обладает куда более высокой чувствительностью и специфичностью. [13] Существуют разные взгляды на целесообразность такого подхода, однако российские рекомендации в этом случае солидарны с европейскими и указывают на необходимость проведения скрининга у данной группы пациентов. [58] Повышенным считается базальный уровень кальцитонина более 10 пг/мл, при этом стоит учитывать половые различия: для мужчин верхняя граница нормы по разным данным примерно в два раза выше, чем у женщин. [28] При уровне сывороточного кальцитонина, незначительно превышающем верхнюю границу нормы, пациентам показано проведение стимуляционного теста с целью дифференциальной диагностики С-клеточной гиперплазии и МК. [28] Существуют две методики проведения теста: введение пентагастрина либо глюконата кальция, несколько отличающиеся по выраженности эффекта. Ввиду большей доступности чаще используется стимуляция кальцием, несмотря на отдельные данные о чуть большем числе ложноположительных результатов среди пациентов с иной патологией ЩЖ, включая аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса а также опухоли из фолликулярных клеток. [39] При интерпретации результатов теста необходимо также учитывать пол и возраст пациента. [42] При повышении кальцитонина после стимуляции пентагастрином выше 100 пг/мл, вероятность наличия МК резко возрастает, таким пациентам рекомендуется выполнение операции в стандартном объеме. [28] При этом нужно помнить о вероятности наличия у пациента первичной нейроэндокринной, секретирующей кальцитонин опухоли экстратиреодной локализации, встречающейся, однако, крайне редко. [20]

Уровень сывороточного прокальцитонина имеет такую же диагностическую ценность, как и кальцитонина, однако высокое соотношение прокальцитонин/кальцитонин коррелирует с большим риском прогрессирования заболевания и может служить предиктором

неблагоприятного прогноза. [27]

Вторым наиболее важным биохимическим маркером, определяемым у больных с МК, является РЭА. Он не является специфическим маркером МК, однако, отражая более широкий уровень клеточной дифференцировки, позволяет оценить динамику опухолевого роста у ряда пациентов, имеющих медленный рост кальцитонина несмотря на прогрессирование заболевания, и в позволяет установить диагноз в случаях МК, не секретирующей кальцитонин. Также важным является определение РЭА при ведении пациентов, получающих ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ), поскольку данные препараты напрямую ингибируют синтез кальцитонина, в результате чего он не может быть использован для адекватной оценки опухолевого роста. При этом стоит отметить, что и уровень РЭА на фоне таргетной терапии часто подвержен значительным колебаниям, не соответствующим данным, полученным визуализирующими методами. [34] Крайне редко встречаются карциномы, не секретирующие ни кальцитонин, ни РЭА. В исследовании Frank-Raue из 839 случаев МК доля таких опухолей составила 0.83%. Соответственно, такие опухоли не могут быть диагностированы с помощью биохимического скрининга. [19] Диагноз МК в этих случаях ставится только по данным морфологического исследования. Несекретирующие МК зачастую низкодифференцированы, имеют высокий индекс пролиферативной активности, большую долю клеток с мутацией RET M918T и характеризуются худшим прогнозом. [19] В ряде случаев при таких МК изначально нормальные уровни кальцитонина и РЭА могут начинать расти в периоде послеоперационного наблюдения, не отражая при этом реального объема опухолевой ткани. [11]

### ***1.2.3. Стадирование***

Пациенты с базальным кальцитонином, превышающим 500 пг/мл, либо имеющие клинические проявления, позволяющие заподозрить системный процесс, нуждаются в дополнительных методах исследования

для корректного стадирования заболевания. [79] Согласно отечественным рекомендациям, всем пациентам с МК при наличии регионарных метастазов в лимфатические узлы или при уровне сывороточного кальцитонина  $>400$  пг/мл показаны КТ шеи и органов грудной клетки и трехфазная КТ печени с контрастным усилением или МРТ с контрастным усилением. [85]

МК метастазирует преимущественно лимфогенно. На момент постановки диагноза отдаленные метастазы имеются примерно у 8% пациентов. Наиболее часто встречаются отдаленные метастазы в легкие, печень, кости и надпочечники. [61]

### 1.3. Морфология

Гистологически типичный вариант МК представляет собой солидную опухоль, не образующую папиллярных и фолликулярных структур, состоящую из полигональных, веретенообразных или округлых клеток с ядрами соответственно вытянутой или округлой формы и эозинофильной зернистой цитоплазмой. [25] До 50% случаев характеризуются наличием муцина в цитоплазме клеток. [54] Типичны лимфоцитарная инфильтрация и интерстициальный отек. [25] Амилоид в виде глобул или массивных депозитов встречается в 80 - 85% случаев, менее характерно наличие амилоида для микрокарцином (27% случаев). [33]

Кроме типичного, также выделяют фолликулярный, папиллярный, мелко- и светлоклеточный, онкоцитарный, а также смешанные медуллярно-фолликулярный и медуллярно-папиллярный варианты МК. По имеющимся данным, клеточный тип не имеет никакого влияния на прогноз. [72]

Диагноз МК следует подтверждать с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ). Почти все образцы МК обладают положительной иммуореактивностью на кальцитонин, в свою

очередь более низкая доля кальцитонин-положительных клеток коррелирует с более агрессивным течением. Если результаты ИГХ-исследования на кальцитонин являются сомнительными, используют реакцию на общие маркеры нейроэндокринной дифференцировки, такие как хромогранин. Экспрессия РЭА присутствует в 88-100% случаев и при отсутствии экспрессии кальцитонина служит маркером низкодифференцированной мелкоклеточной МК. [64]

Наследственные формы МК обычно развиваются на фоне С-клеточной гиперплазии (диффузной или очаговой), при этом похожая на нее картина может также встречаться при других опухолях щитовидной железы, а также при тиреоидите. [71]

#### **1.4. Клинические проявления**

Наиболее часто МК не имеет каких-либо клинических проявлений и обнаруживается в виде одиночного узла ЩЖ (пальпируемого либо непальпируемого), который может сочетаться с шейной лимфаденопатией. Обычно образование ЩЖ обнаруживается случайно при выполнении рутинного ультразвукового исследования. Реже объемный процесс в области шеи вызывает различные компрессионные симптомы, которые становятся поводом для обследования: дисфагия, дисфония или диспноэ. К моменту возникновения первых клинических проявлений, метастазы в лимфоузлы шеи или средостения обнаруживаются у 2/3 пациентов. [40] Отдаленные метастазы в легкие, печень и кости встречаются на сравнительно поздних стадиях течения заболевания: около 5% пациентов имеют отдаленные метастазы на момент постановки диагноза. Иногда первым симптомом может быть болевой синдром, связанный с костными метастазами. [58]

Диарея является наиболее заметным из гормонально-опосредованных симптомов и традиционно описывается у пациентов с обширно распространенным опухолевым процессом, чаще – при наличии печеночных метастазов. Патогенетически ее возникновение объясняют

гиперсекрецией опухолевыми клетками вазоактивного интестинального пептида (ВИП), вызывающего усиление кишечной моторики. [81]

В ряде случаев опухоль может синтезировать другие гормоны помимо кальцитонина, из них чаще – АКТГ, что фенотипически проявляется синдромом Кушинга. [2]

## **1.5. Хирургическое лечение**

### ***1.5.1. Тиреоидэктомия***

Ввиду особенностей эмбрионального происхождения, С-клетки, в отличие от фолликулярного эпителия ЩЖ, не обладают способностью накапливать йод, что делает хирургическое вмешательство единственным радикальным методом лечения МК. В настоящий момент большинство рекомендаций сходятся на необходимости проведения тотальной тиреоидэктомии всем пациентам с МК. Объясняется это тем, что на момент операции практически никогда нет данных о наличии/отсутствии у пациента унаследованной RET-мутации, и, соответственно, неизвестен риск мультифокального поражения. Помимо этого, мультифокальность встречается примерно в 10% случаев спорадической МК. [43] Гемитиреоидэктомия может быть признана достаточным вмешательством при выполнении следующих условий: диагноз МК был установлен после операции, базальный и стимулированный кальцитонин после операции не превышают верхней границы нормы, по данным генетического исследования отсутствует мутация RET, [53] по данным морфологического исследования: резекция R0, отсутствуют мультифокальный рост, С-клеточная гиперплазия и экстратиреоидное распространение опухоли. Даже при соблюдении этих условий могут возникнуть другие показания к повторной операции – тотальной тиреоидэктомии с лимфодиссекцией, среди них:

- увеличение уровня кальцитонина при послеоперационном наблюдении,

- подозрение на опухоль в контралатеральной доле ЩЖ по данным УЗИ,
- подозрение на метастазы в центральной или боковой клетчатке шеи по данным УЗИ. [85]

### ***1.5.2. Лимфодиссекция***

Известно, что МК крайне быстро метастазирует в регионарные лимфатические узлы. Так, по некоторым данным около 80% пациентов с пальпируемой интратиреоидной опухолью имеют метастазы в ипсилатеральные лимфоузлы центральной (уровень VI) и боковой (II –V) групп, а более 40% – в контралатеральные боковые лимфоузлы. Паттерн метастазирования зависит от размера и локализации первичного узла: опухоль, расположенная в верхней части доли, раньше метастазирует в лимфоузлы верхних уровней боковой группы, в то время как при расположении первичного узла на уровне перешейка и ниже, первыми поражаются ипсилатеральные узлы центральной группы. [40]

Остается открытым вопрос об объеме лимфодиссекции, что связано с относительно высокой частотой ложноотрицательных результатов (до 36% по некоторым данным) при оценке поражения регионарных лимфоузлов методом УЗИ. [32]

Показано, что риск наличия метастазов в лимфоузлах боковой группы резко возрастает с увеличением числа пораженных центральных лимфоузлов. Кроме того, даже при отсутствии метастазов в центральных лимфоузлах, до 10% пациентов могут иметь поражение ипсилатеральных лимфоузлов боковой группы, а 4,9% – контралатеральных. [46] Показана прямая корреляция числа пораженных лимфоузлов с риском наличия отдаленных метастазов [45] и обратная с общей выживаемостью. [17]

Общепринятым считается выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией как минимального объема хирургического вмешательства, обеспечивающего необходимую радикальность при отсутствии отдаленных метастазов и сонографических признаков



метастатического поражения лимфоузлов шеи. По поводу расширения объема операции за счет удаления лимфоузлов боковой группы единого мнения до сих пор нет. [79]

Основываясь на данных о том, что базальный уровень сывороточного кальцитонина коррелирует с объемом метастатического поражения, Machens и Dralle рекомендуют решать вопрос о проведении профилактической ипси- и контралатеральной боковой лимфодиссекции на основании уровня кальцитонина. В их исследовании 2010 года на выборке в 300 человек было продемонстрировано, что уровень кальцитонина, превышающий 20, 50, 200 и 500 пг/мл ассоциирован с метастазами в ипсилатеральные центральные и боковые, контралатеральные центральные, контралатеральные боковые и верхние медиастинальные лимфоузлы соответственно, а ни один из пациентов с кальцитонином менее 20 пг/мл не имел экстрагитовидного распространения. Авторы сообщают, что билатеральная лимфодиссекция узлов центральной и боковой групп позволила достичь биохимической ремиссии у половины пациентов (140 из 243) с предоперационным кальцитонином менее 1000 пг/мл, но не у пациентов с уровнем кальцитонина более 10 000 пг/мл. [44]

Согласно альтернативной точке зрения, возможно применение менее агрессивной тактики при отсутствии УЗ-данных за метастатическое поражение лимфоузлов. [3] Основным аргументом против профилактической боковой лимфодиссекции является увеличение риска специфических осложнений, связанных с работой в данной анатомической зоне, таких как лимфоррея (0.5%–8%) и повреждение добавочного нерва с нарушением функции мышц плечевого пояса (8%–10%). [21] [62]

Уровень РЭА также может быть использован в оценке распространенности заболевания. В исследовании результатов лечения 54 пациентов с МК, имевших РЭА выше 4,7 нг/мл, была выявлена корреляция между уровнем РЭА и количеством пораженных лимфоузлов и

отдаленных метастазов: среди четырех групп (4,7–10, 10,1–30, 30,1–100 нг/мл и >100 нг/мл) частота вовлечения центральных лимфоузлов составила 33%, 36%, 73% и 93%, боковых – 20%, 27%, 67%, и 88% , боковых противоположной стороны – 22%, 10%, 36% и 73% , наличия отдаленных метастазов – 0%, 27%, 13% и 75% соответственно. [41]

В связи с вышеописанными вопросами активно разрабатываются новые подходы, направленные на определение оптимального объема операции. Так, исследовалась возможность интраоперационного мониторинга кальцитонина для контроля радикальности операции. [18] Позднее, однако, было показано, что метод обладает недостаточно высокой точностью (чувствительность – 77%, специфичность – 78%). [7] Большую эффективность продемонстрировало интраоперационное определение кальцитонина, стимулированного введением пентагастрина или больших доз кальция. Scheuba и соавторы показали, что прогностическая ценность положительного результата составила 100% , а отрицательного – 91% в предсказании наличия метастазов в лимфоузлах боковой группы. [68] Эти выводы были в дальнейшем подтверждены другой группой исследователей: в проспективном исследовании оценка результатов стимуляционного теста во всех случаях позволяла предсказать наличие остаточной болезни. [8] Ограничение на использование этих результатов в качестве практических рекомендаций накладывает малый объем выборки в обоих случаях, а также малый срок послеоперационного наблюдения.

Согласно рекомендациям АТА от 2015 года, хирургическое лечение МК с поражением регионарных лимфоузлов при отсутствии отдаленных метастазов должно обязательно включать в себя удаление клетчатки с лимфоузлами центрального (уровень VI), а также бокового (уровень II – V) пространств шеи, если поражение последних подтверждено биопсией или визуализирующими методами. Следует избегать селективного удаления визуально измененных лимфоузлов (“berry picking”) за

исключением ситуаций, когда удаление клетчаточного компартмента в достаточном объеме уже было произведено ранее. [79]

При наличии сонографических признаков поражения ипсилатеральных лимфоузлов боковой группы и отсутствии таковых у центральных и боковых лимфоузлов противоположной стороны, следует рассматривать вопрос о контралатеральной боковой лимфодиссекции при базальном уровне кальцитонина более 200 pg/mL. [79]

У пациентов с местнораспространенной либо метастатической МК в качестве первичного хирургического лечения также показана тотальная тиреоидэктомия с удалением лимфоузлов, вовлеченных в метастатический процесс. В связи с тем, что в данном случае невозможно провести радикальную операцию, вмешательство имеет целью продление жизни и улучшение ее качества: для таких пациентов показана менее агрессивная хирургическая тактика, направленная на минимизацию послеоперационных осложнений. [79] Однако есть сведения от том, что увеличение объема лимфодиссекции улучшает показатели выживаемости у пациентов с медленно растущими отдаленными метастазами, [17] вероятно за счет предотвращения местных осложнений роста опухоли, таких как компрессия органов шеи.

Объем хирургического вмешательства должен определяться на основании совокупности условий: ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующей патологии и пожеланий пациента.

В случае системного заболевания, для обеспечения контроля над ним могут использоваться такие методы, как дистанционное локальное облучение, крио- и радиочастотная абляция либо эмболизация узлов, а также системное лечение. [79]

## **1.6. Лучевые методы**

Роль лучевых методов в лечении МК остается противоречивой. [75] Было показано, что локальное облучение у пациентов с регионарными метастазами не улучшает выживаемость [50] и может быть использовано

лишь для достижения местного контроля над заболеванием. У пациентов с повышенным кальцитонином и/или РЭА без структурно идентифицируемых метастатических очагов безопасной альтернативой системной терапии может являться активное наблюдение. Независимо от уровня биохимических маркеров, при отсутствии визуализируемых очагов не рекомендуется адъювантное локальное облучение, так как постлучевой фиброз значительно усложняет последующие хирургические вмешательства и приводит к большему количеству осложнений. Данная процедура может обсуждаться у пациентов с высоким риском местного рецидива заболевания (микро- или макроскопические признаки остаточной болезни, прорастание опухолью капсулы железы или обширное поражение лимфоузлов) и риском обструкции дыхательных путей. [5]

У пациентов с нерезектабельной опухолью облучение может использоваться с паллиативной целью для лечения кровохарканья или обструкции дыхательных путей у пациентов с обширным поражением легких и/или средостения. В любом случае, не рекомендуется назначение лучевой терапии при вероятности повторной операции. [79]

Показано облучение костных метастазов с целью профилактики патологических переломов и уменьшения болевого синдрома. [4] Кроме того, пациентам с изолированными метастазами в головной мозг показано лучевое лечение, включая стереотаксическую радиохимию.

Наличие кожных метастазов является крайне неблагоприятным прогностическим фактором: несмотря на то, что кожные очаги обычно хорошо отвечают на лучевую терапию, большинство таких пациентов погибает в течение года. [66]

## **1.7. Системное лечение**

### ***1.7.1. Химиотерапия***

МК мало чувствительна к химиотерапевтическим агентам. Изучалась эффективность монотерапии доксорубицином либо его

комбинации с другими препаратами: в целом частота ответа лечение составляет около 10-15%. [67] По другим данным, чуть лучшие результаты были получены при комбинации 5-фторурацила с дакарбазином. [70] На данный момент рекомендовано обсуждение возможности данного подхода лишь в отдельных случаях с учетом индивидуальных показаний. [79]

Высказывалась гипотеза о целесообразности использования терапии радиоактивным йодом, которая в теории могла привести при захвате  $I^{131}$  фолликулярным эпителием к гибели клеток МК за счёт “эффекта соседства” [9] Однако в последующих исследованиях не было показано улучшения выживаемости при применении терапии  $I^{131}$ . [51] РЙТ, тем не менее, может быть показана пациентам со смешанным медуллярно-фоликулярным раком. [31]

### ***1.7.2. Таргетная терапия***

В последние годы в лечении распространенных форм МК активно начали применяться таргетные препараты нового поколения – тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ). Частичный ответ в клинических испытаниях был достигнут по разным данным у 20 - 50% пациентов, а у 87% удалось добиться стабилизации заболевания, замедления его течения. В результате два препарата для перорального применения: вандетаниб и кабозантиниб, были одобрены FDA и ЕМА для лечения МК. Оба агента способны ингибировать тирозинкиназную активность RET и VEGFR, помимо них кабозантиниб способен также связываться с киназой c-MET, а вандетаниб с EGFR. [14] [80]

Несмотря на обнадеживающие результаты клинических испытаний, до сих пор так и не было получено убедительных доказательств в пользу того, что применение ТКИ увеличивает общую выживаемость. Более того, стоит принимать во внимание высокую дозозависимую токсичность ТКИ: для пациентов с метастатической МК, имеющих большую ожидаемую продолжительность жизни, преимущества от увеличения времени безрецидивного выживания зачастую перевешиваются побочными

эффектами препаратов. [30] У 30-60% пациентов проявляются побочные эффекты, серьезно ухудшающие качество жизни, такие как мышечные боли, ладонно-подошвенный синдром, диарея, абдоминальные боли и гематотоксичность. В свою очередь у 2% пациентов описано развитие жизнеугрожающих побочных эффектов, включая кардиоваскулярные и цереброваскулярные осложнения, выраженную гепатотоксичность, тяжелую легочную гипертензию и развитие вторичных опухолей. [83]

Проблемой остается и ведение пациентов при неудаче первой линии терапии. Стоит отметить недостаточность доказательной базы при лечении таких пациентов. В то же время отсутствие задокументированных случаев перекрестной резистентности к ТКИ позволяет использовать весь существующий на данный момент арсенал таргетных препаратов. [38]

Тем не менее, на данный момент монотерапия ТКИ является первой линией лечения метастатической МК и показана всем пациентам с симптоматическим или прогрессирующим согласно критериям RECIST заболеванием. [79] [85]

### **1.8. Послеоперационное ведение**

В послеоперационном ведении пациентов наряду с контрольными УЗ-исследованиями шеи принципиальное значение имеет мониторинг уровня кальцитонина и РЭА в плазме крови. Их повышение (в большей степени это относится к кальцитонину, но также справедливо и для РЭА) является гораздо более ранним признаком прогрессирования заболевания, нежели метастатические очаги, обнаруживаемые с помощью визуализирующих методов. Установлено, что 100-кратное превышение кальцитонином верхней границы нормы примерно соответствует наличию в организме опухолевой ткани в объеме 1 мл, хотя это соотношение довольно вариабельно. [78] Тем не менее, измерение уровня кальцитонина позволяет оценить общий объем опухоли.

Основным критерием биохимической ремиссии считается базальный уровень кальцитонина менее 10 пг/мл, который при стимуляции

глюконатом кальция увеличивается не более чем в два раза. При низком послеоперационном уровне базального кальцитонина риск персистенции МК расценивается как минимальный. При изолированном повышении стимулированного кальцитонина (при низком базальном уровне) вероятность персистенции заболевания настолько мала, что не может быть обнаружена методами топической диагностики. При низком послеоперационном уровне базального кальцитонина выполнение каких-либо других методов исследований не показано. По рекомендациям АТА таким пациентам показано рутинное исследование на РЭА и кальцитонин вместе с УЗ-исследованием шеи каждые 6 месяцев. [79]

Сам по себе повышенный уровень кальцитонина плазмы не позволяет оценить прогноз: у одних пациентов кальцитонин может оставаться стабильно повышенными на протяжении длительного времени, в то время как у других его концентрация в плазме неуклонно возрастает. Для того, чтобы охарактеризовать динамику кальцитонина, используется такой показатель как время удвоения (Calcitonin doubling time - Ct DT). Впервые на прогностическую ценность данного параметра указал Miyauchi в 1984 году. [52] Для расчета используется не менее 4 измерений, первое из которых нужно производить не ранее 1-2 месяцев после хирургического вмешательства (время, необходимое для полной элиминации кальцитонина, циркулирующего в крови на момент операции). Считается, что отнесение пациента к группе высокого риска (Ct DT < 6 месяцев) возможно уже спустя 6 месяцев послеоперационного наблюдения. Для более точного определения прогноза у пациентов, не попавших в первую группу, следует рассчитывать Ct DT не менее, чем за 12 месяцев. В 2016 году этой же группой авторов было показано, что все пациенты, имевшие Ct DT < 6, погибли в течение 3 лет от прогрессирования МК, в то время как пациенты с Ct DT > 6 продемонстрировали 100% 3-летнюю выживаемость. [26] На данный момент показано, что при определении прогноза Ct DT имеет большую ценность, чем стадия по TNM [1], и, в отличие от

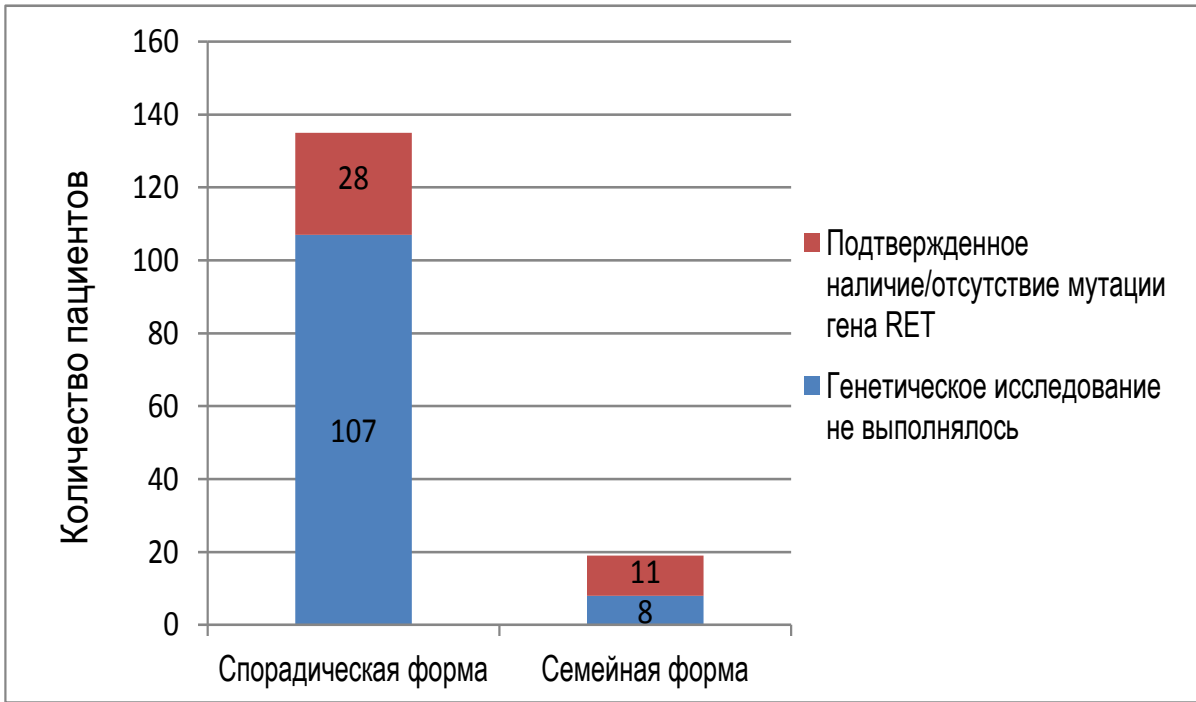
абсолютных значений кальцитонина и РЭА, время их удвоения значимо коррелирует с риском прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST. [36]



## Глава 2. Материалы и методы исследования

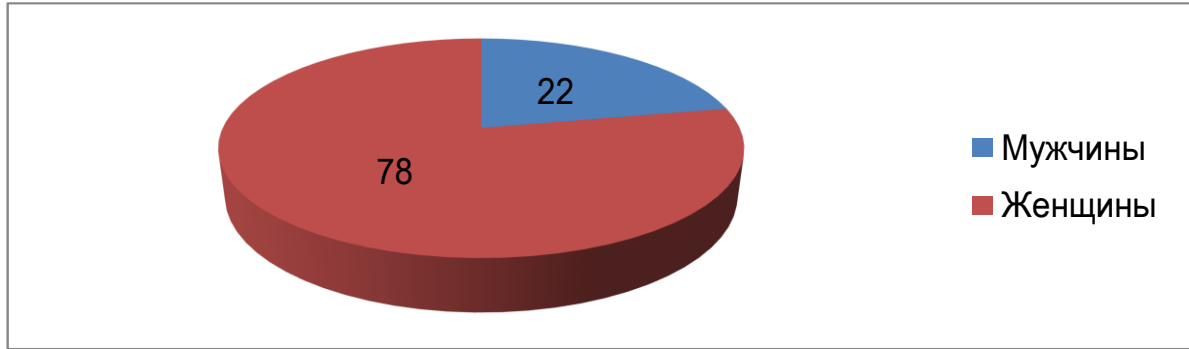
В сплошное ретроспективное исследование были включены 154 пациента с гистологически подтвержденной МК, первично прооперированных в ФГБУЗ «СПМЦ» Минздрава России с 2010 по 2015 год. Из них к случаям спорадической медуллярной карциномы отнесены пациенты, не имевшие признаков синдрома МЭН (сочетание МК с первичным гиперпаратиреозом и/или феохромоцитомой) и положительного результата генетического исследования на мутацию RET-протоонкогена – всего 135 (87,7%). К случаям семейной формы МК отнесены пациенты с признаками синдрома МЭН или положительным результатом генетического исследования на мутацию RET-протоонкогена. (рисунок 2.1)

Рисунок 2.1. Представленность спорадической и семейной форм МК.



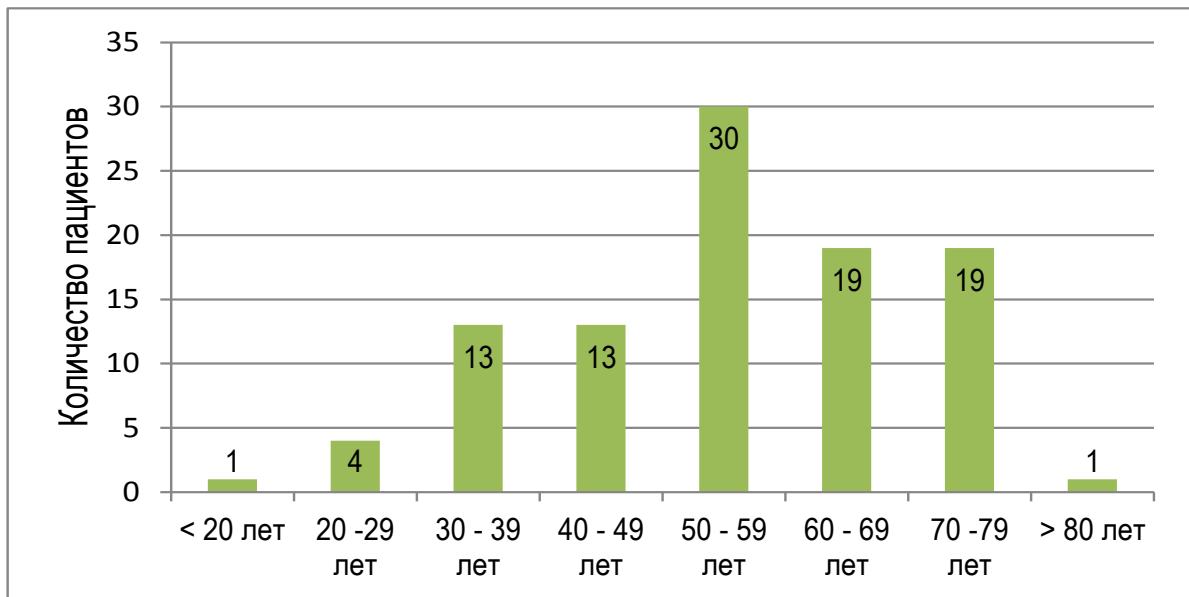
Полный цикл наблюдения (минимум 1 год) удалось осуществить у 100 пациентов, среди которых было 78 женщин и 22 мужчины. (Рисунок 2.2)

Рисунок 2.2 Распределение пациентов по полу.



Средний возраст пациентов на момент установки диагноза составил  $55,1 \pm 14,7$  лет (13;81). (Рисунок 2.3)

Рисунок 2.3. Распределение пациентов по возрасту.



Были изучены данные предоперационного УЗ-исследования, данные ТАБ узлов ЩЖ с и без использования смыва на кальцитонин, данные планового гистологического исследования операционного материала, биохимические маркеры: кальцитонин, РЭА и прокальцитонин, а также оценивалась динамика кальцитонина в послеоперационном периоде. Время удвоения кальцитонина рассчитывалось с помощью онлайн-калькулятора, представленного на официальном сайте АТА.

Определение уровня кальцитонина и РЭА производилось на аппаратах Liasson XL (Diasorini) и Abbot Architect по стандартным методикам.

В зависимости от исхода, пациенты были распределены по 4 группам: биохимическая ремиссия, персистенция заболевания, прогрессирование, смерть. К группе с биохимической ремиссией были отнесены пациенты с уровнем кальцитонина не превышающим референсных значений на момент последнего контакта. К группе с персистенцией были отнесены пациенты с повышенным уровнем кальцитонина без его роста на протяжении времени наблюдения либо с периодом удвоения кальцитонина более 12 месяцев. В группу с прогрессированием попали пациенты, имевшие период удвоения менее 12 месяцев либо признаки прогрессии по критериям RECIST. (Таблица 2.1)

Таблица 2.1. Распределение пациентов в зависимости от исхода.

<b>Исход</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Медиана времени удвоения кальцитонина (мес)</b>
Биохимическая ремиссия	72	-
Персистенция	15	25,6
Прогрессирование	9	6
Смерть	4	2,6

Данные были внесены в пакет MS Excel 2013. Для анализа данных использовалась статистическая программа Statsoft Statistica, версия 8.0. Производился ROC-анализ прогностической ценности в отношении риска прогрессирования и наличия метастазов в лимфоузлах боковой группы (либо проведения повторной боковой лимфодиссекции) для размера первичного узла, базального уровня кальцитонина и РЭА.

### Глава 3. Результаты и их обсуждение

При изучении отдаленных результатов лечения было обнаружено, что 72 пациента из 100 достигли биохимической ремиссии в течение года послеоперационного наблюдения (неопределяемый или стабильно низкий уровень кальцитонина). Четверем из них был проведен стимуляционный тест, по результатам которого они были признаны полностью излеченными.

15 пациентов имели повышенный уровень кальцитонина без роста в динамике, либо большое время удвоения ( $StDT > 12$ ). (Таблица 3.1) У 13 наблюдался быстрый рост кальцитонина либо отсутствие его снижения после первичной операции (Рисунок 3.1) (у большинства оказалось невозможно точно рассчитать  $StDT$  из-за частых повторных вмешательств и приема ТКИ) и рост образований по критериям RECIST. Ни у одного из пациентов, продемонстрировавших впоследствии признаки прогрессирования, кальцитонин не снижался до значений менее 0,1 пг/мл (нижний порог чувствительности метода определения кальцитонина в сыворотке).

Рисунок 3.1. Динамика кальцитонина у пациентов с признаками прогрессирования заболевания.

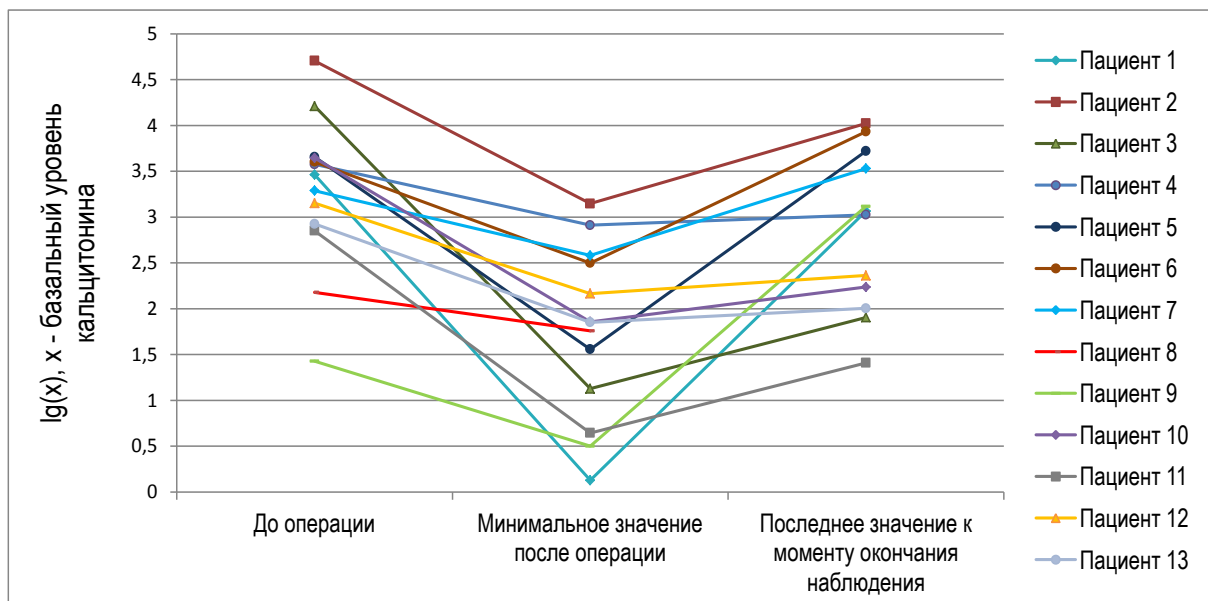


Таблица 3.1. Максимальные значения уровня кальцитонина и Ct DT в послеоперационном периоде у пациентов, отнесенных к группе с персистенцией МК.

	Максимальное значение кальцитонина (пг/мл)	CtDT (мес)
Пациент 1	16	Кальцитонин не растет
Пациент 2	30,2	18,6
Пациент 3	29,9	81,2
Пациент 4	26,2	Кальцитонин не растет
Пациент 5	17,8	Кальцитонин не растет
Пациент 6	22,6	Кальцитонин не растет
Пациент 7	11,9	Кальцитонин не растет
Пациент 8	25,1	Кальцитонин не растет
Пациент 9	25,4	25,6
Пациент 10	9,07	19,7
Пациент 11	42,1	Кальцитонин не растет
Пациент 12	18,3	Кальцитонин не растет
Пациент 13	10,0	173
Пациент 14	54	Кальцитонин не растет
Пациент 15	11,0	Кальцитонин не растет

Повышенный уровень кальцитонина свидетельствует о вероятном наличии у данной группы пациентов резидуальной опухолевой ткани, что является показанием к более активному наблюдению. [85]

4 пациента скончались от прогрессирования МК. (Таблица 3.2) Как видно из приведенных данных, все пациенты данной группы имели обширное метастатическое поражение лимфоузлов боковой группы. При этом отдаленные метастазы до операции были обнаружены лишь у двоих,

что еще раз подтверждает первостепенное значение уровня биомаркеров как показателя системного распространения заболевания.

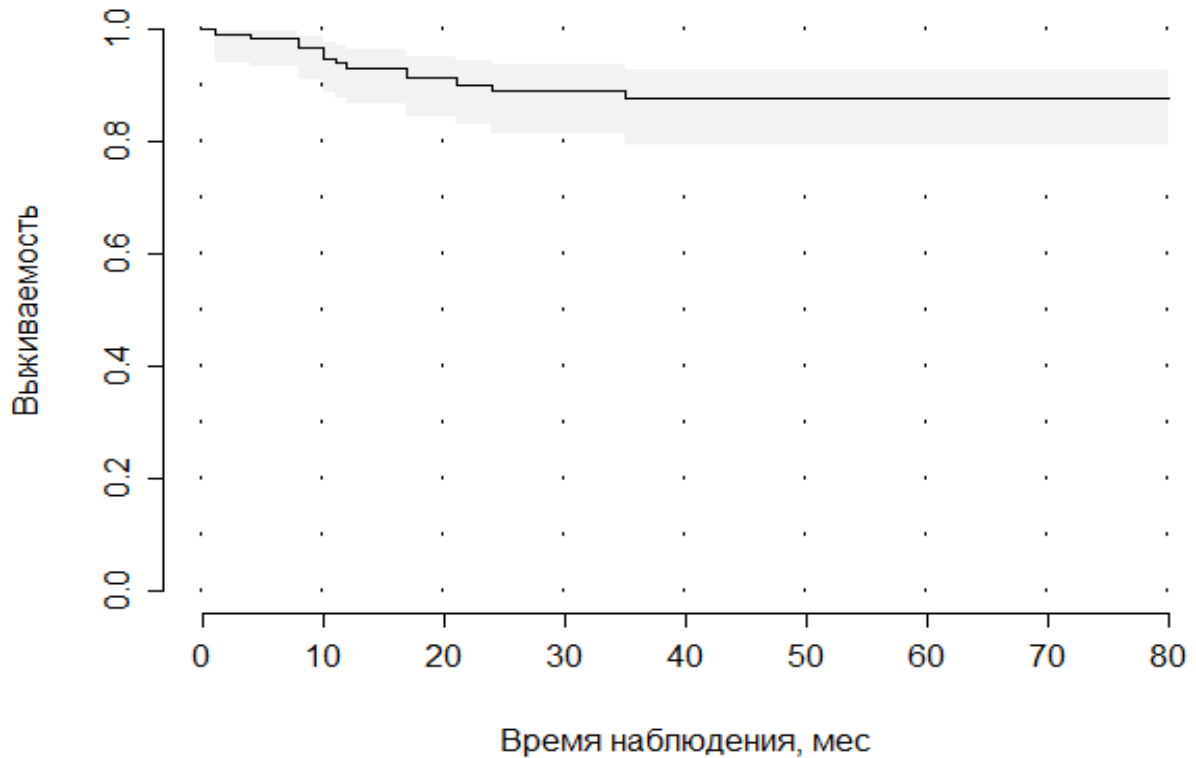
Таблица 3.2. Характеристика пациентов, умерших от МК.

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Возраст на момент операции (лет)	59	72	66	47
Пол	М	Ж	Ж	М
Симптомы	Нет	Да	Да	Да
Размер узла (см)	2,5	2,8	3,0	5,0
Базальный уровень кальцитонина (пг/мл)	50800	3990	842	151
Уровень РЭА (нг/мл)	3253,2	-	10,8	72,29
М-статус	М0	М1	М0	М1
Метастазы в центральных лимфоузлах	7/7	5/5	1/13	0/0
Метастазы в боковых лимфоузлах	13/13	7/7	4/4	11/14
Уровень кальцитонина спустя 2 месяца после операции	2850	5400	107	-
Время удвоения кальцитонина	2,6	-	-	-
Количество повторных операций	2	1	1	0
Продолжительность жизни после операции (мес)	12	22	31	26

На основании имеющихся данных построена кривая безрецидивной выживаемости (Рисунок 3.2). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 87%. Исходя из этого, можно сделать вывод, что СМК при

раннем выявлении обладает в целом благоприятным прогнозом, так как первичное хирургическое вмешательство в данном случае позволяет рассчитывать на полное излечение.

Рисунок 3.2 Безрецидивная выживаемость.



В отношении прогнозирования риска прогрессирования были исследованы такие параметры как базальный уровень кальцитонина, уровень РЭА, размер первичного узла, pN- и M-статус. К группе без прогрессирования были отнесены пациенты с биохимической ремиссией и пациенты с персистенцией заболевания ( $n = 87$ ).

Из 100 пациентов 4 имели отдаленные метастазы, обнаруженные визуализирующими методами. В 3 случаях были обнаружены метастатические очаги в легких, в 1 случае сочетавшиеся с костными метастазами, и в 1 – с метастазами в печени. Еще в одном случае были обнаружены метастазы в костях и в печени.

В 31 случае было гистологически верифицировано метастатическое поражение шейных лимфоузлов. Из них в 17 случаях были обнаружены метастазы только в центральные лимфоузлы, в 14 случаях – в центральные и ипсилатеральные боковые и лишь в одном – только в ипсилатеральные боковые.

Наиболее значимым фактором риска оказалось наличие регионарных метастазов (OR = 18, 425, 95% ДИ: 3,7;90,1), в особенности поражение лимфоузлов боковой группы (OR = 54, 667, 95% ДИ: 11,3;264,1). Наличие отдаленных метастазов оказалось менее значимым (OR = 12,750, 95% ДИ: 1,9;85,7), что может быть объяснено малым числом пациентов с M1.

Выяснилось, что размер первичного узла обладает высокой прогностической ценностью (AUC = 0,85). (Рисунок 3.3) Большинство пациентов (74%) на момент установки диагноза имели размер узла менее 2 см, а 22% – менее 1 см. Ни у одного из пациентов с узлом менее 1 см впоследствии не было выявлено признаков прогрессирования заболевания, однако у 7 из этих пациентов было выявлено метастатическое поражение центральных лимфоузлов, у 1 – боковых, а еще у 2 поражение боковых лимфоузлов было выявлено во время послеоперационного наблюдения. Для порогового размера от 2 см и более чувствительность составила 86,6%, а специфичность 77,7% (OR = 13,640, 95% ДИ:2,8; 65,9). Данный факт находит отражение в показателях безрецидивной выживаемости. (Рисунок 3.4) Чуть лучшие цифры получены для уровня РЭА (AUC = 0,86). (Рисунок 3.5) Для порогового уровня более 60 нг/мл чувствительность составила 91,7%, а специфичность 87,7% (OR =18, 95% ДИ: 3,4; 95,7).

Высокий базальный уровень кальцитонина также оказался ассоциирован с худшим прогнозом, но в меньшей степени (AUC = 0,77). (Рисунок 3.6) Для порогового уровня более 800 пг/мл чувствительность составила 76,5%, а специфичность 79,9% (OR = 6,6648, 95% ДИ: 1,8; 23,7), из чего можно сделать вывод о том, что данный показатель характеризует



не агрессивность опухоли, а косвенно отражает общий объем опухолевой ткани.

Рисунок 3.3. Размер первичного узла и риск прогрессирования.

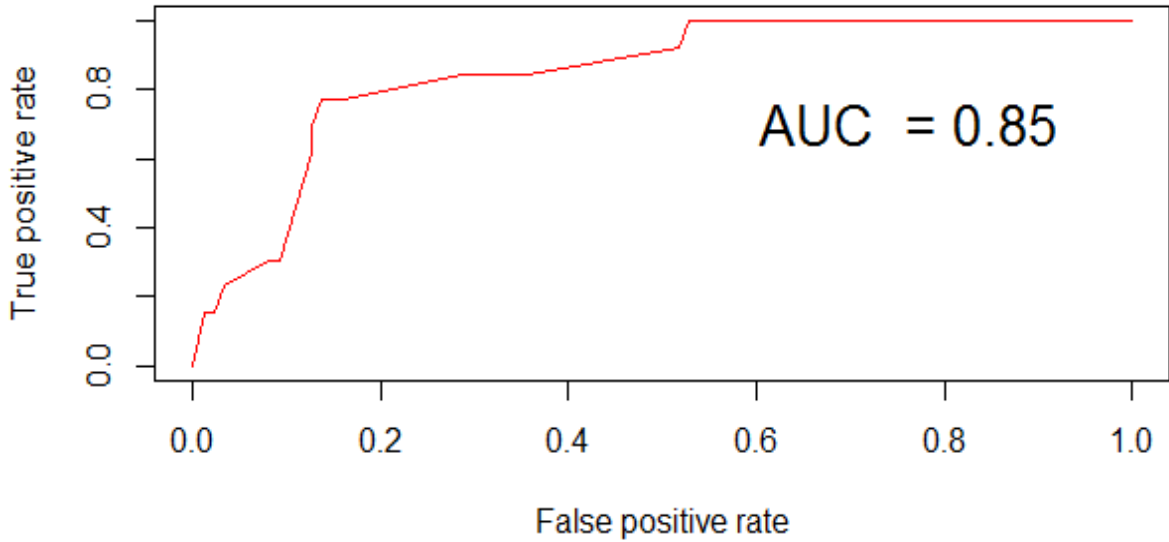


Рисунок 3.4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от размера первичного узла.

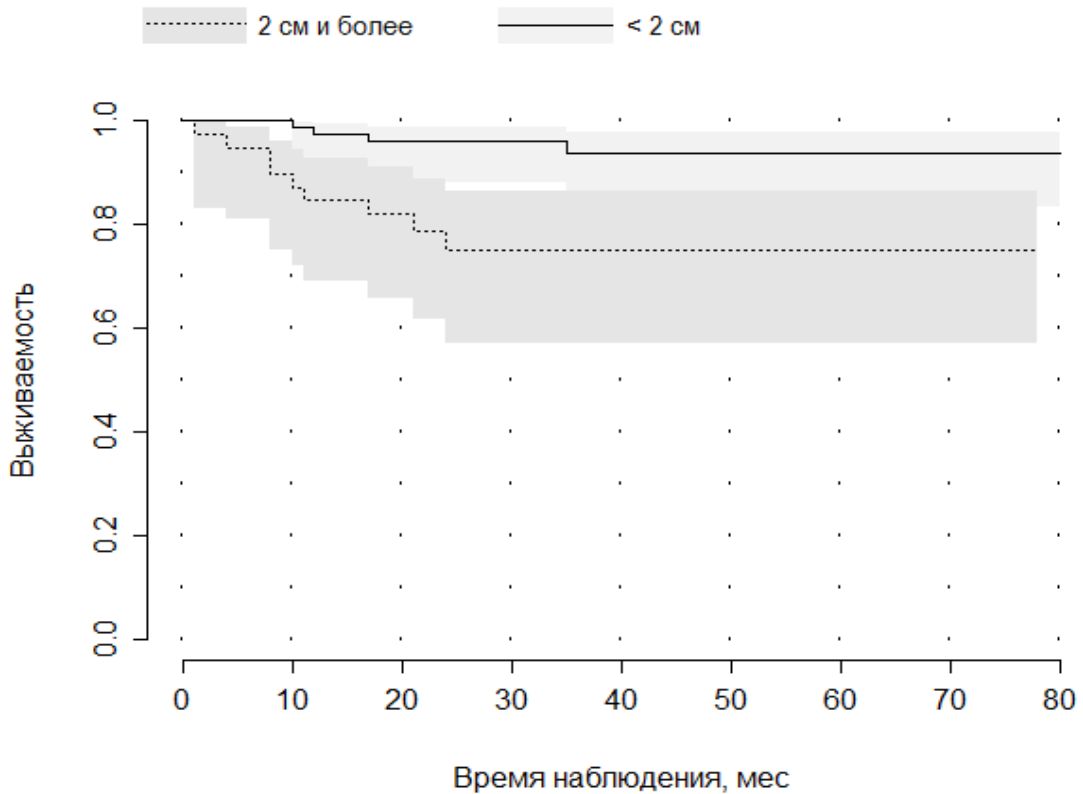


Рисунок 3.5. Уровень РЭА и риск прогрессирования.

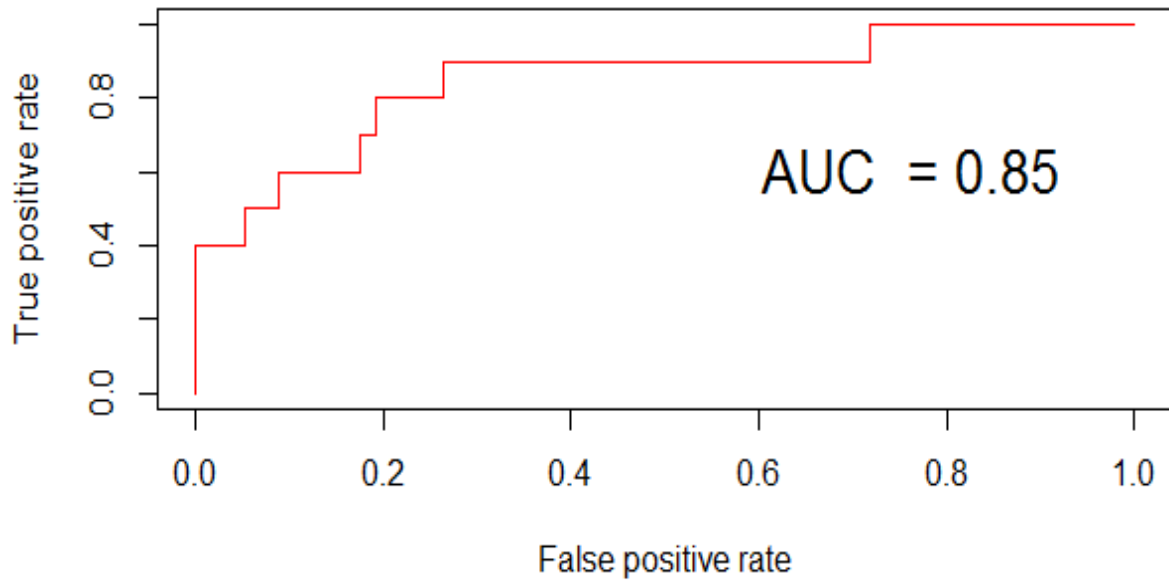
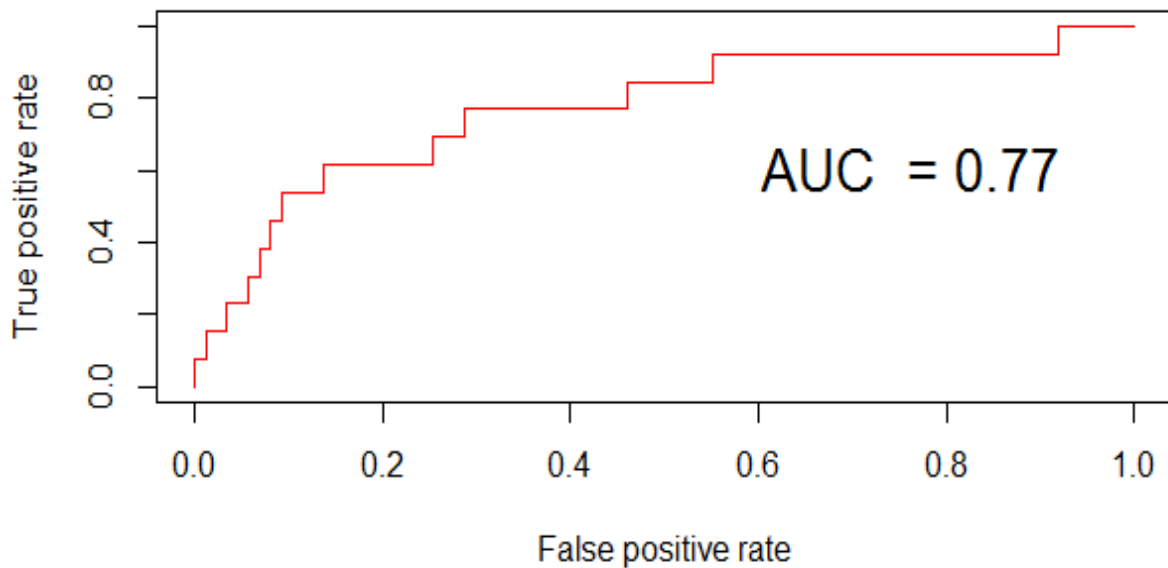


Рисунок 3.6. Базальный уровень кальцитонина и риск прогрессирования.



Также была оценена значимость размера опухоли и базального уровня кальцитонина в определении риска поражения боковых лимфатических узлов. Сравнивались параметры пациентов с гистологически верифицированными метастазами в боковые лимфоузлы и пациентов, перенесших повторные боковые лимфодиссекции, ( $n = 20$ ) против пациентов без признаков поражения боковой клетчатки ( $n = 80$ ).

Здесь уровень кальцитонина оказался более значимым фактором ( $AUC = 0,74$ ), (Рисунок 3.9) чем размер узла ( $AUC = 0,67$ ) (Рисунок 3.8) и уровень РЭА ( $AUC = 0,64$ ). (Рисунок 3.9) Уровень кальцитонина более 600 пг/мл показал чувствительность 76,9%, а специфичность 78,4% ( $OR = 6,152$ , 95% ДИ: 2,1; 18). В этой связи возможно рассматривать высокий базальный уровень кальцитонина как показание к ТАБ визуально неизмененных лимфоузлов.

Рисунок 3.7. Базальный уровень кальцитонина и риск метастазов в боковые лимфоузлы.

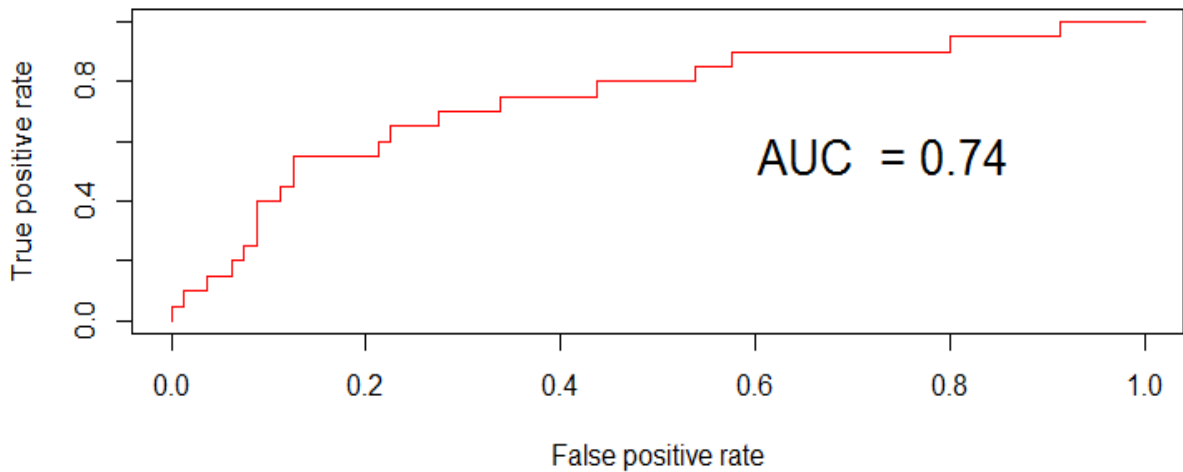


Рисунок 3.8. Размер первичного узла и риск метастазов в боковые лимфоузлы.

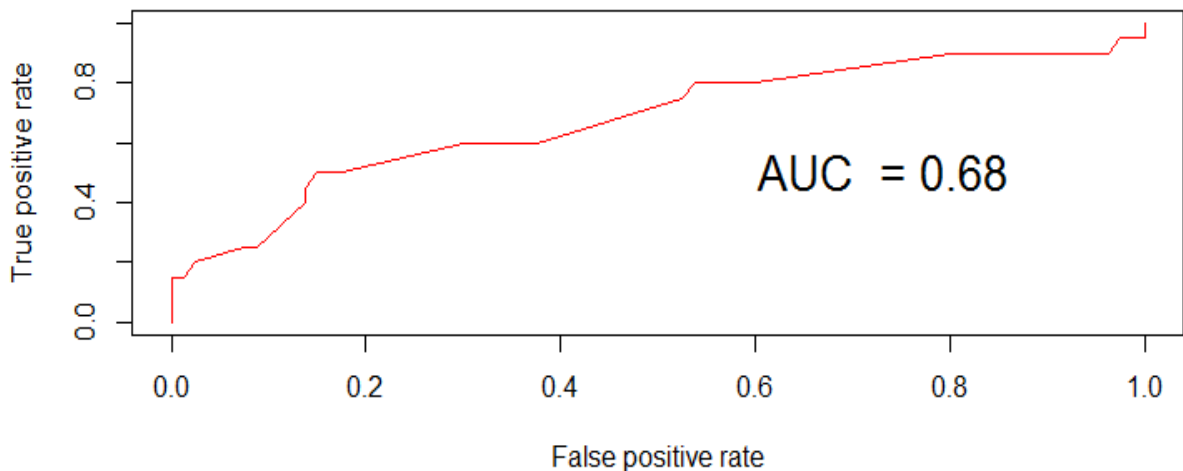
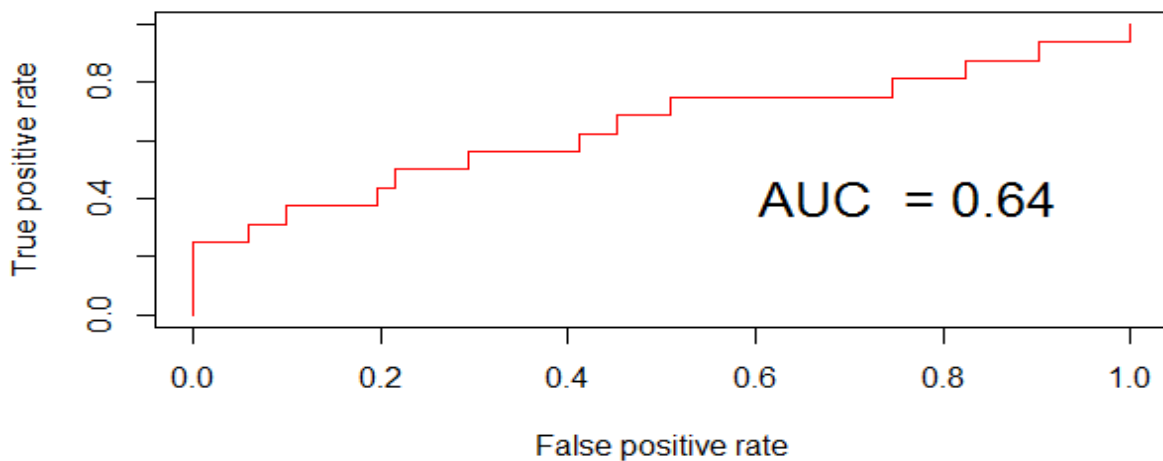


Рисунок 3.9. Уровень РЭА и риск метастазов в боковые лимфоузлы.

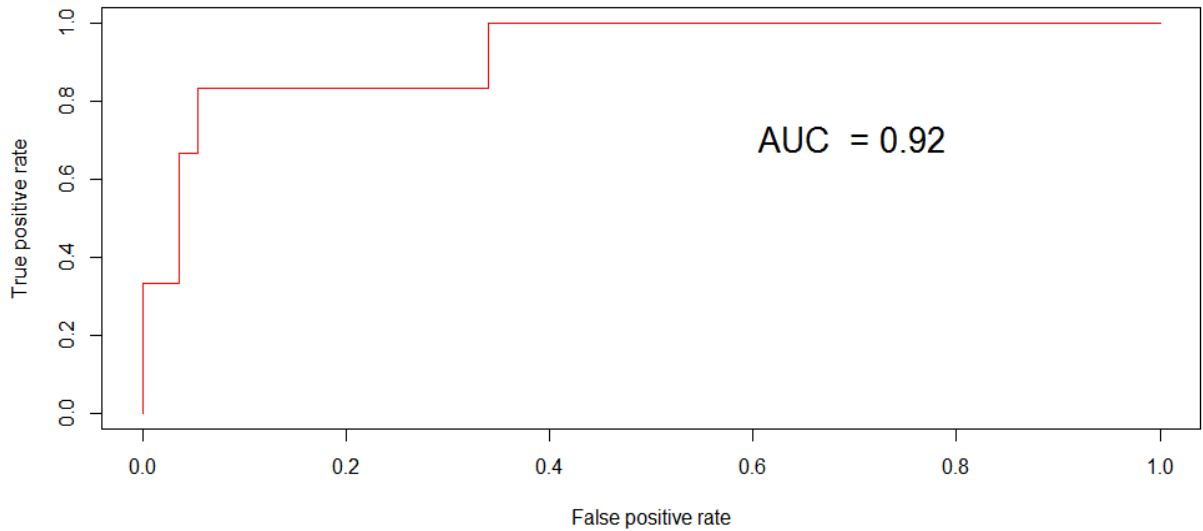


По данным гистологического исследования операционного материала, мультифокальное поражение было обнаружено у 73,3% пациентов с признаками синдрома МЭН (11 из 15) и у 15 из 100 пациентов с СМК. После исключения из группы пациентов с признаками билатерального поражения и размерами узла от 2 см и более, среди оставшихся 62 пациентов (все – сM0) была исследована прогностическая значимость расчетного параметра (отношение уровня базального кальцитонина к объему первичного узла) в отношении риска мультифокального поражения. AUC для регрессионной модели = 0,92. (Рисунок 3.10) При cut off для параметра = 250 чувствительность метода составила 85,7%, специфичность – 87,5%. OR = 30 (95% ДИ = 3,088; 291,487). При исключении пациентов с pN1 как тех, кто потенциально мог бы иметь высокое соотношение кальцитонин/размер узла, описательная точность регрессионной модели приближается к 100% (AUC = 0,98), однако вследствие уменьшения объема выборки теряется статистическая значимость.

Высокие значения расчетного параметра свидетельствуют о дополнительных источниках секреции кальцитонина: это могут быть регионарные либо отдаленные метастазы, либо не визуализируемые при УЗ-исследовании участки неоплазии в ткани железы. Однако данный параметр не показал прогностической ценности ни в отношении риска

прогрессирования ( $AUC = 0,45$ ), ни в отношении метастазов в боковые лимфоузлы ( $AUC = 0,64$ ), что может быть объяснено гетерогенностью опухоли и изменением секреторной активности в очагах метастазирования.

Рисунок 3.10. Отношение уровня кальцитонина к объему первичного узла и риск мультифокального поражения.



## Заключение

Были исследованы отдаленные результаты лечения 115 пациентов с МК. Из них 100 случаев были отнесены к спорадической форме МК. Показано, что СМК обладает в целом благоприятным прогнозом, что в большой степени обусловлено ранним выявлением (77 из 100 пациентов имели первичный узел < 2 см) и еще раз указывает на необходимость проведения скрининга на кальцитонин у пациентов с узловым зобом.

Доля пациентов с наличием к моменту операции отдаленных метастазов составила 4%, что согласуется с литературными данными. [61] В то же время, в меньшем числе случаев было выявлено поражение регионарных лимфоузлов по сравнению с исследованиями других авторов. [40] [46] Кроме того, исключительно редко (1 пациент из 100) встречались метастазы в боковые лимфоузлы при отсутствии поражения центральных.

Была исследована связь клинических и морфологических данных с риском прогрессирования и степенью распространения опухоли. Среди основных факторов неблагоприятного прогноза наибольшее значение имеет наличие регионарных метастазов. Из предоперационных клинических данных фактором неблагоприятного прогноза является наличие отдаленных метастазов, но по причине того, что они обнаруживаются лишь у небольшого количества пациентов, значение приобретают также размер первичного опухолевого узла и повышенный уровень биохимических маркеров (в большей степени РЭА, чем кальцитонин). Высокий уровень кальцитонина (более 600 пг/мл) также оказался ассоциирован с повышенным риском метастазов в боковые лимфоузлы, что согласуется с данными литературы. [44]

При исследовании морфологических характеристик МК, обращает на себя внимание встречаемость мультифокального роста опухоли в случаях спорадической МК, хотя и значительно реже, чем при семейной форме. Такая возможность накладывает ограничение на минимальный

достаточный объем операции. В этой связи важное значение приобретает прогностическая ценность расчетного параметра уровня кальцитонина к объему первичной опухоли.

Таким образом, на основании данных предоперационного обследования можно выявить пациентов, относящихся к группе высокого и низкого риска и модифицировать тактику их ведения. Однако стоит принимать во внимание малый срок наблюдения пациентов (медиана наблюдения – 42 месяца (12; 83)), что накладывает ограничения на сделанные выводы касательно прогноза заболевания, особенно в группе пациентов с персистенцией МК без признаков ее прогрессирования. В связи с этим, долговременная выживаемость и прогноз у пациентов с СМК требуют дальнейшего изучения.

## Выводы

1. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при СМК составляет 87%. Более 2/3 пациентов по данным наблюдения достигли биохимической ремиссии в течение года. Ни у одного из пациентов, достигших биохимической ремиссии и наблюдавшихся более года, в дальнейшем не было признаков рецидива заболевания. У 13 пациентов после операции наблюдались признаки прогрессирования по критериям RECIST либо быстрый рост уровня кальцитонина. Из них 4 скончались от прогрессирования СМК.

2. Наиболее значимыми факторами в отношении риска прогрессирования СМК оказались (в порядке уменьшения OR): наличие регионарных метастазов, уровень РЭА более 60 нг/мл, размер первичного узла от 2 см и более, наличие отдаленных метастазов, уровень кальцитонина более 800 пг/мл. Было показано, что уровень кальцитонина более 600 пг/мл ассоциирован с повышенным риском метастатического поражения лимфоузлов боковой группы.

3. Базальный уровень кальцитонина следует принимать во внимание в контексте вопроса о расширении объема операции за счёт боковой лимфодиссекции. При уровне более 600 пг/мл, может быть рекомендована ТАБ неизмененных боковых лимфоузлов. При размере узла менее 2 см, а также при отсутствии признаков билатерального поражения, категории пациентов со значением расчетного параметра (уровень кальцитонина к объему опухоли) менее 250 ввиду низкого риска мультифокального поражения может быть рекомендовано проведение гемитиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией при условии последующего подтверждения отсутствия врожденной мутации гена RET и строгого послеоперационного мониторинга кальцитонина.

Подпись автора дипломной работы \_\_\_\_\_/ Бузанаков Д.М.



## Список литературы

1. Barbet J. et al.. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005. № 11 (90). p. 6077–84.
2. Barbosa S.L.-S. et al.. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2005. № 6 (15). p. 618–23.
3. Bowen A. et al.. Surgical management of medullary thyroid cancer: which guidelines should we follow? // *The Journal of laryngology and otology*. 2015. № 5 (129). p. 478–83.
4. Brierley J.D., Tsang R.W. External beam radiation therapy for thyroid cancer. // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008. № 2 (37). p. 497–509, xi.
5. Call J.A. et al.. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. // *Rare tumors*. 2013. № 3 (5). p. e37.
6. Choi N. et al.. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. // *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2011. № 3 (52). p. 312–6.
7. Crea C. De et al.. Is intraoperative calcitonin monitoring useful to modulate the extension of neck dissection in patients with medullary thyroid carcinoma? // *World journal of surgery*. 2014. № 3 (38). p. 568–75.

8. Crea C. De et al.. Intraoperative high-dose calcium stimulation test in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma is highly accurate in predicting lateral neck metastases. // *Surgery*. 2016. № 1 (159). p. 70–6.

9. Deftos L.J., Stein M.F. Radioiodine as an adjunct to the surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1980. № 5 (50). p. 967–8.

10. Delorme S., Raue F. Medullary Thyroid Carcinoma: Imaging. // *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*. 2015. (204). p. 91–116.

11. Dora J.M. et al.. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008. № 8 (18). p. 895–9.

12. Elisei R. et al.. Identification of a novel point mutation in the RET gene (Ala883Thr), which is associated with medullary thyroid carcinoma phenotype only in homozygous condition // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. № 11 (89). p. 5823–5827.

13. Elisei R. 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. № 1 (89). p. 163–168.

14. Elisei R. et al.. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013. № 29 (31). p. 3639–46.

15. Elisei R., Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer // *Nature Reviews Endocrinology*. 2012. № 8 (8). p. 466–47538.

16. Eng C. et al.. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma // *Cancer Research*. 1996. № 9 (56). p. 2167–2170.

17. Esfandiari N.H. et al.. The effect of extent of surgery and number of lymph node metastases on overall survival in patients with medullary thyroid cancer. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014. № 2 (99). p. 448–54.

18. Faggiano A. et al.. A decrease of calcitonin serum concentrations less than 50 percent 30 minutes after thyroid surgery suggests incomplete C-cell tumor tissue removal. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010. № 9 (95). p. E32-6.

19. Frank-Raue K. et al.. Prevalence and clinical spectrum of “nonsecretory” medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2012. № 3 (23). p. 120904071517009.

20. Giannetta E. et al.. Extrathyroidal Calcitonin Secreting Tumors: Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Patients With Multinodular Goiter: Two Case Reports. // *Medicine*. 2016. № 3 (95). p. e2419.

21. Glenn J.A. et al.. Institutional experience with lateral neck dissections for thyroid cancer // *Surgery (United States)*. 2015. № 4 (158). p. 972–980.

22. Haugen B.R. et al.. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. 2015. № 1 (26).

23. Hazard J.B., Hawk W.A., Crile G. Medullary (Solid) Carcinoma of the Thyroid: Clinicopathologic Entity // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1959. № 1 (19). p. 152–161.

24. Horn R. Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report of 7 cases // *Cancer*. 1951. (4). p. 697–707.

25. Ibanez M.L. Medullary carcinoma of the thyroid gland. // Pathology annual. 1974. (9). p. 263–90.

26. Ito Y. et al.. Calcitonin doubling time in medullary thyroid carcinoma after the detection of distant metastases keenly predicts patients' carcinoma death. // Endocrine journal. 2016. № November 1969 (63). p. 663–667.

27. Karagiannis A.K.A., Girio-Fragkoulakis C., Nakouti T. Procalcitonin: A New Biomarker for Medullary Thyroid Cancer? A Systematic Review. // Anticancer research. 2016. № 8 (36). p. 3803–10.

28. Karges W. et al.. Calcitonin Measurement to Detect Medullary Thyroid Carcinoma in Nodular Goiter: German Evidence-Based Consensus Recommendation // Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2004. T. 112. № 1. 52–58 p.

29. Kebebew E. et al.. Medullary thyroid carcinoma: Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems // Cancer. 2000. № 5 (88). p. 1139–1148.

30. Klein Hesselink E.N. et al.. Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. // European journal of endocrinology. 2015. № 5 (172). p. R215-25.

31. Kostoglou-Athanassiou I. et al.. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Report of a case and review of the literature. // Hormone research. 2004. № 6 (61). p. 300–4.

32. Kouvaraki M.A. et al.. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. // Surgery. 2003. № 6 (134). p. 946-54–5.

33. Krueger J.E., Maitra A., Albores-Saavedra J. Inherited medullary microcarcinoma of the thyroid: a study of 11 cases. // The American journal of surgical pathology. 2000. № 6 (24). p. 853–8.

34. Kurzrock R. et al.. Tumor marker and measurement fluctuations may not reflect treatment efficacy in patients with medullary thyroid carcinoma on long-term RET inhibitor therapy. // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013. № 9 (24). p. 2256–61.

35. Lai X. et al.. Hypervascularity is more frequent in medullary thyroid carcinoma: Compared with papillary thyroid carcinoma. // *Medicine*. 2016. № 49 (95). p. e5502.

36. Laure Giraudet A. et al.. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. // *European journal of endocrinology*. 2008. № 2 (158). p. 239–46.

37. Lim H. et al.. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. // *JAMA*. 2017. № 13 (317). p. 1338–1348.

38. Links T.P. et al.. Endocrine tumours: progressive metastatic medullary thyroid carcinoma: first- and second-line strategies. // *European journal of endocrinology*. 2015. № 6 (172). p. R241-51.

39. Lorenz K. et al.. Hypercalcitoninemia in thyroid conditions other than medullary thyroid carcinoma: a comparative analysis of calcium and pentagastrin stimulation of serum calcitonin. // *Langenbeck's archives of surgery*. 2013. № 3 (398). p. 403–9.

40. Machens A. et al.. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. // *World journal of surgery*. 2002. № 1 (26). p. 22–8.

41. Machens A. et al.. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. // *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 2007. № 3 (142). p. 289–93; discussion 294.

42. Machens A. et al.. Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. // *Endocrine-related cancer*. 2009. № 4 (16). p. 1291–8.

43. Machens A., Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. // *World journal of surgery*. 2007. № 5 (31). p. 957–68.

44. Machens A., Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010. № 6 (95). p. 2655–63.

45. Machens A., Dralle H. Prognostic impact of N staging in 715 medullary thyroid cancer patients: proposal for a revised staging system. // *Annals of surgery*. 2013. № 2 (257). p. 323–9.

46. Machens A., Hauptmann S., Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. // *The British journal of surgery*. 2008. № 5 (95). p. 586–91.

47. Marques A.R. et al.. Medullary carcinomas of the thyroid: a monoclonal origin. // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2001. № 12 (11). p. 1109–13.

48. Marsh D.J. et al.. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. // *Clinical endocrinology*. 1996. № 3 (44). p. 249–257.

49. Martín-Lacave I. et al.. Comparative immunohistochemical study of normal, hyperplastic and neoplastic C cells of the rat thyroid gland // *Cell and Tissue Research*. 2002. № 3 (309). p. 361–368.

50. Martinez S.R. et al.. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. // *Journal of surgical oncology*. 2010. № 2 (102). p. 175–8.

51. Meijer J.A.A. et al.. Radioactive iodine in the treatment of medullary thyroid carcinoma: a controlled multicenter study. // *European journal of endocrinology*. 2013. № 5 (168). p. 779–86.

52. Miyauchi A. et al.. Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. // *Annals of surgery*. 1984. № 4 (199). p. 461–6.

53. Miyauchi A. et al.. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. // *World journal of surgery*. 2002. № 8 (26). p. 1023–8.

54. Mlynec M.L., Richter H.J., Leder L.D. Mucin in carcinomas of the thyroid. // *Cancer*. 1985. № 11 (56). p. 2647–50.

55. Moura M.M. et al.. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. № 5 (96).

56. Nilsson M., Williams D. On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited // *European Thyroid Journal*. 2016. № 2 (5). p. 79–93.

57. Oh C.-M. et al.. Age-Period-Cohort Analysis of Thyroid Cancer Incidence in Korea. // *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2015. № 3 (47). p. 362–9.

58. Pacini F. et al.. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010. (21 Suppl 5). p. v214-9.

59. Randle R.W. et al.. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. // *Surgery*. 2016. p. 1–10.

60. Raue F., Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2 // *Familial Cancer*. 2010. № 3 (9). p. 449–457.

61. Raue F., Frank-Raue K. Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma. // Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer. 2015. (204). p. 207–25.

62. Roh J.-L., Kim D.H., Park C. II Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer. // Annals of surgical oncology. 2008. № 2 (15). p. 424–9.

63. Romei C. et al.. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012. № 5 (22). p. 476–81.

64. Rosai J. Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications. // Tumori. № 5 (89). p. 517–9.

65. Saller B. et al.. Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002. № 8 (110). p. 403–407.

66. Santarpia L. et al.. Four patients with cutaneous metastases from medullary thyroid cancer. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2008. № 8 (18). p. 901–5.

67. Scherübl H., Raue F., Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. Phase II study. // Journal of cancer research and clinical oncology. 1990. № 1 (116). p. 21–3.

68. Scheuba C. et al.. The value of intraoperative pentagastrin testing in medullary thyroid cancer. // Surgery. 2007. № 2 (141). p. 166-71–2.

69. Schilling T. et al.. Prognostic value of codon 918 (ATG--&gt;ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. // International journal of cancer. 2001. № 1 (95). p. 62–6.

70. Schlumberger M. et al.. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-



dacarbazine. The Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). // British journal of cancer. 1995. № 2 (71). p. 363–5.

71. Schmid K.W. Histopathology of C Cells and Medullary Thyroid Carcinoma. // Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer. 2015. (204). p. 41–60.

72. Schröder S. et al.. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. // Cancer. 1988. № 4 (61). p. 806–16.

73. Smets G. et al.. Metastasizing neuroendocrine carcinoma of the larynx with calcitonin and somatostatin secretion and CEA production, resembling medullary thyroid carcinoma // Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology. 1990. № 6 (416). p. 539–543.

74. Takeichi N. et al.. The significance of immunochemically staining calcitonin and CEA in fine-needle aspiration biopsy materials from medullary carcinoma of the thyroid. // The Japanese journal of surgery. 1989. № 6 (19). p. 674–8.

75. Terezakis S.A., Lee N.Y. The role of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid cancer. // Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2010. № 5 (8). p. 532–40; quiz 541.

76. Trimboli P. et al.. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? // Endocr J. 2012. № 6 (59). p. 503–508.

77. Trimboli P. et al.. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: A meta-analysis // Clinical Endocrinology. 2015. № 2 (82). p. 280–285.

78. Wells S.A. et al.. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. // Annals of surgery. 1978. № 3 (188). p. 377–83.

79. Wells S.A. et al.. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma // *Thyroid*. 2015. № 6 (25). p. 567–610.

80. Wells S.A., Santoro M. Update: the status of clinical trials with kinase inhibitors in thyroid cancer. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014. № 5 (99). p. 1543–55.

81. Wirth H.P. et al.. [Gastrointestinal hormone profile in medullary thyroid carcinoma]. // *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1994. № 21 (124). p. 906–11.

82. Woliński K., Rewaj-Łosyk M., Ruchała M. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas--a systematic review and meta-analysis. // *Endokrynologia Polska*. 2014. № 4 (65). p. 314–8.

83. Ye L., Santarpia L., Gagel R.F. The evolving field of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of endocrine tumors. // *Endocrine reviews*. 2010. № 4 (31). p. 578–99.

84. Бубнов А.Н. О европейском консенсусе по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия и реализация его рекомендаций в наших условиях // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2007. (3). С. 9–11.

85. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы 2015. С. 24–28

## Приложение

Приложение №1. Список публикаций по теме работы

**Arseny Semenov MD PhD, Viktor Makarin MD PhD, Prof. Aleksandr Bubnov MD PhD, Prof. Yuriy Fedotov MD PhD, Roman Chernikov MD PhD, Prof. Ilya Slepcev MD PhD, Igor Chinchuk MD PhD, Konstantin Novokshonov MD, Julia Karelina MD, Anna Uspenskaya MD, Nataly Timofeeva MD PhD, Sergey Vorobev MD PhD, Alexey Kulyash MD, Elisey Fedorov PhD, Dmitry Buzanakov** Single center study of prognostic factors in medullary thyroid cancer cohort // *Advancing the Future of Endocrine Surgery from East to West (15<sup>th</sup> Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons, April, 7 – 9, 2016. Seoul, Korea)*, p. 100-101.

**Arseny Semenov MD PhD, Viktor Makarin MD PhD, Prof. Aleksandr Bubnov MD PhD, Prof. Yuriy Fedotov MD PhD, Roman Chernikov MD PhD, Prof. Ilya Slepcev MD PhD, Igor Chinchuk MD PhD, Konstantin Novokshonov MD, Julia Karelina MD, Anna Uspenskaya MD, Nataly Timofeeva MD PhD, Sergey Vorobev MD PhD, Alexey Kulyash MD, Elisey Fedorov PhD, Yuriy Malyugov MD, Dmitry Buzanakov** Preoperative calcitonin level has less influence on prognosis than gender and perioperative US/FNAB // *Langenbeck's Archives of Surgery West (Joint Meeting of the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK) and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS), October, 4, 2016)* DOI 10.1007/s00423-016-1510-4.

**Д. М. Бузанаков, А. А. Семенов.** Количественная оценка предоперационных факторов риска агрессивного течения медуллярной карциномы щитовидной железы // *XX международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»*, 22 апреля 2017, Санкт-Петербург. С. 96 - 97