

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.441-055.5/7-08-037

М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич, П.О. Румянцев

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЛЕЧЕНИЕ, НАБЛЮДЕНИЕ, ПРОГНОЗ (часть II)*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 117036, г. Москва

При наследственном медуллярном раке щитовидной железы (МРЩЖ) рекомендуемый возраст операции у носителя мутации зависит от ее локализации в гене RET, которая предопределяет вероятный возраст манифестации опухоли и прогноз агрессивности ее клинического течения. Оптимальным лечением носителя RET-мутации общепризнана превентивная тиреоидэктомия в детском возрасте до возможного начала малигнизации. Единственным радикальным методом лечения МРЩЖ у операбельных пациентов является хирургический. Вне зависимости от этиологии (спорадический, наследственный) МРЩЖ склонен к ранней и обширной метастатической диссеминации. Минимальным объемом операции при медуллярной карциноме считается тотальная тиреоидэктомия, дополненная центральной лимфодиссекцией. При резектабельности опухолевого процесса и в отсутствие данных, указывающих на отдаленные метастазы, необходимо стремиться к предельной хирургической радикальности. После операции показано диспансерное наблюдение с периодической оценкой динамики уровней базального и стимулированного кальцитонина, а также раково-эмбрионального антигена. В неоперабельных случаях и при развитии отдаленных метастазов выбор методов лечения крайне ограничен. МРЩЖ не является радиочувствительной опухолью. Химиотерапия дала весьма ограниченную эффективность при высокой токсичности и поэтому не назначается. Удовлетворительный противоопухолевый эффект при умеренной токсичности продемонстрировали отдельные ингибиторы тирозинкиназ по результатам недавно проведенных рандомизированных клинических исследований.

К л ю ч е в ы е с л о в а: медуллярный рак щитовидной железы, RET, хирургическое лечение, кальцитонин, ингибиторы тирозинкиназ.

HEREDITARY MEDULLARY THYROID CANCER: TREATMENT, FOLLOW-UP, PROGNOSIS (PART II)

M. Yu. Yukina, E.A. Troshina, D.G. Beltsevich, P.O. Rumyantsev

Federal Endocrinological Research Center, 117036, Moscow, Russian Federation

In hereditary MTC recommended age surgery in carriers of the mutation depends on its localization in the gene RET, which determines the probable age of tumor onset, aggressiveness and prognosis of its clinical course. The optimal treatment of the carrier RET mutation is generally recognized preventive thyroidectomy in childhood before the possible onset of malignancy. The only radical treatment of MTC in operable patients is surgical. Regardless of the etiology (sporadic, familial) MTC is prone to early and extensive metastatic dissemination. The minimum volume of transactions in medullary carcinoma is total thyroidectomy, supplemented with central lymph node dissection. When tumor is operable and in the absence of data for distant metastases should seek to limit the surgical radicality. Clinical supervision with recurrent dynamics assessment of basal and stimulated calcitonin and carcinoembryonic antigen level after the surgery is indicated. In inoperable cases and after progression of distant metastases treatment options are extremely limited. MTC is a radiosensitive tumor. Chemotherapy has shown very limited effectiveness under high toxicity and therefore is not assigned. Satisfactory anti-tumor effect in moderate toxicity showed some tyrosine kinase inhibitors on the results of recent randomized clinical trials.

Key words: medullary thyroid cancer, RET, surgery, calcitonin, tyrosine kinase inhibitors.

Лечение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) нечувствителен к лучевой терапии, как и к стандартным химиотерапевтическим схемам [1]. Лучевая терапия в отдельных случаях может рассматриваться как паллиативное лечение МРЩЖ [2]. Хирургическое лечение остается единственным эффективным методом [3].

Учитывая, что МРЩЖ имеет высокий потенциал к диссеминации, раннее и адекватное степени распространенности опухоли хирургическое вмешательство — единственный потенциально радикальный метод лечения. Раньше диагностика МРЩЖ в семьях с наличием RET-мутации предпринималась только при клинической симптоматике. В результате МРЩЖ выявлялся

в третьем или четвертом десятилетии жизни, нередко на инкурабельной стадии и смертность составляла 15—20% [4]. Последние достижения молекулярной биологии пролили свет на механизмы онкогенеза и позволили типировать наследственные генетические нарушения, вызывающие МРЩЖ и МЭН (множественную эндокринную неоплазию) 2-го типа. Эти исследования предоставили возможность оптимизировать диагностические и терапевтические алгоритмы. Превентивная тиреоидэктомия оказалась наиболее эффективной в лечении наследственного МРЩЖ [5]. Превентивная тиреоидэктомия — это удаление щитовидной железы на доклинической стадии медуллярного рака (некоторыми специалистами все же допускаются узловые образования щитовидной железы до 5 мм) с доказанной RET-мутацией [6]. Введение практики превентивной тиреоидэктомии уменьшило смертность от наследственного МРЩЖ до 5% [7].

Превентивная тиреоидэктомия оправдана на доклинической стадии в целях предотвращения метаста-

Для корреспонденции: Юкина Марина Юрьевна — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отд-ния терапии; 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, e-mail: endo-yukina@yandex.ru

* Часть I — см. в №3, 2013, стр. 52—56.

Тактика ведения пациентов с наследственным МРЩЖ в соответствии с уровнем риска [23]

Уровень риска	Возраст проведения генетического исследования	Возраст проведения УЗИ шеи	Возраст исследования уровня сывороточного кальцитонина	Возраст выполнения профилактической тиреоидэктомии
D (83, 918)	Как можно раньше и в течение 1-го года жизни	Как можно раньше и в течение 1-го года жизни	В возрасте 6 мес, если хирургическое лечение не было выполнено	Как можно раньше и в течение 1-го года жизни
C (634)	< 3—5 лет	До 5 лет**	До 5 лет**	До 5 лет
B (609, 611, 618, 620, 630)	< 3—5 лет	> 3—5 лет	Обсуждается вопрос проведения хирургического лечения до 5 лет; возможно хирургическое вмешательство после 5 лет*	
A (768, 790, 791, 804, 891)	< 3—5 лет	> 3—5 лет	Возможно хирургическое вмешательство после 5 лет*	

Примечание. * — при условии, если уровень сывороточного кальцитонина (базального и стимулированного) в норме и отсутствуют патологические изменения по данным УЗИ шеи (обследование проводится ежегодно). Также учитывается степень агрессивности МРЩЖ у родственников и их пожелания; ** — коррекция авторов данной статьи (в оригинале > 3—5 лет).

зирования, так как метастатическая диссеминация значительно ухудшает прогноз. Чем раньше выполняется превентивная тиреоидэктомия, тем меньше риск метастатического поражения лимфатических узлов, что позволяет избежать дополнительной центральной лимфодиссекции, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза [8] и пареза голосовых связок [9]. СМРЩЖ (семейная форма МРЩЖ) — первое заболевание в онкологии, при котором однозначно рекомендуется полное удаление органа до развития злокачественной опухоли, основываясь на преодолительных результатах генетического исследования [4]. Риск послеоперационных осложнений обычно очень мал, а функция органа может быть полностью компенсирована назначением левотироксина, дальнейшее ведение таких пациентов (уровень кальцитонина, РЭА и тиреотропного гормона) также не вызывает никаких сложностей [10].

Послеоперационные осложнения регистрируются достаточно редко: гипопаратиреоз встречается в 1—7% случаев, а повреждение возвратного гортанного нерва — в 1% случаев [7]. В то время как сохранение ткани околощитовидной железы *in situ* в большинстве случаев возможно, долгосрочный успех также был продемонстрирован и при аутоперитрансплантации околощитовидной железы в плечелучевую или в грудино-ключично-сосцевидную мышцу [11]. Риск осложнений после тиреоидэктомии значительно меньше, если операция выполняется хирургами с большим опытом в проведении подобного вмешательства [12]. Некоторыми специалистами рекомендуется отсрочка тиреоидэктомии на более поздний детский возраст ввиду технических трудностей при хирургическом вмешательстве у совсем маленьких пациентов. В раннем детском возрасте лечение ятрогенного гипопаратиреоза представляет собой более трудную задачу, так как операции на щитовидной и паращитовидных железах у детей сопряжены с более высокой частотой осложнений, чем у взрослых [10]. Однако опытные хирурги отмечают сравнительно небольшое преимущество в отсрочке тиреоидэктомии до 3—5-летнего возраста, а риск, связанный с отсроченной тиреоидэктомией по онкологическому фактору, выше риска осложненного течения превентивной тиреоидэктомии [6].

Метастазирование в лимфатические узлы при МРЩЖ происходит часто и может наблюдаться даже при микроскопическом МРЩЖ и СКГ (С-клеточная гиперплазия)[13]. К сожалению, метастазирование МРЩЖ не удается предотвратить у всех пациентов с

МЭН 2В типа, несмотря на превентивную тиреоидэктомию после рождения [14]. Метастазы в лимфатические узлы при опухоли менее 1 см встречаются до 20% случаев [15]. Таким образом, при определяемой на УЗИ опухоли дополнительно к тиреоидэктомии имеет смысл выполнять центральную лимфодиссекцию шеи (уровень VI), так как при повторном вмешательстве риск интраоперационных осложнений значительно увеличивается [16]. В подобных ситуациях после выполнения тиреоидэктомии без центральной лимфодиссекции, рецидив заболевания наблюдается в 33% случаев [17].

Боковую лимфодиссекцию шеи (уровень II—V) выполняют пациентам с предположительным (по данным УЗИ) метастазированием в регионарные лимфатические узлы боковой клетчатки шеи. Роль боковой лимфодиссекции шеи с профилактической целью при наличии метастазов только в лимфатических узлах паратрахеальной клетчатки, а также при обширном местном распространении процесса и отдаленных метастазах остается спорной [18]. Как уже упоминалось выше, возраст клинической манифестации и агрессивность течения СМРЩЖ зависят от локализации мутантного кодона в *RET*. Таким образом, генетический анализ позволяет стратифицировать мутации *RET* по прогнозу агрессивности клинического течения, что позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов [6] (см. таблицу). К сожалению, все еще встречается задержка между датой постановки диагноза и временем проведения тиреоидэктомии [19]. Главным образом, это связано с тем, что родители ребенка долго не могут принять и понять необходимость полного удаления щитовидной железы у их "очевидно здорового" ребенка. Религиозные представления также могут повлиять на принятие решения о профилактической операции [20].

Наблюдение

После оперативного лечения показано последующее наблюдение в целях наиболее раннего выявления рецидива. Рецидив значительно более вероятен у пациентов, у которых МРЩЖ диагностирован на клинической стадии заболевания [21]. При МРЩЖ уровень опухолевых маркеров (кальцитонин и РЭА) исследуют через 2—3 месяца после операции. Если базальный и/или стимулированный уровень кальцитонина крови высок, необходимо обследование на наличие метастазов (местных и/или отдаленных) [22].

Методы лучевой диагностики не обладают высокой чувствительностью в обнаружении раннего реци-

дива или метастазов МРЩЖ [23]. УЗИ шеи является наиболее чувствительным методом диагностики метастатического процесса на шее. А. Giraudet и соавт. [24] по результатам своего исследования сообщили, что наибольшей чувствительностью в выявлении метастазов на шее обладает УЗИ, дополненное КТ с контрастированием.

При выявлении местного и/или регионарного рецидива (на шее и/или в верхнем средостении) при условии его резектабельности в отсутствие данных об отдаленных метастазах показано повторное хирургическое вмешательство [20].

Отдаленные метастазы в большинстве случаев поражают лёгкие, печень и кости [25]. Метастазы в печень часто имеют сходство с печеночными гемангиомами с кальцификацией [26]. Метастатическое поражение головного мозга и кожных покровов встречается реже и ассоциировано с крайне низкой выживаемостью [27]. При предоперационном уровне кальцитонина менее 250 пг/мл визуализация отдаленных метастазов маловероятна [28]. А. Machens и соавт. [29] показали, что определение отдаленных метастазов возможно в случае предоперационного уровня базального кальцитонина от 400 пг/мл и размере первичной опухоли от 1,2 см. При первичном хирургическом лечении риск выявления отдаленных метастазов выше 50% при уровне базального кальцитонина от 15 000 пг/мл и размере опухоли от 5 см. При предоперационном уровне базального кальцитонина более 100 000 пг/мл и размере первичной опухоли более 6 см отдаленные метастазы имеются практически в 100% случаев. Суммарный риск возникновения отдаленных метастазов одинаков при спорадической и наследственной формах МРЩЖ.

КТ является наиболее чувствительным методом выявления метастатического поражения легких и лимфатических узлов средостения. Для определения метастазов в печени наиболее чувствительным методом считается МРТ с контрастированием. Аксиальное МРТ-исследование и сканиграфия костей являются взаимодополняющими исследованиями и наиболее чувствительны для определения метастазов костей [24]. А. Oudoux и соавт. [30] обнаружили, что КТ является более чувствительным методом, чем ПЭТ с 18-ФДГ (фтордезоксиглюкоза), для исследования печени и легких, а МРТ позвоночника и таза более чувствительна, чем ПЭТ с 18-ФДГ, для выявления метастазов костей и костного мозга. Тем не менее ПЭТ с 18-ФДГ в данной серии методов является более чувствительной для выявления очагов заболевания в области шеи и средостения. М. Luster и соавт. [31] доказали, что чувствительность определения метастазов МРЩЖ методом ПЭТ/КТ с 18-ДОФА (дигидроксифенилаланин) у пациентов с базальным уровнем кальцитонина более 150 пг/мл составляет 100%. Таким образом, углубленное обследование всех пациентов с помощью визуализирующих методов в предоперационном периоде нецелесообразно. Для комплексного обследования отбираются те пациенты, у которых в послеоперационном периоде сохраняются биохимические маркеры заболевания [6].

Длительное наблюдение пациентов с МРЩЖ, у которых достигнута полная биохимическая ремиссия заболевания, должно включать в себя ежегодное измерение базального уровня сывороточного кальцитонина. Тест со стимуляцией кальцитонина для рутинного наблюдения не рекомендуется, так как при изолированном повышении уровня стимулированного кальцитонина объем персистенции заболевания настолько невелик, что вред

ли может быть обнаружен методами топической диагностики [6]. Наблюдая за пациентами после оперативного лечения, определяют уровень базального кальцитонина (вначале каждые 6 мес) для назначения времени удвоения содержания гормона (дополнительно исследуют уровень РЭА). Время удвоения кальцитонина, т. е. период времени, за который уровень послеоперационного кальцитонина повышается в 2 раза, — самый надежный и независимый прогностический показатель [32].

Динамическое наблюдение должно осуществляться пожизненно, так как нет единой точки зрения относительно того, сколько лет пациент должен находиться под наблюдением [33, 34].

Таргетная терапия

Опухоли, ассоциированные с RET-мутациями — это идеальная мишень для таргетной противоопухолевой терапии, обладающей высоким терапевтическим потенциалом и низкой токсичностью по сравнению с традиционной цитотоксической химиотерапией у пациентов с метастазами МРЩЖ. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) — это молекулярные соединения, которые ингибируют тирозинкиназ-зависимый онкогенез.

Один из первых таких препаратов, направленный на онкогенные тирозинкиназы (BCR-ABL, KIT и др.), — иматиниб, который впоследствии доказал свою эффективность только в отношении лечения хронического миелолейкоза и стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта [35].

Различные ИТК: ингибиторы пиразолпиридина, производные индолокарбазола, производные 2-индолинона и анилиноквиназолин — доказали свою противоопухолевую эффективность в преclinical исследованиях. Среди этих препаратов больше всего исследований проведено с вандетанибом — пероральным ИТК, который влияет на VEGF-зависимый ангиогенез опухоли (Vascular Endothelial Growth Factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста), EGFR-рецептор эндотелиального фактора роста (Endothelial Growth Factor Receptor) — и RET-зависимую пролиферацию опухолевой клетки [36]. Как и другие ИТК, вандетаниб блокирует автофосфорилирование и сигнальную трансдукцию. В группе пациентов, получавших вандетаниб, минимальная продолжительность периода без прогрессирования заболевания составила 22,6 мес, а в группе пациентов, принимавших плацебо, — 16,4 мес (относительный риск 0,35; 95% доверительный интервал 0,24—0,53; $p < 0,001$). В 2011 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение вандетаниба с целью лечения распространенного МРЩЖ. Способность вандетаниба ингибировать RET в относительно низких концентрациях выгодно отличает его от других ИТК. В ходе исследования было доказано, что вандетаниб оказывает влияние на электрическую активность сердца, что в редких случаях может являться причиной развития аритмий и представлять угрозу для жизни больного [37]. Другой препарат, кабозантиниб, — низкомолекулярный мультикиназный ингибитор RET, MET и VEGFR2 для лечения метастатического МРЩЖ. Препарат одобрен FDA в 2012 г. К серьезным редким побочным эффектам кабозантиниб относят перфорации и фистулы в толстой кишке, а также случаи летальных геморагий [38].

Другие онкогенетические киназы, участвующие в развитии рака щитовидной железы, также являются мишенями для молекулярного воздействия. BRAF-киназа (B-тип RAF-киназы) является серин/треонинки-

назой, которая входит в MAP(mitogen-activated protein, митозоактивирующий протеин)-киназный сигнальный путь. BRAF-активирующие мутации, включающие мутации онкогена, были найдены в 29—83% случаев рака щитовидной железы. Сорафениб включается в домен Raf-киназы, вызывая инактивацию [39]. Сорафениб использовался у больных с метастазами папиллярного, фолликулярного и медулярного рака щитовидной железы. Предклинические исследования сорафениба показывают, что он ингибирует фосфорилирование RET и таким образом может также быть полезен у больных МРЩЖ с мутацией *RET* в кодоне 804, которые обычно устойчивы к вандетанибу и другим молекулярным методам терапии [40]. Исследование сорафениба у больных с метастатическим МРЩЖ продолжается [41]. Завершено клиническое исследование 2-й фазы, доказавшее его терапевтическую эффективность при йодрефрактерных случаях дифференцированного рака щитовидной железы [42].

Сунитиниб — другой ИТК с умеренной специфичностью для RET, который в настоящее время исследуется у больных раком щитовидной железы, включая пациентов с МРЩЖ [43].

Предклинические исследования также показали эффективное использование комбинации ИТК с цитотоксическими препаратами, которая ускоряет апоптоз (например, иринотекан) [44].

Есть вероятность лекарственной резистентности к ИТК при лечении МРЩЖ, так как это уже имело место при лечении других видов рака (например, при лечении хронического миелолейкоза) [45].

Другим рациональным подходом к терапии МРЩЖ является использование ингибитора протеасомы Р13К/АКТ/NF-κB, активирующего *RET* и увеличивающего цикл клетки. Ингибитор протеасомы бортезомид показал эффективность (*in vitro*) в гибели клетки МРЩЖ при его применении в низких концентрациях [46].

Продолжаются предклинические испытания аптамеров (высокоизбирательные лиганды олигонуклеотида), которые разрывают димеризацию рецептора *RET* [47].

Молекулярная мимикрия и доминирующие негативные RET-мутанты — еще два возможных дополнительных метода воздействия на *RET*-протоонкоген. Модель молекулярной мимикрии *in vitro* четко показала ингибирование активного *RET*. Доминирующие негативные RET-мутанты — это мутировавшие белки, которые могут димеризоваться с онкогенными молекулами *RET* и приводить к задержанию белкового комплекса в эндоплазматическом ретикулуме (блокируя трансдукцию) и к усиленному апоптозу [48].

Еще одно перспективное направление терапии — использование моноклональных антител, направленных против *RET*. Так, использование моноклональных антител (трастузумаб) при раке молочной железы, направленных против белка HER2/neu, имело значительный успех [49]. В настоящее время есть сообщения о еще нескольких RET-антителах, которые в клинической практике пока не использовались [50].

В настоящее время оценивается применение при метастазах МРЩЖ терапии радионуклидами ^{90}Y и ^{177}Lu , основанной на целевой доставке радиофармпрепарата к соматостатиновым рецепторам опухоли (если накопление в опухолевых очагах предварительно выявлено при сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов с ^{111}In -Октреоскан). F. Iten и соавт. [51] изучили ответ на [^{90}Y trium-DOTA]-ТОС у больных с нарастающим уровнем кальцитонина. У 29% боль-

ных после терапии уровень кальцитонина снизился.

Радиоиммунотерапия с биспецифическими моноклональными антителами (BsMAb) и гаптеном, маркированным ^{131}I , проведена пациентам с быстро прогрессирующим МРЩЖ (с коротким временем удвоения уровня кальцитонина крови). Одновременно сравнивали общую выживаемость с нелечеными пациентами, имевшими сопоставимые прогностические факторы. Общая выживаемость была значительно дольше у пациентов, получивших данное лечение, чем у нелеченых пациентов (средняя общая выживаемость 110 мес против 61 мес соответственно; $p < 0,03$). У 47% пролеченных пациентов зафиксировано 100% увеличение времени удвоения уровня кальцитонина. 10-Летняя выживаемость у получавших лечение при костных метастазах составила 83% против 14% ($p < 0,023$) [31].

По мнению R. Kloos и соавт. [6], лечение с ^{131}I -MIBG при МРЩЖ считается неэффективным, хотя в некоторых статьях ранее сообщалось о частичном опухолевом ответе, улучшении качества жизни и выживаемости [52].

Прогноз

Важными прогностическими факторами, определяющими неблагоприятный исход, являются: пожилой возраст на момент постановки диагноза, размер первичной опухоли, поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы [53].

Пятилетняя выживаемость у пациентов с метастазами составляет 78—80%, а 10-летняя — 64—70% [34]. Выживаемость пациентов с МРЩЖ ниже, чем при папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы, при которых 5-летняя выживаемость 90 и 94% соответственно [54].

Выживаемость также зависит от распространения опухоли: 10-летняя выживаемость у 95% пациентов с отсутствием выхода опухоли за пределы щитовидной железы и у 40% пациентов с отдаленными метастазами [55].

Для пациентов с RET-мутацией и в возрасте проведенной профилактической тотальной тиреоидэктомией 10-летняя выживаемость близка к 100% [8]. G. Szinnai и соавт. [19] провели исследование между пациентами, которые переносили превентивную тиреоидэктомию в возрасте от 1 до 5 лет и пациентами с тиреоидэктомией по клиническим показаниям в возрасте от 6 до 20 лет. Все дети с профилактической тиреоидэктомией были вылечены (наблюдение в среднем 3 года, максимум 9 лет), а 55% пациентов из другой группы имели либо персистенцию заболевания, либо рецидив через 10 лет после лечения. M. Skinner и соавт. [8] в своей работе продемонстрировали отдаленный результат тиреоидэктомии у 50 детей (средний возраст 10 лет) с синдромом МЭН 2А-типа: СКГ или МРЩЖ были найдены у 94% пациентов, а метастазы в центральные лимфатические узлы шеи присутствовали у 6%. Через 5 лет наблюдения 88% пациентов оставались практически здоровыми, что определено отсутствием повышения уровня кальцитонина после стимуляционного теста.

Цели и задачи будущих исследований

Целью будущих исследований МРЩЖ является уточнение оптимальных сроков проведения профилактической тиреоидэктомии у пациентов с МЭН 2-го типа, определение групп пациентов, у которых хирургическое лечение может быть обоснованно отложено.

Следует установить диапазон нормальных значений кальцитонина для каждого диагностического набора для детей, особенно 1-го года жизни.

Необходимо улучшить интерпретацию УЗИ-картины шеи у маленьких детей для дифференциальной диагностики метастазов в лимфатические узлы.

Доказано, что большая часть детей с МЭН 2В-типа не получает адекватного лечения МРЩЖ из-за поздно проведенной тиреоидэктомии, следовательно, необходимо разработать эффективные методы лечения помимо хирургического.

При постановке диагноза МРЩЖ остается не совсем ясным оптимальный объем предоперационного обследования на наличие отдаленных метастазов. Надо ли всех пациентов с доказанным наличием метастазов обследовать перед оперативным лечением или имеет смысл минимизировать обследование с дальнейшей оценкой по уровню кальцитонина. Если показано предоперационное обследование, должно ли оно базироваться на степени распространения патологического процесса в области шеи или на уровне кальцитонина, или на обоих этих показателях [6]?

В настоящее время ведутся научные исследования, уточняющие фенотипические проявления злокачественной опухоли (особенно возрастную пенетрантность признаков), ассоциированных со специфической миссенс-мутацией и генетическим полиморфизмом в *RET*, что позволит индивидуализировать наблюдение и лечение, оптимизировать сроки превентивной тиреоидэктомии.

Проводятся исследования, изучающие сигнальные пути *RET*, в целях разработки новых методов лечения [56]. Идентифицируется потенциальная роль *RET*-мутации и ее сигнальных каскадов на уровне гена и мРНК, проясняются механизмы тканевой избирательности опухолевого поражения с целью улучшения прогнозирования и лечения МЭН 2-го типа и СМРЩЖ [6].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Quayle F.J., Moley J.F.* Medullary thyroid carcinoma, including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J. Surg. Oncol.* 2005; 89 (3): 122-9.
2. *Brierley J., Tsang R., Simpson W.J., Gospodarowicz M., Sutcliffe S., Panzarella T.* Medullary thyroid cancer, analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid.* 1996; 6 (4): 305-10.
3. *Lodish M., Stratakis C.* *RET* oncogene in MEN2, MEN2B, MTC, and other forms of thyroid cancer: molecular genetics and therapeutic advances. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2008; 8(4): 625-32.
4. *Wells S.A. Jr., Baylin S.B., Leight G.S., Dale J.K., Dilley W.G., Farndon J.R.* The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 1982; 195: 595-9.
5. *You Y.N., Lakhani V., Wells S.A. Jr.* New directions in the treatment of thyroid cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 205 (4): 45-8.
6. *Kloos R.T.* et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009; 19(6): 565-612.
7. *Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A.* et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (12): 5658-71.
8. *Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G., Owzar K., DeBenedetti M.K., Wells S.A. Jr.* Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (11): 1105-13.
9. *Sosa J.A., Tuggle C.T., Wang T.S., Thomas D.C., Boudourakis L., Rivkees S.* et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J. Clin. Endocrinol.* 2008; 93: 3058-65.
10. *Gosnell J.E., Sywak M.S., Sidhu S.B., Gough I.R., Learoyd D.L., Robinson B.G.* et al. New era: prophylactic surgery for patients with multiple endocrine neoplasia-2a. *Anz. J. Surg.* 2006; 76(7): 586-90.
11. *Olson J.A., DeBenedetti M.K., Baumann D.S., Wells S.A. Jr.* Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg.* 1996; 223(5): 472-8; discuss. 478-80.
12. *Sosa J.A., Bowman H.M., Tielsch J.M., Powe N.R., Gordon T.A., Udelsman R.* The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann. Surg.* 1998; 228(3): 320-30.
13. *Ukkat J., Lorenz K., Hinze R., Thomusch O., Dralle H.* Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex *RET* germline carriers. *World J. Surg.* 2001; 25 (6): 713-7.
14. *Unruh A., Fitze G., Janig U., Bielack S., Lochbuhler H., Coerd W.* Medullary thyroid carcinoma in a 2-month-old male with multiple endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a case report. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42: 1623-6.
15. *Dralle H., Scheumann G.F., Proye C., Bacourt F., Frilling A., Limbert F.* et al. The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study. *J. Intern. Med.* 1995; 238 (4): 357-61.
16. *Iler M.A., King D.R., Ginn-Pease M.E., O'Dorisio T.M., Sotos J.F.* Multiple endocrine neoplasia type 2A: a 25-year review. *J. Pediatr. Surg.* 1999; 34 (1): 92-6.
17. *Ellenhorn J.D., Shah J.P., Brennan M.F.* Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery.* 1993; 114: 1078-82.
18. *Decker R.A.* Long-term follow-up of a large North American kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery.* 1992; 112: 1066-72.
19. *Szinnaï G., Meier C., Komminoth P., Zumsteg U.W.* Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics.* 2003; 111: E132-9.
20. *Sakorafas G.* et al. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy. *Endoc. Relat. Cancer.* 2008; 15 (4): 871-84.
21. *Shaha A.R., Cohen T., Ghossein R., Tuttle R.M.* Late-onset medullary carcinoma of the thyroid: need for genetic testing and prophylactic thyroidectomy in adult family members. *Laryngoscope.* 2006; 116: 1704-7.
22. *Skinner M.A.* Management of hereditary thyroid cancer in children. *Surg. Oncol.* 2003; 12: 101-4.
23. *Jemal A., Murray T., Ward E.* et al. Cancer statistics, 2005. *CA. Cancer. J. Clin.* 2005; 55(1): 10-30.
24. *Giraudet A.L., Vanel D., Leboulleux S., Auperin A., Dromain C., Chami L.* et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J. Clin. Endocrinol.* 2007; 92: 4185-90.
25. *Mirallie E., Vuillez J.P., Bardet S., Frampas E., Dupas B., Ferrer L.* et al. High frequency of bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol.* 2005; 90: 779-8.
26. *Leclere J., Sidibe' S., Lassau N., Gardet P., Caillou B., Schlumberger M.* et al. Ultrasonographic aspects of hepatic metastases of thyroid medullary cancers. *J. Radiologie.* 1996; 77: 99-103.
27. *Santarapia L., El-Naggar A.K., Sherman S.I., Hymes S.R., Gagel R.F., Shaw S.* et al. Four patients with cutaneous metastases from medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2008; 18: 901-5.
28. *Yen T.W., Shapiro S.E., Gagel R.F., Sherman S.I., Lee J.E., Evans D.B.* Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery.* 2003; 134: 890-9.
29. *Machens A., Schneyer U., Holzhausen H.J., Dralle H.* Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J. Clin. Endocrinol.* 2005; 90: 2029-34.
30. *Oudoux A., Salaun P.Y., Bournaud C., Champion L., Ansquer C.,*

- Rousseau C., et al. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with f-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J. Clin. Endocrinol.* 2007; 92: 4590–97.
31. Luster M., Karges W., Zeich K., Pauls S., Verburg F.A., Dralle H. et al. Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010; 20 (5): 527–33.
 32. Shabina R. Ball incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic Strategies and treatment. *J. Clin. Endocrinol.* 2011; 96: 1237–45.
 33. Scopsi L., Sampietro G., Boracchi P., Del Bo R., Gullo M., Placucci M. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. A retrospective study of 109 consecutive patients. *Cancer.* 1996; 78: 2173–83.
 34. Modigliani E., Cohen R., Campos J.M. et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma, results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1998; 48 (3): 265–73.
 35. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of CML. *Nature Rev. Cancer.* 2005; 5 (3): 172–83.
 36. Herbst R.S., Heymach J.V., O'Reilly M.S., Onn A., Ryan A.J. Vandetanib (ZD6474), an orally available receptor tyrosine kinase inhibitor that selectively targets pathways critical for tumor growth and angiogenesis. *Expert. Opin. Invest. Drugs.* 2007; 16 (2): 239–49.
 37. Martin P., Oliver S., Kennedy S.J., Partridge E., Hutchison M., Clarke D. et al. Pharmacokinetics of Vandetanib: Three Phase I Studies in Healthy Subjects. *Clin. Ther.* 2012; 34 (1): 221–37.
 38. Traynor K. Cabozantinib approved for advanced medullary thyroid cancer. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 2013; 70 (2): 88.
 39. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12 (2): 245–62.
 40. Carlomagno F., Anaganti S., Guida T. et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J. Natl Cancer Inst.* 2006; 98(5): 326–34.
 41. Kober F., Hermann M., Handler A., Krotia G. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (18S): Abstr. 14065.
 42. Schneider T.C., Abdulrahman R.M., Corssmit E.P., Morreau H., Smit J.W., Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167 (5): 643–50.
 43. Chow L.Q., Eckhardt S.G. Sunitinib, from rational design to clinical efficacy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (7): 884–96.
 44. Strock C.J., Park J.I., Rosen D.M. et al. Activity of irinotecan and the tyrosine kinase inhibitor CEP-751 in medullary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol.* 2006; 91 (1): 79–84.
 45. Mauro M.J. Defining and managing imatinib resistance. *Hematology (ASH Education Program Book)*. 2006; 219–25.
 46. Mitsiades C.S., McMillin D., Kotoula V. et al. Antitumor effects of the proteasome inhibitor bortezomib in medullary and anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro. *J. Clin. Endocrinol.* 2006; 91 (10): 4013–21.
 47. Cerchia L., Duconge F., Pestourie C. et al. Neutralizing aptamers from whole-cell SELEX inhibit the RET receptor tyrosine kinase. *PLoS Biol.* 2005; 3 (4): e123.
 48. Cerchia L., Libri D., Carlomagno M.S., De F.V. The soluble ectodomain of RetC634Y inhibits both the wild-type and the constitutively active Ret. *Biochem. J.* 2003; 372 (Pt 3): 897–903.
 49. Plosker G.L., Keam S.J. Trastuzumab, a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer. *Drugs.* 2006; 66 (4): 449–475.
 50. Salvatore G., Nagata S., Billaud M., Santoro M., Vecchio G., Pastan I. Generation and characterization of novel monoclonal antibodies to the Ret receptor tyrosine kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 294 (4): 813–17.
 51. Iten F., Muller B., Schindler C., Rochlitz C., Oertli D., Macke H.R. et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 6696–702.
 52. Gao Z.R., An R., Zhang Y.X., Biersack H.J. Targeted radionuclide therapy for patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. *Chin. J. Oncol.* 2006; 28: 621–24.
 53. Cupisti K., Wolf A., Raffel A., Schott M., Miersch D., Yang Q. et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. *Ann. Surg.* 2007; 246: 815–21.
 54. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer.* 1998; 83 (12): 2638–48.
 55. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma, demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006; 107 (9): 2134–42.
 56. Ruiz-Llorente S., Montero-Conde C., Milne R.L., Moya C.M., Cebrian A., Leton R. et al. Association study of 69 genes in the Ret pathway identifies low-penetrance loci in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2007; 67: 9561–9567.

Поступила 03.04.13