

## Медулярний рак щитоподібної залози



**В.Г. Мішалов, А.В. Дінець**

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

Здійснений аналіз літературних джерел свідчить про важливість використання секвенсінгу протоонкогена *RET* з метою ранньої діагностики медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЗ), проведення оперативного лікування та покращення виживання. Тривають дослідження інших молекулярно-генетичних та епігенетичних аномалій при МРЩЗ, зокрема мікро-РНК, що дасть змогу визначити інші механізми розвитку карциноми та ідентифікувати нові мішені для хіміотерапевтичних агентів. Кальцитонін — високочутливий та специфічний біомаркер МРЩЗ. Хірургічне видалення пухлини — основний та найефективніший метод лікування за умови локалізованого в щитоподібній залозі або місцево розповсюдженого МРЩЗ. Хіміотерапію проводять блокаторами тирозинкінази при віддалених метастазах або неоперабельному МРЩЗ.

*Ключові слова:* медулярний рак щитоподібної залози, множинна ендокринна неоплазія 2 типу, протоонкоген *RET*.

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) — це злоякісна пухлина, що походить із парафолікулярних клітин (С-клітин) щитоподібної залози (ЩЗ), котрі продукують гормон кальцитонін (Кт) [5, 12, 23, 31]. МРЩЗ становить 5—10 % серед усіх злоякісних новоутворень ЩЗ, тобто посідає третю сходинку після папілярної та фолікулярної карцином ЩЗ [6, 12]. МРЩЗ виникає спорадично у 70—80 % пацієнтів. В інших випадках МРЩЗ — це спадкове захворювання, котре класифікують як фамільний МРЩЗ (ФМРЩЗ) або як одну зі складових синдромів множинної ендокринної неоплазії (МЕН): МЕН2А та МЕН2Б [6, 23, 24]. Серед синдромів МЕН превалює МЕН2А, до складу якої входять МРЩЗ, феохромоцитома та аденома парашитоподібної залози і яка асоціюється з такими неендокринними розладами, як хвороба Гіршпрунга та ліхеноїдний амілоїдоз шкіри. МЕН2А діагностують у 75—80 % випадків серед усіх спадкових синдромів, пов'язаних із МРЩЗ. Для МЕН2Б характерні наявність МРЩЗ та феохромоцитом. Він асоційований із такими неендокринними розладами, як слизова неврома, генералізований гангліонейроматоз та марфаноїдний габітус. МРЩЗ у складі синдрому МЕН2Б діагностують у 4—5 % випадків. ФМРЩЗ становить приблизно 15 %

Стаття надійшла до редакції 6 жовтня 2014 р.

**Мішалов Володимир Григорович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри хірургії № 4  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (044) 255-15-60

випадків серед спадкових МРЩЗ, його визначають у пацієнтів завдяки консенсусу [9] або за такими критеріями: гермінальні мутації в гені *RET* (від 2 до 10 мутацій) у членів родини у 2-х поколіннях, відсутність феохромоцитом або гіперпаратиреоїдизму, наявність хворих на МРЩЗ без супутньої феохромоцитом або гіперпаратиреоїдизму в одному поколінні невеликої родини [43].

МРЩЗ — щільне вузлове утворення ЩЗ, що асоціюється зі збільшеними лімфатичними вузлами шиї в 45—75 % випадків унаслідок локорегіонарного метастазування [2—4, 16, 30, 39]. Крім того, для спорадичного МРЩЗ у більшості випадків характерні наявність одного фокусу пухлини та відсутність С-клітинної гіперплазії (СКГ) на відміну від спадкових форм, де спостерігають ці патогістологічні ознаки. Подібно до папілярного раку ЩЗ, МРЩЗ класифікують як мікрокарциному, якщо найбільший діаметр МРЩЗ становить 1 см або менше та може виявлятися на тлі іншої тиреоїдної патології [1, 8, 45]. Діагноз МРЩЗ визначають на доопераційному етапі за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), а також визначення рівня Кт та раково-ембріонального антигену (РЕА) в плазмі крові, що рекомендують консенсуси Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) та Американської тиреоїдної асоціації (АТА) [13, 22, 39]. Додаткова верифікація результатів ТАПБ може передбачати імуногістохімічне дослідження експресії хромограніну А та Кт на цитологічних зразках [6]. Важливий інструмент під час діагностики МРЩЗ — це секвенсування гена *RET* з метою визначення мутацій [13]. Крім того, визначення інших молекулярних та генетичних аномалій у МРЩЗ — важливий елемент таргетної ад'ювантної терапії. МРЩЗ характеризують несприятливим прогнозом внаслідок агресивного біологічного курсу, часто асоціюють із локорегіонарними метастазами в лімфатичних вузлах (л/в) та віддаленими метастазами [4]. Внаслідок цього показник виживання пацієнтів із МРЩЗ знижений та за 5-річчя сягає 75 % випадків [12].

Ця стаття становить собою огляд літератури вітчизняних та зарубіжних авторів, в якому проаналізовано молекулярні, генетичні та клінічні особливості МРЩЗ.

## Об'єкти дослідження

Ми використали електронну базу даних медичних публікацій PubMed, пошук абстрактів у якій проводився за такими ключовими фразами: *medullary thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma and diagnosis, medullary thyroid carcinoma and management, medullary thyroid carcinoma and treatment, medullary thyroid carcinoma and prognosis, medullary thyroid microcarcinoma, incidental medullary thyroid carcinoma*; застосували систему Google Scholar для пошуку публікацій за ключовими фразами: *медулярна карцинома щитоподіб-*

*ної залози, медулярний рак щитоподібної залози*. За результатами цього пошуку відібрали найвагоміші публікації, що відповідають сучасним науково-практичним стандартам.

## Молекулярно-генетичні та епігенетичні аномалії МРЩЗ

МРЩЗ характеризується різноманітними молекулярно-генетичними аномаліями, серед яких основну роль у злоякісній трансформації С-клітин відіграють мутації в гені *RET*. Протоонкоген *RET* розташований на 10 хромосомі, складається з 21 екзона та кодує трансмембранний рецептор родини протеїнів тирозинкінази, що беруть участь у регуляції диференціації, проліферації та апоптозу клітин. Фамільна форма МРЩЗ характеризується наявністю гермінальних мутацій (25—35 % випадків), тоді як соматичні мутації визначають переважно при спорадичному МРЩЗ до 75 % випадків [25, 30]. Крім того, простежують генотипово-фенотипову кореляцію між певним типом мутації в гені *RET* та типом спадкового МРЩЗ (таблиця). Наприклад, мутацію в кодоні 606 асоціюють з наявністю лише МРЩЗ при МЕН2А, при цьому інші складові синдрому (феохромоцитому та аденому паращитоподібної залози) діагностують переважно за умови враження мутацією кодонів 609, 611, 618. Проте наявність мутацій у цих кодонах асоціюють також із хворобою Гіршпрунга, котру виявляють разом із МЕН2А та ФМРЩЗ у 5—10 % випадків. Клінічний курс МРЩЗ також корелює з певним типом мутацій: відносно сприятливий перебіг карциноми спостерігають при мутації в кодоні 606, а агресивну біологічну поведінку та несприятливий прогноз — при мутації в кодоні 918, яку діагностують у пацієнтів із синдромом МЕН2Б. При спорадичному МРЩЗ мутації в *RET* визначають у переважній більшості пацієнтів та корелюють із клінічним курсом карциноми залежно від ураженого кодону [9].

Серед інших молекулярно-генетичних аномалій при МРЩЗ визначають мутації гена, котрий кодує рецептор епідермального фактора росту (EGFR) та бере участь у регуляції тирозинкіназних сигнальних шляхів. Також може бути посилена експресія рецепторів васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGFR), котрий вважають одним з основних медіаторів ангіогенезу та метастазування МРЩЗ [27].

Також певну роль у канцерогенезі МРЩЗ відіграє теломера. Один із регуляторів теломери — теломераза, підвищену активність якої продемонстровано на різних типах карцином унаслідок мутації в промоторній частині гена, котрий кодує теломеру (TERT) [42]. Проте в дослідженні T. Liu та співавт. при МРЩЗ мутації в TERT не було виявлено, що передбачає наявність іншого механізму, за яким відбувається активація теломер [23]. Один із таких можливих механізмів — альтернативне подовження теломер [7], експериментально доведене

■ Та б л и ц я  
Аналіз мутацій гена *RET* та асоційованих із ними хвороб, оцінка ризику згідно з методичними вказівками АТА (2009 р.)

Екзон	Кодон	Асоційована з мутацією хвороба			Ризик за АТА
		МЕН2А	МЕН2Б	ФМРЦ	
5	321	+			A
8	515	+			A
	531	+			A
	532			+	A
	533	+		+	A
10	600	+		+	A
	603	+		+	A
	606			+	A
	609	+		+	B
	611	+		+	B
	618	+		+	B
	620	+		+	B
	630	+			B
	631			+	B
	633	+		+	B
	634	+		+	C
	635	+		+	A
	649	+		+	A
	666	+		+	A
13	768	+		+	A
	776	+		+	A
	790	+		+	A
	791	+		+	A
14	804	+		+	A
	804, 805		+		D
	804, 806		+		D
	819			+	A
	833			+	A
	844			+	A
15	866	+		+	A
	883			+	D
	891	+		+	A
	891	+		+	A
16	912	+		+	A
	918			+	D

Примітка. МЕН2А — синдром множинної ендокринної неоплазії типу 2А; МЕН2Б — синдром множинної ендокринної неоплазії типу 2Б.

групою шведських дослідників, які також запропонували визначати активність теломер з метою прогнозування МРЩЗ при МЕН2А та МЕН2Б [42].

Епігенетичні механізми контролю експресії генів відіграють важливу роль у стабільному функціонуванні генного апарату, а їх дерегуляцію асоціюють з неопластичною трансформацією клітин. Як й інші типи карцином, МРЩЗ демонструє метилування ДНК, модифікацію гістонів та дерегуляцію некодувальних РНК (мікро-РНК). А. Масія та співавт. показали, що метилування промотора *SPRY1* корелює зі зниженою експресією цього гена при МРЩЗ порівняно з нормальною тканиною

ЩЗ, що може свідчити про роль *SPRY1* як гена-супресора, гіперметилування якого можна розглядати як одну з причин МРЩЗ [26]. Епігенетичні дослідження МРЩЗ показали посилену експресію генів *EZH2* та *SMYD3*, що кодують гістонові метилтрансферази у зразках метастазів МРЩЗ, що є несприятливим фактором [41]. Дослідження мікро-РНК в МРЩЗ продемонстрували посилену експресію мікро-РНК-9, мікро-РНК-183 та мікро-РНК-375 в первинній пухлині та локорегіонарних метастазах МРЩЗ, що свідчить про певну роль мікро-РНК в метастазуванні та канцерогенезі МРЩЗ та може мати потенційне клінічне значення, зокрема в діагностиці метастазів МРЩЗ [17, 36].

### МРЩЗ на фоні іншої тиреоїдної патології

У багатьох випадках діагностика МРЩЗ на тлі іншої тиреоїдної патології відбувається під час патогістологічного дослідження видаленого, як правило, з приводу доброякісних новоутворень, препарату ЩЗ. За даними досліджень, 0,4—3 % випадків МРЩЗ діагностують водночас із нетоксичним багатовузловим зобом (НБВЗ), котрий вважають найпоширенішою доброякісною патологією ЩЗ, на фоні якої виникає МРЩЗ [8, 14, 22]. Незважаючи на відносно низьку частоту випадків МРЩЗ на тлі НБВЗ, хворим із цим доброякісним новоутворенням рекомендують визначати рівень Кт з метою ранньої діагностики МРЩЗ [14, 22]. Слід зазначити, що можна спостерігати межові рівні Кт (15—80 пг/мл) при автоімунному тиреоїдиті, інших нейроендокринних пухлинах нетиреоїдної локалізації, асоційованих із СКГ, або при хронічній нирковій недостатності. У цих випадках рекомендоване проведення тесту стимуляції Кт пентагастрином, результати якого свідчатимуть про значну вірогідність МРЩЗ за умови виявлення стимульованого Кт > 100 пг/мл [16, 19, 31, 45].

### МРЩЗ і НБВЗ

На тлі НБВЗ МРЩЗ діагностують у 0,2—8 % випадків та, за даними М.І. Ну та співавт., характеризують відносно сприятливим прогнозом [10, 19, 20, 33]. За даними публікацій, на фоні НБВЗ діагностують переважно спорадичні випадки мікрокарцином МРЩЗ без вираженої клінічної картини, але з наявністю підвищеного рівня Кт. У деяких публікаціях ідеться про межові рівні Кт у пацієнтів із НБВЗ, що потребує проведення тесту стимуляції Кт пентагастрином. Незважаючи на низьку частоту поєднання МРЩЗ та НБВЗ та відносно сприятливий перебіг, МРЩЗ на фоні НБВЗ може характеризуватися зниженням виживання, як показано в дослідженні R. Elisei та співавт., і такі випадки потребують ранньої діагностики та радикального хірургічного лікування [14].

### МРЩЗ і токсичний дифузний зоб

МРЩЗ на тлі токсичного вузлового або дифузного зоба (хвороби Грейвса) діагностують у край

рідко та визначають, як правило, завдяки експрес-патогістологічному дослідженню видаленого зразка ЩЗ під час операції або післяопераційно [29]. За 2014 рік опубліковано 13 повідомлень, переважно як випадки з практики, що описують МРЩЗ на фоні гіпертиреозидизму. За даними цих публікацій, у більшості випадків МРЩЗ виникав переважно на фоні хвороби Грейвса та характеризувався високим рівнем Кт, але відносно сприятливим перебігом: не було локорегіонарного метастазування або віддалених метастазів [28, 32]. Незважаючи на низьку частоту МРЩЗ на фоні хвороб, що спричиняють гіпертиреозидизм, рекомендовано визначати рівень Кт та проводити ТАПБ вузлового утворення ЩЗ для виключення злоякісного процесу.

### МРЩЗ і лімфоцитарний тиреоїдит

МРЩЗ на фоні тиреоїдиту Хашимото (ТХ) або хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту (ХЛТ) діагностують у поодиноких випадках із частотою до 0,2 % [10, 46]. Результати досліджень указують на низьку вірогідність розвитку МРЩЗ на тлі ТХ порівняно з папілярним раком ЩЗ, що часто діагностують на тлі лімфоцитарного тиреоїдиту [12]. Для МРЩЗ у поєднанні із ТХ характерний сприятливіший прогноз. Вважають, що ТХ виникає як реакція на злоякісне новоутворення, а лімфоцитарна інфільтрація пригнічує ріст пухлини та її метастазування [32].

### Медулярна мікрокарцинома щитоподібної залози

Медулярна мікрокарцинома щитоподібної залози (мМРЩЗ) — це МРЩЗ, за якого розмір карциноми не перевищує 1 см у найбільшому діаметрі за аналогією до папілярної мікрокарциноми ЩЗ [12, 21]. Частка мМРЩЗ становить 15—45 % серед усіх МРЩЗ [21, 38]. Як передумову розвитку мМРЩЗ розглядають СКГ, що також асоціюють із наявністю гермінальних мутацій у *RET* [15, 25]. мМРЩЗ діагностують за допомогою рутинних інструментальних та лабораторних методів досліджень — УЗД ЩЗ, ТАПБ, визначення рівня Кт та РЕА. Враховуючи розміри < 1 см, діагноз мМРЩЗ часто визначають післяопераційно під час патогістологічного дослідження препарату ЩЗ, видаленого з приводу іншого, як правило, доброякісного новоутворення ЩЗ, на тлі якого передопераційна діагностика мМРЩЗ складна. Найчастіше таке фонове захворюванням — це НБВЗ, тому пацієнтам із таким доброякісним новоутворенням рекомендують визначати Кт. В інших випадках при підозрі на мМРЩЗ проводять комплекс таких діагностичних заходів, як і при МРЩЗ: ТАПБ підозрілого вузла та визначення рівня Кт [8, 18, 22]. Незважаючи на розміри < 1 см, для мМРЩЗ, як і для великих карцином, характерна наявність біологічно-агресивних ознак. Н.С. Kazaure та співавт. провели клініко-морфологічний аналіз 310 випадків мМРЩЗ, результати якого показали мета-

стази в локорегіонарних л/в у 33 % випадків, екстратиреоїдний ріст — у 8 % випадків, а віддалені метастази — у 5 % пацієнтів, що є несприятливими прогностичними показниками, підтвердженими й результатами інших досліджень [21, 38, 40]. Крім того, при мМРЩЗ спостерігається позитивний кореляційний зв'язок між розмірами раку, рівнем Кт та несприятливим прогнозом [25]. Враховуючи високий ризик рецидиву, при мМРЩЗ рекомендовано застосовувати таку ж діагностичну та лікувальну стратегію, як і при великих карциномах, проте стандартизовані протоколи та рекомендації щодо діагностики й лікування мМРЩЗ ще досі не розроблені.

### Лікування та прогноз

Хірургічне видалення пухлини — основний метод лікування МРЩЗ, рекомендований сучасними консенсусами тиреоїдних асоціацій (АТА, ЕТА) [28, 39]. Пацієнтам показано виконання тотальної тиреоїдектомії, враховуючи часте білатеральне ураження та мультифокальний ріст МРЩЗ [21]. Дисекцію щі виконують за наявності локорегіонарних метастазів в л/в, котрі визначають у 20—30 % хворих із мМРЩЗ, у 40—50 % випадках із розмірами МРЩЗ 1—4 см та практично у 90 % із МРЩЗ > 4 см у найбільшому діаметрі [34]. Через відсутність клінічних даних про локорегіонарні метастази проводять профілактичну центральну дисекцію щі (VI колектор), що підтверджено даними досліджень [35]. Такий підхід до оперативного лікування також підтверджений результатами довготривалого спостереження протягом 37 років, проведеного M.R. Pelizzo та співавт. за пацієнтами з МРЩЗ, в якому продемонстровано вищий показник виживання у хворих, котрим здійснено радикальне хірургічне лікування. Крім того, виконання профілактичної дисекції щі у хворих на МРЩЗ без ознак локорегіонарного метастазування дає змогу запобігти метастатичному ураженню ділянки зворотного гортанного нерва, а також стравоходу та трахеї, що також підтверджено результатами інших дослідників та чинними методичними рекомендаціями [13, 21, 22, 35, 39].

На відміну від високодиференційованих типів раку ЩЗ, ад'ювантну радіоїодтерапію при МРЩЗ не проводять, тому радикальне оперативне лікування — це єдиний ефективний метод лікування локалізованого в ЩЗ або місцево поширеного МРЩЗ. У таких випадках прогноз сприятливий для пацієнтів, демонструє 10-річне виживання до 90—95 % при локалізованому та 60—70 % при місцево поширеному МРЩЗ [37]. Віддалені метастази діагностують у 10—15 % пацієнтів, що знижує показник 5-річного виживання до 30—40 %. Пацієнтам показана хіміотерапія за наявності віддалених метастазів або неоперабельного МРЩЗ. Хіміотерапію проводять переважно блокаторами тирозинкінази. До першої лінії хіміотерапевтичних засобів належать вандетаніб та кабозантініб, до другої лінії — сунітініб та сорафеніб [44].



У випадках резистентності до вказаних блокаторів тирозинкінази рекомендовано залучення пацієнтів у клінічні випробовування, результати яких іноді демонструють позитивну динаміку при МРЩЗ, що не піддається лікуванню за стандартизованими схемами [11].

## Висновки

Медулярний рак щитоподібної залози — біологічно агресивне злоякісне новоутворення щитоподібної залози, діагностика, лікування та прогнозування якого корелюють з мутаціями протоонкогена *RET*. Секвенсінг *RET* та визначення мутацій дають змогу діагностувати медулярний рак щитоподібної залози, визначати пацієнтів із фамільним медулярним раком щитоподібної залози та множинною ендокринною неоплазією до розвитку клінічних симптомів, що значно покращує

ефективність оперативного лікування. Тривають дослідження інших молекулярно-генетичних та епігенетичних аномалій при медулярному раку щитоподібної залози, зокрема мікро-РНК, що дасть змогу визначити інші механізми розвитку карциноми та ідентифікувати нові мішені для хіміотерапевтичних агентів.

Кальцитонін — високочутливий та специфічний маркер медулярного раку щитоподібної залози, котрий дає змогу діагностувати карциному на ранніх стадіях та на фоні іншої тиреоїдної патології.

Хірургічне видалення пухлини — основний та найефективніший метод лікування локалізованого в щитоподібній залозі або місцево поширеного медулярного раку щитоподібної залози. Хіміотерапію проводять блокаторами тирозинкінази при віддалених метастазах або неоперабельному медулярному раку щитоподібної залози.

## Література

1. Дінець А.В., Гульчій М.В., Цимбалюк С.М. та ін. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози: сучасні підходи до діагностики та лікування // *Хірургія України*.— 2012.— № 3.— С. 92—96.
2. Кваченко А.М., Рейзін Д.В. Роль латеральної лімфодисекції в радикальному лікуванні медулярної карциноми щитоподібної залози // *Endocrinologia*.— 2013.— Vol. 18, N 3.— P. 5—10.
3. Кваченко А.М., Рейзін Д.В., Пілецький А.М. та ін. Клініко-прогностичний аналіз перебігу медулярної карциноми щитоподібної залози // *Клінічна хірургія*.— 2013.— № 7.— С. 31—35.
4. Ларін С., Черенко С., Нечай О. та ін. Ефективність хірургічного лікування медулярного раку щитоподібної залози у хворих з місцевими та віддаленими метастазами // *Клінічна хірургія*.— 2012.— Т. 7, № 832.— С. 5—8.
5. Мамчич В.І., Рейті А.О., Йосипенко М.О. Генетичні аспекти канцерогенезу щитоподібної залози // *Хірургія України*.— 2011.— Т. 3, № 39.— С. 82—86.
6. Тонковид О.А., Коваленко А.Є. Медулярний рак щитоподібної залози: клініка, діагностика, лікування, прогноз (огляд літератури та власні дослідження) // *Ендокринологія*.— 2007.— Т. 12, № 1.— С. 136—150.
7. Vojovic B., Booth R.E., Jin Y. et al. Alternative lengthening of telomeres in cancer stem cells in vivo // *Oncogene*.— 2014.— E-publication.
8. Boschini I.M., Torresan F., Toniato A. et al. Incidental medullary thyroid microcarcinoma revealed by mild increase of preoperative serum calcitonin levels: therapeutic implications // *Endocrine*.— 2014.— Vol. 45, N 3.— P. 448—53.
9. 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.— Vol. 86, N 12.— P. 5658—5671.
10. Caturegli P., De Remigis A., Chuang K. et al. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records // *Thyroid*.— 2013.— Vol. 23, N 2.— P. 142—150.
11. De Falco V., Buonocore P., Muthu M. et al. Ponatinib (AP24534) is a novel potent inhibitor of oncogenic RET mutants associated with thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2013.— Vol. 98, N 5.— P. 811—819.
12. Dinets A. Molecular aspects of Post-Chornobyl and sporadic papillary thyroid carcinoma // *Molecular Medicine and Surgery, Endocrine surgery*.— Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet, 2013.— P. 14—24.
13. Elisei R., Alevizaki M., Conte-Devolx B. et al. 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer // *Eur. Thyroid. J.*— 2013.— Vol. 1, N 4.— P. 216—231.
14. Elisei R., Bottici V., Luchetti F. et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89, N 1.— P. 163—168.
15. Eit D., Faquin W.C., Gaz R. et al. Histopathologic and clinical features of medullary microcarcinoma and C-cell hyperplasia in prophylactic thyroidectomies for medullary carcinoma: a study of 42 cases // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2008.— Vol. 132, N 11.— P. 1767—1773.
16. Grozinsky-Glasberg S., Benbassat C.A., Tsvetov G. et al. Medullary thyroid cancer: a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005 // *Thyroid*.— 2007.— Vol. 17, N 6.— P. 549—556.
17. Gundara J.S., Zhao J.T., Gill A.J. et al. Nodal metastasis microRNA expression correlates with the primary tumour in MTC // *ANZ J. Surg.*— 2014.— Vol. 84, N 4.— P. 235—239.
18. Henry J.F., Denizot A., Puccini M. et al. Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment // *World J. Surg.*— 1998.— Vol. 22, N 7.— P. 752—756.
19. Herrmann B.L., Schmid K.W., Goerges R. et al. Calcitonin screening and pentagastrin testing: predictive value for the diagnosis of medullary carcinoma in nodular thyroid disease // *Eur. J. Endocrinol.*— 2010.— Vol. 162, N 6.— P. 1141—1145.
20. Hu M.I., Ying A.K., Jimenez C. Update on medullary thyroid cancer // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*— 2014.— Vol. 43, N 2.— P. 423—442.
21. Kazare H.S., Roman S.A., Sosa J.A. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients // *Cancer*.— 2012.— Vol. 118, N 3.— P. 620—627.
22. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association // *Thyroid*.— 2009.— Vol. 19, N 6.— P. 565—612.
23. Liu T., Wang N., Cao J. et al. The age- and shorter telomere-dependent TERT promoter mutation in follicular thyroid cell-derived carcinomas // *Oncogene*.— 2013.— E-publication.
24. Machens A., Dralle H. Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2012.— Vol. 97, N 5.— P. 1547—1553.
25. Machens A., Holzhausen H.J., Thanh P.N. et al. Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations // *Surgery*.— 2003.— Vol. 134, N 3.— P. 425—431.
26. Macia A., Galle P., Vaquero M. et al. Sprouty1 is a candidate tumor-suppressor gene in medullary thyroid carcinoma // *Oncogene*.— 2012.— Vol. 31, N 35.— P. 3961—3972.
27. Mancikova V., Inglada-Perez L., Curras-Freixes M. et al. VEGF, VEGFR3, and PDGFRB Protein Expression Is Influenced by RAS Mutations in Medullary Thyroid Carcinoma // *Thyroid*.— 2014.— Vol. 24, N 8.— P. 1—5.
28. Mazziotti G., Rotondi M., Manganella G. et al. Medullary thyroid cancer, papillary thyroid microcarcinoma and Graves' disease: an unusual clinical coexistence // *J. Endocrinol. Invest.*— 2001.— Vol. 24, N 11.— P. 892—899.
29. Meng Z.W., Zhang Y.J., Li W. et al. Relapse of hyperthyroidism after hemithyroidectomy in concurrent medullary thyroid cancer and Graves' disease // *Bratisl. Lek. Listy*.— 2013.— Vol. 114, N 9.— P. 544—546.
30. Mian C., Pennelli G., Barollo S. et al. Combined RET and Ki-67

- assessment in sporadic medullary thyroid carcinoma: a useful tool for patient risk stratification // *Eur. J. Endocrinol.*— 2011.— Vol. 164, N 6.— P. 971—976.
31. Moraitis A.G., Martucci V.L., Pacak K. Genetics, Diagnosis, and Management of Medullary Thyroid Carcinoma and Pheochromocytoma/Paraganglioma // *Endocr. Pract.*— 2014.— Vol. 2, N 20.— P. 176—187.
  32. Nakamura S., Saio Y., Ishimori M. et al. Incidental medullary thyroid carcinoma in a case of Graves' disease // *Intern. Med.*— 2002.— Vol. 41, N 4.— P. 323—324.
  33. Ozgen A.G., Hamulu F., Bayraktar F. et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter // *Thyroid.*— 1999.— Vol. 9, N 6.— P. 579—582.
  34. Pacini F., Castagna M.G., Cipri C. et al. Medullary thyroid carcinoma // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*— 2010.— Vol. 22, N 6.— P. 475—485.
  35. Pelizzo M.R., Boschin I.M., Bernante P. et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients // *Eur. J. Surg. Oncol.*— 2007.— Vol. 33, N 4.— P. 493—497.
  36. Rodriguez-Rodero S., Fernandez A.F., Fernandez-Morera J.L. et al. DNA methylation signatures identify biologically distinct thyroid cancer subtypes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2013.— Vol. 98, N 7.— P. 2811—2821.
  37. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases // *Cancer.*— 2006.— Vol. 107, N 9.— P. 2134—2142.
  38. Saltiki K., Rentziou G., Stamatelopoulos K. et al. Small medullary thyroid carcinoma: post-operative calcitonin rather than tumour size predicts disease persistence and progression // *Eur. J. Endocrinol.*— 2014.— Vol. 171, N 1.— P. 117—126.
  39. Schlumberger M., Bastholt L., Dralle H. et al. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer // *Eur. Thyroid. J.*— 2012.— Vol. 1, N 1.— P. 5—14.
  40. So Y.K., Son Y.I., Hong S.D. et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections // *Surgery.*— 2010.— Vol. 148, N 3.— P. 526—531.
  41. Sponziello M., Durante C., Boichard A. et al. Epigenetic-related gene expression profile in medullary thyroid cancer revealed the overexpression of the histone methyltransferases EZH2 and SMYD3 in aggressive tumours // *Mol. Cell. Endocrinol.*— 2014.— Vol. 392, N 1—2.— P. 8—13.
  42. Wang N., Xu D., Sofiadis A. et al. Telomerase-Dependent and Independent Telomere Maintenance and its Clinical Implications in Medullary Thyroid Carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2014.— Vol. 8, N 99.— P. 1571—1579.
  43. Wells S.A. Jr., Pacini F., Robinson B.G. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2013.— Vol. 98, N 8.— P. 3149—3164.
  44. Wells S.A. Jr., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial // *J. Clin. Oncol.*— 2012.— Vol. 30, N 2.— P. 134—141.
  45. Yang G.C., Fried K., Levine P.H. Detection of medullary thyroid microcarcinoma using ultrasound-guided fine needle aspiration cytology // *Cytopathology.*— 2013.— Vol. 24, N 2.— P. 92—98.
  46. Zayed A.A., Ali M.K., Jaber O.I. et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for medullary thyroid carcinoma? Our experience and a literature review // *Endocrine.*— 2014.— E-publication.

## Медулярный рак щитовидной железы

В.Г. Мишалов, А.В. Динец

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Осуществленный анализ литературных источников свидетельствует о важности использования секвенсинга протоонкогена *RET* с целью ранней диагностики медулярного рака щитовидной железы (МРЩЗ), проведения оперативного лечения и улучшения выживания. Продолжаются исследования других молекулярно-генетических и эпигенетических аномалий при МРЩЗ, в частности микро-РНК, что даст возможность определить другие механизмы развития карциномы и идентифицировать новые мишени для химиотерапевтических агентов. Кальцитонин — высокочувствительный и специфический биомаркер МРЩЗ. Хирургическое удаление опухоли — основной и самый эффективный метод лечения при условии локализованного в щитовидной железе или местно распространенного МРЩЗ. Химиотерапию проводят блокаторами тирозинкиназы при отдаленных метастазах или неоперабельном МРЩЗ.

**Ключевые слова:** медулярный рак щитовидной железы, множественная эндокринная неоплазия 2 типа, протоонкоген *RET*.

## Medullary thyroid carcinoma

V.G. Mishalov, A.V. Dinets

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

In this review article we analyzed the molecular, genetic and epigenetic changes as well as current approaches for diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma (MTC). Considerable evidence suggests that sequencing of *RET* protooncogene is an important tool for early detection, surgical management and better outcome for patients with MTC. The studies of other molecular abnormalities, including microRNA investigations, in MTC are ongoing and suggesting their promising role in discovering of other mechanisms of MTC development and identification of new targets for chemotherapy. Calcitonin is biomarker of MTC, showing high specificity and sensitivity. Surgical excision is main approach to treat locally advanced MTC. Chemotherapy is indicated for patients with distant metastases or inoperable MTC.

**Key words:** medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia type 2, *RET* protooncogene.