

Атипова несекретуюча медулярна карцинома щитоподібної залози

Р. П. Ткаченко¹, О. Г. Курик^{1,2}, А. С. Головко², А. І. Денисенко¹

¹Науково–практичний центр профілактичної та клінічної медицини Державного управління справами, м. Київ,
²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Atypical nonsecreting medullar thyroidal carcinoma

R. P. Tkachenko¹, O. G. Kuryk^{1,2}, A. S. Golovko², A. I. Denisenko¹

¹Scientific–Practical Centre of Prophylactic and Clinical Medicine, Kyiv,
²Bogomolets National Medical University, Kyiv

Медулярна карцинома щитоподібної залози (МКЩЗ) – рідкісна нейроендокринна пухлина, що розвивається з парафолікулярних клітин щитоподібної залози (ЩЗ). Її частка становить 4 – 5% всіх видів карцином ЩЗ [1, 2]. Незважаючи на те, що МКЩЗ класифікують як диференційовану пухлину, вона лишається другою за ступенем агресії після анапластичної карциноми ЩЗ та супроводжується смертністю до 30% [3]. Складнощі лікування МКЩЗ зумовлені не лише її агресивною біологічною поведінкою, а й нечутливістю до застосування хімотерапії та радіаційної абляції [4]. У 37% пацієнтів діагностують метастази в лімфатичні вузли II–VI групи незалежно від розміру МКЩЗ [5]. Передопераційний діагноз є вирішальним для вибору правильної тактики оперативного втручання та подальшої терапії.

Здатність пухлинних клітин МКЩЗ синтезувати та секретувати кальцитонін є не лише цінним діагностичним критерієм, а й визначальним прогностичним фактором на етапі післяопераційного лікування пацієнтів [5, 6]. Визначення рівня базального кальцитоніну в сироватці крові як скринінгу залишається предметом дискусій через рідкісність МКЩЗ та невиправданість тиреоїдектомії у разі хибнопозитивних лабораторних показників. У численних дослідженнях автори вказують на інші причини гіперкальцітоніемії, окрім МКЩЗ, заперечуючи перспективність визначення рівня кальцитоніну як єдиного критерія установлення діагнозу МКЩЗ [7]. Однак хибнонегативні результати є рідкісними [1].

У світовій літературі атипові МКЩЗ описані починаючи з 1998 року, коли К. W. Schmid і С. Ensinger повідомили про дифузну імунореактивність пухлини до хромограніну А, але слабку реакцію на кальцитонін та ареактивність до раково–ембріонального антигену (РЕА) [8]. Незважаючи на наявність клінічних даних у міжнародних джерелах про атипові несекретуючі МКЩЗ, лише К. Frank–Raue і співавтори виділили дану нозологію в окрему групу, провівши дослідження серед 839 пацієнтів з МКЩЗ, у 0,83% яких були виявлені несекретуючі МКЩЗ [9]. На сьогодні у світі повідомлено про 26 спостережень атипової несекретуючої МКЩЗ [1].

Питання про причину неможливості атипових МКЩЗ секретувати кальцитонін лишається відкритим. Якщо умовно поділити клінічні спостереження несекретуючих МКЩЗ на дві групи, перша була б представлена пухлинними клітинами з дифузною імуногістохімічною реакцією на кальцитонін, а друга – зі слабкою або фокальною імунореактивністю. Відповідно можна припустити, що МКЩЗ першої групи зберігають функцію продукції кальцитоніну, маючи пригні-

чену секреторну можливість, водночас клітини МКЩЗ другої групи вже на етапі продукції гормону не здатні функціонувати. Що стосується першої групи несекретуючих МКЩЗ, то дослідники припускають існування дефекту секретуючого пептиду–попередника або розвиток аберантних форм кальцитоніну, що замінюють істинну молекулу гормону [4]. Крім цього, мутація у гені кальцитонін – ген–пов'язаного пептиду є можливим чинником зниженої секреції кальцитоніну клітинами МКЩЗ [10]. Якщо брати до уваги другу групу МКЩЗ, то дедиференціація тканин у разі прогресування захворювання супроводжуватиметься низьким рівнем кальцитоніну або він узагалі не буде визначатися [6]. Це дає підставу припустити остаточну втрату клітинами МКЩЗ функціональної здатності експресувати кальцитонін і відповідно більш агресивну її поведінку [11].

Доцільність застосування стимулювальних тестів, які значно підвищують секрецію кальцитоніну у гіперплазованих та пухлинних парафолікулярних тиреоцитах, підтверджена в дослідженнях міжнародних науковців, але досі ці тести не є обов'язковими у диференціальній діагностиці несекретуючих МКЩЗ згідно з останніми рекомендаціями Американської тиреоїдної організації (American Thyroid Association Guidelines) [6, 10]. Зокрема, іноземні дослідники не можуть дійти єдиного рішення щодо того, який із двох найбільш популярних тестів – пентагастрин–стимулювальний чи кальцій–стимулювальний – має вищу точність [12 – 14].

Зупиняючись на молекулярних механізмах, варто зазначити, що вони мають певні відмінності. Пентагастрин як синтетичний аналог гастрину специфічно взаємодіє з холецистокініновими та гастринними рецепторами С–клітин ЩЗ, тим самим стимулюючи виділення кальцитоніну [12, 15]. Потенційована дія кальцію пояснюється тим, що він стимулює секрецію кальцитоніну як прямо через активацію тиреоїдних кальцій–чутливих рецепторів (CaSR), так і опосередковано, специфічно зв'язуючись з CaSR G–клітин шлунка [16, 17]. Хоча застосування стимулювальних тестів, зокрема пентагастринового, є обмеженим у багатьох країнах через можливість призводити до низки побічних ефектів, часто вони є визначальними у виборі діагностичної тактики на передопераційному етапі та у разі підозри виникнення рецидиву МКЩЗ [14]. Кальцій–стимулювальний тест є допоміжним методом для ідентифікації супутніх нейроендокринних пухлин підшлункової, передміхурової залоз, легень, кишечника, які можуть бути диференційовані від С–клітинної гіперплазії (ССН), за наявності якої відповіді на стимуляцію кальцієм не буде [18]. Необхідно вчасно диферен-

ціювати МКЩЗ та ССН у пацієнтів з хронічною хворобою нирок для уникнення ними діагностичних тиреоїдектомій та черги у списку очікування трансплантатів, бо компенсаторна ССН у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом, вузловими утвореннями ЩЗ, вторинним гіперпаратиреозом, гіпергастринемією є типовою [12, 18]. Для установлення попереднього діагнозу непласичної ССН або мікро-МКЩЗ та виконання профілактичної тиреоїдектомії у пацієнтів з підтвердженою мутацією гена RET стимуловальний тест часто є вирішальним [18]. Для несекретуючих МКЩЗ, щодо яких патоморфологічний висновок на післяопераційному етапі став вирішальним у виборі подальшої тактики, позитивна відповідь на стимуловальний тест є допоміжним методом своєчасного встановлення рецидиву МКЩЗ або ранньої дедиференціації рецидиву пухлини за наявності відповідних змін під час позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) та низької відповіді на стимуловальний пентагастріновий тест [14].

Залежність «хибнонегативних» результатів лабораторних досліджень рівня кальцитоніну в плазмі крові від технічних помилок обладнання досі лишається предметом дискусії. Через лабільність секреції кальцитоніну протягом доби, залежність стійкості гормону від температурного режиму та вірогідність передчасного розщеплення протеазами виникають певні обмеження у використанні даного показника для біохімічного моніторингу змін у С-клітинах ЩЗ [5, 14]. За даними окремих дослідників застосування попередника кальцитоніну – прокальцитоніну, який має довший період напівіснування, вищу чутливість до пентагастрінового тесту, дає змогу більш точно діагностувати наявність МКЩЗ та вірогідність лімфогенного метастазування в центральні та латеральні лімфатичні колектори ший і верхнє середостіння [5, 14, 19, 20]. Е. Ф. Brutsaert і співавтори, визначаючи рівень прокальцитоніну у пацієнтів з несекретуючою МКЩЗ в динаміці перед оперативним втручанням та після тиреоїдектомії, спостерігали його зниження – 0,21 нг/мл та менше 0,1 нг/мл відповідно [11].

Оскільки перебіг та наслідки несекретуючих МКЩЗ є неоднозначними у різних клінічних спостереженнях, запропоновані підходи до діагностики та лікування даної патології мають певні розбіжності [9 – 11]. Низька частота несекретуючих МКЩЗ обмежує можливості вивчення морфологічного субстрату, біологічної поведінки та визначення єдиної тактики лікування цих пухлин. Більшість науковців є однастайними щодо включення у план обстеження ультразвукового дослідження (УЗД) органів ший, рентгенологічного дослідження або комп'ютерної томографії органів грудної порожнини, УЗД або магнітно-резонансної томографії (МРТ) печінки, визначення рівнів базального кальцитоніну та РЕА, метаболітів сечі, ПЕТ-КТ з 18-фтор-дезоксиглюкозою [6, 9, 21, 22]. Даним діагнозом не можна нехтувати, якщо брати до уваги той факт, що близько 15% МКЩЗ виявляють після тиреоїдектомії, та наявність клінічних спостережень МКЩЗ з численними метастазами і незначно підвищеним рівнем кальцитоніну [2]. Незважаючи на низьку частку несекретуючих МКЩЗ, необхідні вузький моніторинг пацієнтів груп ризику та вивчення біологічної поведінки і функціональної активності цих пухлин.

References

1. Panagiotakou A, Ioannidis D, Lilis D, Karageorgos G. "Atypical" non-secretory medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Endocrinol Metab Int J.* 2017;4(3):00085. doi:10.15406/emij.2017.04.00085.

2. Ahmed SR, Ball DW. Incidentally discovered medullary thyroid cancer. *Diagnostic strategies and treatment.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1237–45. doi:10.1210/jc.2010–2359.

3. Sand M, Gelos M, Sand D, Bechara FG, Bonhag G, Welsing E, Mann B. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2006;21:4:97. doi:10.1186/1477–7819–4–97.

4. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Medullary Thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients. *Cancer* 2012;118(3):620–7. doi: 10.1002/cncr.26283.

5. Machens A, Dralle H. Biological Relevance of Medullary Microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1547–53. doi.org/10.1210/jc.2011–2534.

6. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of Medullary Thyroid Carcinoma Thyroid. 2015 Jun;25(6):567–610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.

7. Kwon H, Kim WG, Choi YM, Jang EK, Jeon MJ, Song DE et al. A cut-off value of basal serum calcitonin for detecting macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology.* 2015 Apr;82(4):598–603. doi: 10.1111/cen.12562.

8. Schmid KW, Ensinger C. Atypical medullary thyroid carcinoma with little or no calcitonin expression. *Virchows Arch.* 1998 Mar;433(3):209–15.

9. Frank–Rau K, Machens A, Leidig–Bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, et al. Prevalence and Clinical Spectrum of nonsecretory Medullary Thyroid Carcinoma in a Series of 839 Patients with Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2013 Mar;23(3): 294–300. doi: 10.1089/thy.2012.0236.

10. Pina G, Dubois S, Murat A, Berger N, Niccoli P, Peix JL, et al. Is basal ultrasensitive measurement of calcitonin capable of substituting for the pentagastrin stimulation test. *Clin Endocrinol.* 2013 Mar;78(3):358–64. doi: 10.1111/cen.12001.

11. Brutsaert EF, Gersten AJ, Tassler AB, Surks MI. Medullary Thyroid Cancer with Undetectable Serum Calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):337–41. doi: 10.1210/jc.2014–3095.

12. Thiem U, Marculescu R, Cejka D, Gessl A, Borchhardt K. Low-dose calcium versus pentagastrin for stimulation of calcitonin in chronic hemodialysis patients: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4704–11. doi: 10.1210/jc.2014–1869.

13. Daumerie C, Maiter D, Gruson D. Serum calcitonin estimation in medullary thyroid cancer: basal or stimulated levels? *Thyroid Res.* 2013 Mar;6(Suppl 1):S4. doi:10.1186/1756–6614–6–S1–S4.

14. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2234–8. doi: 10.1210/jc.2007–2792

15. Toledo SP, Lourenco DM, Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia–Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:699–706. doi: 10.1590/S1807–59322009000700015.

16. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;27:333–43. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.006.

17. Feng J, Petersen CD, Coy DH, Jiang JK, Thomas CJ, Pollak MR, Wank SA. Calcium-sensing receptor is a physiologic multimodal chemosensor regulating gastric G-cell growth and gastrin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 Oct;107:17791–6. doi: 10.1073/pnas.1009078107.

18. Mian C, Perrino M, Colombo C, Cavedon E, Pennelli G, Ferrero S, De Leo S. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cut-offs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1656–64. doi: 10.1210/jc.2013–4088.

19. Kratzsch J, Petzold A, Raue F, Reinhardt W, Bröcker–Preuss M, Görges R, et al. Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chem.* 2011 Mar;57(3):467–74. doi: 10.1373/clinchem.2010.151688.

20. Trimboli P, Seregni E, Treglia G, Alevizaki M, Giovannella L. Procalcitonin for Detecting Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review. *Endocr Relat Cancer.* 2015 Mar;22(3):157–64. doi: 10.1530/ERC–15–0156.

21. Bockhorn M, Frilling A, Rewerk S, Liedke M, Dirsch O, Schmid KW, Broelsch CE. Lack of Elevated Serum Carcinoembryonic Antigen and Calcitonin in Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2004 Jun;14(6):468–70. doi: 10.1089/105072504323150813.

22. Skoura E, Rondogianni P, Alevizaki M, Tzanela M, Tsagarakis S, Piaditis G, et al. Role of [18F] FDG–PET/CT in the detection of occult recurrent medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2010 Jun;31(6):567–75. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283384587.