

Л. А. ИВАНОВА, О. Н. РОСТОВЦЕВА, Л. С. МАЛЫГИНА,
А. Н. ПАХОМОВА, Ю. М. ГАВРИЛОВА, А. С. КЛИМОВА

ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ МОНИТОРИНГЕ БОЛЬНЫХ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра эндокринологии ФПК и ППС
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России МУЗ КГК БСМП,
Россия, 350072, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14;
тел. 8 (861) 2521744. E-mail: endocrinkgmu@mail.ru

Гистологическая картина медуллярного рака может походить на папиллярно-фолликулярный рак, что уводит врачей в сторону неправильной постановки диагноза, поэтому необходимо исследовать кальцитонин при наличии узла в щитовидной железе. Исследование на наличие мутации RET-протоонкогена является обязательным для исключения наследственных форм медуллярного рака. Исследование времени удвоения кальцитонина в послеоперационном периоде позволяет прогнозировать выживаемость больных. Бисфосфонаты препятствуют прогрессированию метастатического процесса при медуллярном раке щитовидной железы.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, кальцитонин, RET-протоонкоген, бисфосфонаты.

L. A. IVANOVA, O. N. ROSTOVTSEVA, L. S. MALYGINA,
A. N. PAKHOMOVA, J. M. GAVRILOVA, A. S. KLIMOVA

SIGNIFICANCE OF LABORATORY MARKERS IN THE DIAGNOSIS AND POSTOPERATIVE MONITORING OF PATIENTS WITH MEDULLARY THYROID CANCER

Department of endocrinology state educational institution of higher professional education
«Kuban state medical university» Russian ministry of health, emergency hospita,
Russia, 350072, Krasnodar, street 40 Years of Victory, 14;
tel. 8 (861) 2521744. E-mail: endocrinkgmu@mail.ru

The histologic picture of the medullary cancer can resemble a papillary and follicular cancer that takes away doctors towards the wrong statement of the diagnosis. Therefore it is necessary to investigate calcitonin in the presence of knot in a thyroid gland. Research on existence of mutation RET-protoonkogen is obligatory for an exception of hereditary forms of the medullary cancer. Research of time of doubling of calcitonin in the postoperative period allows to predict survival of patients. Bisfosfonates interfere with progressing of metastatic process at the medullary cancer of the thyroid gland.

Key words: medullary carcinoma, calcitonin, RET-protoonkogen, bisphosphonates.

Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из кальцитонин-секретирующих парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы (ЩЖ). Данный вид опухоли составляет 4–10% всех случаев рака ЩЖ [1, 2] и 13,4% всех причин смерти от рака ЩЖ [3, 4]. В 75% МРЩЖ представлен спорадическими случаями заболевания, имеющими наиболее благоприятное течение. Наследственные формы

МРЩЖ встречаются в 25% случаев при МРЩЖ, передаются по аутосомно-доминантному типу и детерминируются активирующей точечной миссенс-мутацией в протоонкогене RET, имеющей 100%-ную пенетрантность. Они характеризуются быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом.

К основным клиническим типам МРЩЖ относят: спорадический МРЩЖ (70–80%), наследственный МРЩЖ (20–30%),

синдром МЭН 2А (Сиппла) – 20–25%,
синдром МЭН 2В (Горлина) – 2–5%,
семейная (изолированная) форма МРЩЖ – 70–80%.

Наследственный МРЩЖ необходимо подтверждать молекулярно-биологическим анализом крови (наличие онкомутации в гене RET).

Случай из практики. Пациентка М., 68 лет, обратилась на кафедру эндокринологии в июне 2013 г. с жалобами на общую слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, иррадиирующие в нижние конечности, судороги в икроножных мышцах.

Anamnesis morbi: в 2005 г. в краевом онкологическом диспансере г. Краснодара пациентке была проведена левосторонняя экстрафасциальная гемитиреоидэктомия. Результат патогистологического исследования (ПГИ) № 12766-69 от 24.03.2005 г.: «Микроочаги мультицентрического роста фолликулярного рака на фоне узлового коллоидного зоба». Возникновение данных жалоб пациентка начала отмечать спустя 6 месяцев от начала супрессивной терапии левотироксином натрия.

С 2005 г. в правой доле ЩЖ визуализировались 2 гипозоногенных образования с четкими контурами размерами 8х8х7 мм и 5х5х4 мм и множество мелких коллоидных кист до 5–6 мм. Слева в задней югулярной группе визуализировались лимфоузлы с сохраненной дифференцировкой на слои размером 8х5х9 мм. С 2006 г. по данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ шейная лимфаденопатия прогрессирует: в яремной группе лимфоузлов слева обнаруживается единственный лимфоузел размером до 9х6х5 мм с сохраненной дифференцировкой на слои. В 2011 г. произошло увеличение одного лимфоузла слева до 12х7х11 мм, появилась его неоднородность (кистозные и солидные включения); в другом появляются нечеткость, деформация контура и единичные гипозоногенные включения размером до 3 мм. Обнаружены увеличенные до 5 мм образования в задней яремной группе неоднородной эхоструктуры. Проведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия образований шеи, и получена цитограмма метастазировавшего меланомного рака.

В марте 2011 г. был исследован кальцитонин, его уровень составил 208,8 пг/мл, и в краевом онкологическом диспансере проведена тиреоидэктомия с футлярно-фасциальной лимфодиссекцией. ПГИ № 34392-96 правой доли ЩЖ: «Фолликулярная аденома на фоне коллоидного зоба». ПГИ № 34387-404 клетчатки шеи слева: «Метастазы фолликулярного рака в лимфатические узлы». Иммуногистохимический анализ диагностировал метастазы МРЩЖ в лимфатические узлы. С 17.05.2011 г. по 15.06.2011 г. паци-

ентке была проведена лучевая гамма-терапия на шейно-ключичную область с блоком на гортань на аппарате «Тератрон» статическим методом в режиме классического фракционирования дозы с ритмом облучения 5 раз в неделю с одного поля. Экспозиционная доза составила 45,15 Гр. Общее состояние на протяжении всего курса оставалось стабильным, гемодинамика не страдала. Через 3 месяца после лучевой терапии уровень базального кальцитонина уменьшился до 11,7 пг/мл, а через 6 месяцев – до 4,3 пг/мл. В последующем время удвоения уровня базального кальцитонина составило 8 месяцев. Показатель времени удвоения кальцитонина – самый надежный предиктор выживания (J. Barbet, L. Campion et al., 2005). Если происходит удвоение этого параметра менее чем через 6 месяцев, то прогноз неблагоприятный.

В последующие годы больная находилась под наблюдением эндокринолога и онколога по месту жительства с диагнозом «злокачественное новообразование щитовидной железы, T1N1Mx, гемитиреоидэктомия в 2005 году, тиреоидэктомия с футлярно-фасциальной лимфодиссекцией в 2011 году, послеоперационный гипопаратиреоз». Больная получала заместительную терапию L-тироксином, препараты кальция и витамина Д. Базальный уровень кальцитонина был исследован через 3 месяца после повторной операции и составил 32,4 пг/мл, что приблизительно соответствовало присутствию отдельных локальных метастазов. (У пациентов, достигших полной ремиссии, уровень базального кальцитонина должен быть <10 пг/мл, а после стимуляции глюконатом кальция или пентагастроном может повышаться менее чем в 2 раза от исходного.) Следует отметить, что пациентке стимуляционный тест не проводился.

Anamnesis vitae: родилась в срок, с нормальным весом. Росла и развивалась соответственно возрасту. В детском возрасте перенесла коревую краснуху, скарлатину, коклюш, корь, ветряную оспу. С 10 лет наблюдалась у эндокринолога по поводу эндемического зоба, периодически получала препараты йода. В 2000 г. обнаружены узловые образования в ЩЖ, получала лечение L-тироксином 75 мкг/сутки в течение 3 лет. Менархе в 13 лет. Имела 2 беременности, которые закончились срочными родами. Менопауза с 53 лет. Страдает гипертонической болезнью с возраста 45 лет, перенесла острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 1998, 2000 годах. Имеет хронические заболевания: гастрит, панкреатит, калькулезный холецистит, пиелонефрит. Заболевания ЩЖ, сахарный диабет и онкологическую патологию у родственников отрицает.

Данные лабораторных и дополнительных исследований: с 2002-го по 2010 г. ТТГ в диапазоне 1,21 мМЕ/л на дозе L-тироксина 62,5–150 мкг.

В феврале 2013 г. по данным биохимического анализа крови были выявлены повышение фосфора до 1,58 ммоль/л (норма 0,87–1,45 ммоль/л) и низконормальное содержание общего кальция: 2,11 ммоль/л (норма 2,10–2,55 ммоль/л).

Сцинтиграфия скелета с Тс-99m-технофором не выявила очагов патологического накопления препарата. Однако имелась неравномерность распределения контраста в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с зоной преимущественной фиксации в проекции L5-S1 и в правом коленном суставе, вероятно, дегенеративного характера.

Консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 11.06.2013 г. Данные осмотра на момент обращения: рост 165 см, вес 98 кг, индекс массы тела 36 кг/м². Выражена деформация позвоночника в виде грудного кифоза и поясничного лордоза. Имеются выраженная болезненность при пальпации и перкуссии поясничного отдела позвоночника. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. На шее имеется послеоперационный рубец. ЩЖ не пальпируется. В левой подключичной области пальпируется плотный на ощупь, спаянный с окружающими тканями лимфоузел размером около 1 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 136/85 мм рт. ст., пульс 104 удара в минуту. Со стороны других систем и органов без патологии.

На основании объективных и лабораторных данных был поставлен диагноз: послеоперационный гипотиреоз (тиреоидэктомия с ФФЛД – футлярно-фасциальной лимфодиссекцией и послеоперационной гамма-терапией на шее по поводу МРЩЖ, метастазы медуллярного рака в подключичные лимфоузлы шеи слева). Ожирение II степени. Послеоперационный гипопаратиреоз. Остеопоромалиция.

Рекомендовано: 1) L-тироксин по 150 мкг утром за 30 минут до завтрака; 2) исследовать 25(ОН)Д3 (витамин Д3), HbA1C (гликированный гемоглобин), Mg (магний), альбумин в г/л; 3) денситометрия.

Повторный осмотр после дообследования 19.06.2013: уровень HbA1C составил 6% (норма 4–6%), что не исключает нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Было выявлено снижение 25(ОН)Д3 до 15,6 нг/мл (норма 30–100). Также обнаружили снижение общего кальция до 1,97 ммоль/л (норма 2,10–2,55 ммоль/л). Уровень кальцитонина составил 130,8 пг/мл (норма менее 13 пг/мл).

Денситометрия (июнь 2013 г.): в прямой проекции поясничного отдела позвоночника минеральная плотность кости (МПК) в пределах нормы (T = -0,6; T L3 = -1,1), в боковой проекции МПК снижена до уровня остеопении по общему по-

казателю T = -1,2; остеопороза в L3 T = -3,1. В проксимальном отделе бедра МПК снижена до уровня остеопении в области шейки (Neck = -1,3; Wards = -2,0).

Данных о гипопаратиреозе нет (уровень паратгормона 2,85 пмоль/л при норме 1,6–6,9 пмоль/л). Имеются дефицит витамина Д (15,6 нг/мл) и гипокальциемия (общий кальций снижен – 1,97 ммоль/л), кальцитонин повышен (130,8 пг/мл). Остеопоромалиция.

Рекомендовано: 1) снизить дозу L-тироксина до 125 мкг, так как супрессивная терапия при МРЩЖ не показана (приводит к остеопорозу), только заместительная. Через 3 месяца повторить ТТГ и решить вопрос о дальнейшей дозе; 2) тевабон по схеме 3 месяца. Затем повторить витамин Д, кальций и решить вопрос о длительном лечении совместно с онкологом, так как бисфосфонаты способны уменьшать боль при наличии метастазов в кости; 3) ПГТТ (пероральный глюкозотолерантный тест) с 75 г глюкозы для исключения или подтверждения НТГ; 4) исследовать метанефрины крови или мочи; 5) кровь на RET-протоонкоген; 6) АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТ, холестерин; 7) контроль кальцитонина 1 раз в год при хорошем самочувствии; 8) компьютерная томография (КТ) надпочечников (обратить внимание на L3); 9) кальцеин-адванс по 1 таблетке перед сном.

Повторная консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 30.10.2013 г.

Из лабораторно-инструментальных данных: отмечалось повышение общего холестерина до 7,4 ммоль/л (норма 3,6–6,2 ммоль/л).

При пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы были получены следующие результаты: глюкоза плазмы натощак – 6,2 ммоль/л, через 1 час – 11,8 ммоль/л, через 2 часа – 8,5 ммоль/л. Заключение: нарушенная регуляция глюкозы – комбинация нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе.

УЗИ почек и надпочечников от 20.06.2013 г.: в чашечно-лоханочной системе обеих почек обнаружены единичные микролиты размером 1–3 мм. Надпочечники не увеличены, не изменены.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости без контрастирования (июнь 2013 г.) выявила жировой гепатоз, конкременты желчного пузыря.

Спиральное компьютерное сканирование легких без контрастирования в июле 2013 г. (шаг исследования 5 мм) признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявило.

Спиральное компьютерное сканирование надпочечников без контрастирования (август 2013 г.) показало, что надпочечники без КТ-признаков объемного процесса.

Исследование крови на RET-протоонкогены (июнь 2013 г.): в образце ДНК методом автома-

тического секвенирования исследованы пять участков гена RET (экзоны 10, 11, 13, 14, 15), в которых находят более 90% всех мутаций, отвечающих за развитие МРЩЖ. Мутации, приводящие к наследственной форме данного заболевания, не выявлены. Возникновение МРЩЖ возможно также при образовании так называемой соматической мутации в гене RET непосредственно в клетках самой опухоли. Таким образом, у данной пациентки носительства мутации именно наследственной формы рака ЩЖ не выявлено, и, соответственно, развитие аналогичного заболевания у её потомков маловероятно, поэтому родственники первой степени родства не нуждались в дообследовании.

Уровень метанефринов мочи составил 71 мкг/сутки (норма 74–297), а норметанефринов – 229 мкг/сутки (норма 105–354), что позволило исключить наличие у больной феохромоцитомы. Следует отметить, что на фоне приема тевабона (алендроната) произошло снижение кальцитонина крови до 78,4 пг/мл. Снижился общий холестерин до 5,83 ммоль/л. Поднялся уровень 25(ОН)Д3 до 21,63 нг/мл. Уровень скорректированного кальция остался низким: 1,99 ммоль/л.

По данным УЗИ ЩЖ за октябрь 2013 г.: ЩЖ не лоцируется (удалена). В мягких тканях шеи патологических образований не выявлено. Лимфоузлы шеи слева: крааниальнее рубца – неизмененные лимфоузлы размерами 3,2 и 2,3 мм. В надключичной области латеральнее левой внутренней яремной вены нечетко лоцируется лимфоузел без четкой дифференциации на зоны, 6х5х7 мм, без видимого кровотока, спаянный с окружающими тканями (возможно, фиброзирующийся).

Диагноз: послеоперационный гипотиреоз (тиреоидэктомия с футлярно-фасциальной лимфодиссекцией и послеоперационной гамма-терапией на шее по поводу МРЩЖ, метастазы в подключичные лимфоузлы слева). Состояние нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе. Ожирение II степени (ИМТ 35 кг/м²). Послеоперационный гипопаратиреоз, компенсированный. Относительная недостаточность витамина Д. Остеопоромалиция. Гипертоническая болезнь II ст. (ОНМК, 1998, 2000 гг.), риск 4. ХСН 1-й ст., II ФК. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, вне обострения. Неалкогольный стеатогепатоз.

Рекомендовано: 1) консультация онколога для решения вопроса об иссечении шейной клетчатки и mts в лимфоузел надключичной области слева; 2) продолжить прием тевабона до 1 года, эссенциале-форте, 3 капсулы в день до 12 месяцев; 3) беталок-ЗОК, 100 мг в день; 4) экватор, 1 таблетка в вечернее время; 5) кардиомагнил, 75 мг вечером; 6) L-тироксин, 100 мкг за 30 минут до завтрака; 7) тиоктацид-БВ, 1 таблетка за 1 час

до завтрака; 8) кальций-сандоз форте, 500 мг на ночь; 9) высокобелковая диета с исключением легкоусвояемых углеводов (варенье, мёд, сахарный песок), 3-разовое питание; 10) компливит, 1 таблетка в сутки во время обеда; 11) через 3 месяца исследовать кальцитонин, паратгормон, тиреотропный гормон (ТТГ), кальций, альбумин в г/л, 25(ОН)Д3, общий холестерин, ЛПНП.

Повторная консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 27.01.2014 г. На УЗИ ЩЖ с учетом всех прошлых заключений УЗИ лимфоузлов на шее не обнаружено. Уровень скорректированного кальция несколько увеличился – до 2,175 ммоль/л, но 25(ОН)Д3 снизился до 15,3 нг/мл.

На УЗИ лимфоузлов от 20.01.2014 г. лимфоузлы шеи не обнаружены.

Кальцитонин несколько поднялся (107,8 пг/мл), ТТГ поднялся (12,34 мМЕ/л).

Рекомендовано: 1) высокобелковая диета с обязательным приемом молочной каши 1 раз в сутки, 5 г сливочного масла, 50 г хлеба, мясо 2 раза в неделю, рыба 3 раза в неделю, 1 яйцо 2 раза в неделю; 2) тиоктацид-БВ, 1 таблетка за 30 минут до завтрака; 3) L-тироксин, 125 мкг в сутки, за 1 час до завтрака, после пробы на велоэргометре/тредмил-теста и консультации кардиолога; 4) беталок-ЗОК, 100 мг после завтрака; 5) элевит, 1 таблетка в день, чередуя с дуовитом, каждые 3 месяца; 6) экватор, 5/10 – 1 таблетка, в 22.00; 7) кардиомагнил, 75 мг, в 22.00; 8) в обед кальцеин-адванс, 2 таблетки, во время еды; 9) аквадетрим, по 10 капель, во время обеда; 10) через 3 месяца исследовать 25(ОН)Д3 и кальцитонин, кальций общий, альбумин в г/л и оттитровать дозу витамина Д и кальция; 11) тебанат, 1 раз в неделю натошак, 1 таблетку в постоянном режиме.

Поскольку произошло снижение витамина 25(ОН)Д3 на фоне приема тевабона (алендроната натрия моногидрат и альфакальцидол), который содержит активную форму витамина Д3, а больная нуждалась в холекальцифероле, который нельзя принимать одновременно с альфакальцидолом, был отменен тевабон и назначены тебанат (алендроната натрия моногидрат) и аквадетрим (холекальциферол).

На сцинтиграмме костной системы с технецием по сравнению с данными от февраля 2013 г. изменений нет.

Уровень кальцитонина в феврале 2014 г. несколько увеличился – до 118,9 пг/мл по сравнению с 78,4 пг/мл в октябре 2013 г.

Повторная консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 5.03.2014 г. Диагноз прежний.

Рекомендовано: 1) консультация онколога для назначения препаратов золендроновой кислоты в постоянном режиме (с учетом того, что на тевабоне и тебанате исчезли лимфатические

узлы на шее и снизился уровень кальцитонина); 2) в апреле исследовать 25(ОН)Д3, Са (кальций), Mg, альбумин в г/л, ПТГ, УЗИ ложа щитовидной железы и лимфоузлов шеи; 3) в мае исследовать кальцитонин и повторить осмотр; 4) осенью повторить КТ легких.

Повторная консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 20.05.2014 г.

Лабораторные данные за апрель 2014 г.: кальцитонин снизился и составил 90,2 пг/мл, витамин Д3 поднялся и составил 32,44 нг/мл на 10 каплях аквадетрима (но 2 недели не принимает последний, что могло обуславливать слабость в ногах), Са снизился до 2,09 ммоль/л, уровень расчетного Са составил 2,032 ммоль/л, Mg на нижней границе нормы 0,77 ммоль/л. ТТГ в пределах нормы – 3,37 мМЕ/л, паратгормон также находится в пределах референтных значений – 3,51 пмоль/л.

При УЗИ ложа щитовидной железы и лимфатических узлов шеи на аппарате экспертного класса метастазов не было обнаружено.

Рекомендовано: 1) повторить денситометрию в конце июня 2014 г. для оценки эффективности лечения остеопороза теваномом; 2) продолжить прием аквадетрима по 12 капель в обед; 3) магне-В6 по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 месяца; 4) исследовать 25(ОН)Д3 через 3 месяца; 5) исследовать кальцитонин и РЭА через 6 месяцев; 6) УЗИ лимфатических узлов шеи через 6 месяцев; 7) в сентябре повторить МРТ легких и сцинтиграфию позвоночника; 8) продолжить прием L-тироксина в дозе 125 мкг за 1 час до завтрака.

Окончательный диагноз: медуллярный рак щитовидной железы, спорадическая форма, рецидив после комбинированного лечения (тиреоидэктомия с экстрафасциальной лимфодиссекцией от 25.03.2011 г., послеоперационная гамма-терапия в 2011 г.), время удвоения кальцитонина – 8 месяцев (по данным J. Barbet, 5-летняя выживаемость при времени удвоения кальцитонина от 6 до 24 месяцев составляет 92%, 10-летняя – 37%, а в случае времени удвоения кальцитонина менее 6 месяцев – 25% и 8% соответственно). Т1 N1 Mx (метастазы в позвоночник L5?). Микрометастазы (?) в лимфоузлы шеи IV уровня. Послеоперационный гипотиреоз, компенсированный на 125 мкг левотироксина натрия. Послеоперационный гипопаратиреоз, компенсированный. Постменопаузальный остеопороз L3, остеопения в поясничной области и шейке бедра. Относительная недостаточность витамина Д3. Остеопоромалиция. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III степени (ОНМК 1998, 2000 гг.), риск 4, ХСН 1-я стадия, II ф. к. Желчно-каменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит вне обострения. Неалкогольный стеатогепатоз.

Обсуждение

На сегодняшний день остаются актуальными вопросы ранней диагностики заболевания на догоспитальном этапе, проведение семейного генетического скрининга наследственных форм медуллярных карцином с внедрением профилактической тиреоидэктомии, разработкой новых методов радионуклидной диагностики и лечения. Очень важно оценивать темпы прироста, а не абсолютное значение кальцитонина, поскольку данный показатель является наиболее важным признаком прогрессирования опухоли. Уровни кальцитонина и ракового эмбрионального антигена необходимо оценивать каждые 6 месяцев; при их росте – каждые $\frac{1}{4}$ периода удвоения концентрации. При сохранении уровня кальцитонина >150 нг/мл следует повторить поиск отдаленных метастазов с надеждой на возможное их иссечение. При медленном росте уровня кальцитонина (время удвоения концентрации >2 лет) прогноз оценивается как хороший, системная химиотерапия не требуется. При сокращении времени удвоения кальцитонина до 6 месяцев необходимо обсудить возможность альтернативных методов лечения (стандартная или нацеленная химиотерапия, иммунорадиотерапия, новые препараты в рамках клинических исследований).

Опыта применения более новых противоопухолевых препаратов, таких как таксаны, гемцитабин, иринотекан, при МРЩЖ в мире накоплено недостаточно. Одним из многообещающих направлений лечения является иммунотерапия дендритными клетками [5, 6]. В неоперабельных случаях при значительном распространении заболевания, а также при доказанном по критерию RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) прогрессировании МРЩЖ методом выбора в настоящее время является системная терапия мультикиназными ингибиторами. В настоящее время в большинстве стран одобрены к применению два препарата данной группы: вандетаниб (капрелса) и кабозантиниб (кометрик). В России одобрено применение вандетаниба (ингибитор протеинкиназ генов RET, MET, VEGFR2). В ходе исследований данный препарат показал частичный ответ у 45% пациентов; безрецидивный период составил 19,5 месяца в группе плацебо и 30,5 месяца в группе пациентов, получавших вандетаниб [7–10]. Оценка эффективности лечения должна проводиться строго по критерию RECIST, так как препараты данной группы обладают свойством снижать синтез кальцитонина и РЭА, что далеко не всегда связано с уменьшением объема опухоли. Учитывая массу побочных эффектов на фоне лечения вандетанибом, последний рекомендован к применению только при метастазах в позвоночник, сопровождающихся выраженным

болевым синдромом. Бисфосфонаты успешно применяются при лечении метастазов в кости рака простаты, рака молочной железы. У нашей пациентки выявлено положительное влияние тевабона и теваната на уровень кальцитонина и лимфоузлы шеи. Через полгода от начала лечения бисфосфонатами на УЗИ шеи перестали визуализироваться лимфатические узлы, диагностированные ранее, а уровень кальцитонина за год снизился со 130,8 пг/мл до 90,2 пг/мл. Поэтому мы можем рекомендовать у пациентов с метастатическим раком щитовидной железы лечение алендронатом, который может снизить уровень кальцитонина, устранить некоторые метастазы в лимфоузлы и препятствовать прогрессированию метастатического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Газизова Д. О., Бельцевич Д. Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 3. – С. 4–21.
2. Абдулхабилова Ф. М., Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., и соавт. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы (Проект национальных клинических рекомендаций) // Эндокринная хирургия. – 2012. – № 1. – С. 5–17.
3. Lam E. T., Ringel M. D., Kloos R. T. et al. Anti_tumor activity of Sorafenib in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. Proceedings of the american association for cancer research. – 2009. Abstract 4513.

4. Papewalis C., Wuttke M., Seissler J. et al. Dendritic cell vaccination with xenogenic polypeptide hormone induces tumor rejection in neuroendocrine cancer // Clin. cancer res. – 2008. – № 14. – P. 4298–4305.

5. Robinson B. G., Paz_Ares L., Krebs A. et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer // J. clin. endocrinol metab. – 2010. – № 95. – P. 2664–2671.

6. Salgia R., Sherman S., Hong D. S. et al. A phase I study of XL184, a RET, VEGFR2, and MET kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced malignancies, including pts with medullary thyroid cancer (MTC) // J. clin. oncol. – 2008. – № 26: Abstract 3522.

7. Wells S. A., Gosnell J. E., Gagel R. F. et al. Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: follow_up results of an open_label phase II trial // ASCO annual meeting proceedings part I. – 2007. – № 25. Vol. 6016.

8. Wells S. A., 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 (ZETA) // J. clin. oncol. – 2012. – № 30. – P. 134–141.

9. Wells S., Gosnell J., Gagel R. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer // J. clin. oncol. – 2010. – № 28. – P. 767–772.

10. Xu L., Wang W. B., Zhao Y. P. et al. Medullary thyroid carcinoma with nodular goiter carries an excellent prognosis // J. surg. oncol. – 2012. – № 106. – P. 169–173.

Поступила 09.06.2014