

Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы

Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г.

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” (директор – акад. РАН и РАМН Дедов И.И.)
Министерства здравоохранения России, Москва

Газизова Д.О. – аспирант ФГБУ ЭНЦ; Бельцевич Д.Г. – доктор мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ ЭНЦ.

За последние 4 года ведущие эндокринологические сообщества разных стран выпустили рекомендации, посвященные диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы. Статья охватывает большинство аспектов ведения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа, кальцитонин, раковоэмбриональный антиген, RET-протоонкоген.

Up-to-date view on diagnostics and treatment of medullary thyroid cancer

Gazizova D.O., Beltsevich D.G.

Federal Endocrinological Research Center, Moscow

During last 4 years leading endocrine societies of the world published clinical recommendations on diagnostics and treatment of medullary thyroid cancer. The article covers most aspects of following patients with this pathology.

Key words: medullary thyroid cancer, multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, calcitonin, CEA, RET-proto-oncogene.

Статья выполнена при поддержке ФЦП “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” на 2009–2013 гг. (мероприятие 1.2.1 – I очередь), тема ПНИР: “Оптимизация методов диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей”.

Определение и эпидемиология

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) происходит из кальцитонинсекретирующих парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы. Данный вид опухоли составляет 4–10% всех случаев рака щитовидной железы [1, 2] и 13,4% всех случаев смерти от рака щитовидной железы [3, 4].

МРЦЖ является наиболее агрессивным среди дифференцированных карцином щитовидной железы. Выживаемость при данном заболевании в наибольшей степени зависит от распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. Так, при заболе-

вании, ограниченном щитовидной железой, 10-летний уровень выживаемости составляет 95%, при наличии регионарных и отдаленных метастазов – 70 и 40% соответственно [5].

В 20–25% случаев МРЦЖ представлен в рамках наследственных синдромов МЭН 2 типа, в остальных случаях выявляется как спорадическое заболевание [6–12].

Аутосомно-доминантно наследуемые синдромы МЭН 2 типа встречаются с частотой 1 на 30 000 населения [13, 14], среди них выделяют синдром Сиппла (МЭН 2А), семейный МРЦЖ и синдром МЭН 2В.

В основе наследственных синдромов – мутация гена *RET*, кодирующего трансмембранно расположенный рецептор тирозинкиназы. Активация данного рецептора приводит к неконтрольной пролиферации С-клеток.

Наиболее распространенным из наследственных вариантов является синдром МЭН 2А. МРЦЖ, как первичное проявление дан-



Бельцевич Дмитрий Германович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: beltsevich@rambler.ru

ного синдрома, развивается в возрасте от 5 до 25 лет [15] у 90% носителей мутации. Одно- либо двусторонняя феохромоцитома и первичный гиперпаратиреоз развиваются в 57 и 15–30% случаев соответственно [16–19]. Наиболее редкими проявлениями являются болезнь Гиршпрунга и кожный лихеноидный амилоидоз.

При семейной форме МРЦЖ заболевание развивается позже и протекает менее агрессивно, характеризуется поражением щитовидной железы в нескольких поколениях без других проявлений синдрома МЭН 2А [20]. Менее строгим определением данного состояния является изолированное наличие МРЦЖ как минимум у четырех членов семьи [21]. Необоснованная постановка диагноза семейной формы МРЦЖ несет риск несвоевременной диагностики феохромоцитомы.

МЭН 2В ассоциирован с наиболее агрессивным течением МРЦЖ, который может развиваться уже на первом году жизни. Сложность выявления данных форм связана с высокой частотой развития мутаций *de novo* (более 50% случаев) [22, 23], которые возникают исключительно по отцовской аллели. МЭН 2В характеризуется ранней манифестацией феохромоцитомы (начиная с 12-летнего возраста) [24] и наличием следующих фенотипических признаков: марфаноподобной внешности; множественных ганглионевриномах конъюнктивы, слизистых рта, пищевода и кишечника либо роговичного нерва; деформаций стоп, грудной клетки и т.д.

Спорадический МРЦЖ может возникнуть в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на 30–60 лет. Агрессивность течения данной формы МРЦЖ значительно варьирует. Соматические мутации гена *RET* при нем описаны в 25–71% случаев [25, 26].

Диагностика МРЦЖ

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов обследования, МРЦЖ, как и десять лет назад, диагностируется на 3-й и 4-й стадиях заболевания более чем в 50% случаев [27, 28].

Основными методами диагностики МРЦЖ являются ультразвуковой метод исследова-

ния (УЗИ), тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) и исследование кальцитонина крови.

Характерными ультразвуковыми признаками МРЦЖ, как и других видов рака щитовидной железы, являются солидное строение, гипоехогенность, неровность контуров, наличие микро-/макрокальцинатов [12, 29, 30]. При сравнении ультразвуковых критериев медуллярного и папиллярного рака щитовидной железы S.H. Kim и соавт. [31] не обнаружили различий по таким характеристикам как размер, эхогенность, наличие кальцинатов, однако при МРЦЖ узлы были более овальной формы, чем при папиллярном раке. S. Lee и соавт. [32] сделали вывод, что для МРЦЖ характерны больший размер и более частая встречаемость кистозных изменений по сравнению с папиллярным раком. Таким образом, ультразвуковые признаки рака щитовидной железы обладают низкой специфичностью и не позволяют провести дифференциальную диагностику его видов.

По данным Т.Т. Кондратьевой [33], в РОНЦ РАМН специфический цитологический диагноз МРЦЖ был установлен у 86% больных. Т.С. Chang и соавт. [34], сравнивая результаты цитологического и гистологического исследований 32 пациентов с доказанным МРЦЖ, определили 82%-ную чувствительность ТАБ, при этом в трех случаях была диагностирована фолликулярная неоплазия, в одном – десмоидная опухоль, а в двух других цитологическая картина оказалась “подозрительной на наличие медуллярного рака”, что явилось показанием для направления всех пациентов на оперативное лечение. Аналогичные данные, свидетельствующие о 99%-ной чувствительности ТАБ при определении злокачественности процесса и 89%-ной чувствительности в диагностике МРЦЖ, были получены К. Papaparaskeva и соавт. [35]. Те же характеристики в исследовании M.J. Vugalho и соавт. [36] составили 91 и 63% соответственно, в то время как чувствительность исследования кальцитонина для диагностики МРЦЖ составила 98%.

В ряде европейских исследований, изучавших уровень кальцитонина у пациентов с узловым зобом, была выявлена гораздо

меньшая чувствительности ТАБ (30–50%) [37, 38]. Такая низкая чувствительность метода, по мнению авторов, могла быть связана с отсутствием повсеместного использования иммуноцитохимического исследования на кальцитонин, с ошибками в диагностике нетипичных форм МРЦЖ и сложностью выбора узлов для ТАБ при многоузловом зобе. Таким образом, основываясь только на результатах ТАБ в рутинной практике, значительная часть пациентов может не получить своевременного и адекватного (включающего центральную лимфаденэктомию) оперативного лечения.

Противоречивы результаты работ, посвященных изучению информативности исследования кальцитонина в материале, полученном при ТАБ. Ряд авторов заявляют о 100%-ной информативности этого метода в диагностике МРЦЖ [39, 40], тогда как в работе F. Massaro и соавт. [41] данный метод не продемонстрировал преимуществ в диагностике МРЦЖ по сравнению с исследованием кальцитонина в ходе пробы с пентагастрином или рутинной ТАБ.

Единого мнения о необходимости включения в алгоритм обследования пациентов с узловым зобом анализа крови на кальцитонин в настоящее время не достигнуто. По данным R. Elisei и соавт. [38], при исследовании кальцитонина у 10 864 пациентов с узловым зобом частота выявления МРЦЖ составила 0,4%. В группу контроля вошли пациенты с МРЦЖ, которым не проводился скрининг на кальцитонин. При сравнении двух групп имелась существенная разница в стадии заболевания на момент диагностики. Как следствие этого, у пациентов, прошедших скрининг кальцитонина, частота достижения полной (биохимической) ремиссии после хирургического лечения составила 59%, в отличие от больных без предоперационной оценки кальцитонина, где ремиссия достигнута у 2,7%. Более того, как 5-, так и 10-летняя выживаемость в двух группах существенно отличались и составили 97,7 и 86,8% в первой и 81,5 и 43,7% во второй группе соответственно.

В другом исследовании, проведенном G. Chambon и соавт. [42], анализ крови на кальцитонин проводился 2733 пациентам,

направленным на хирургическое лечение по поводу узлового зоба. У 12 пациентов уровень базального кальцитонина оказался выше 10 пг/мл. МРЦЖ по результатам ТАБ был диагностирован у 7 из них. В оставшихся 5 случаях диагноз МРЦЖ был установлен только на этапе срочного гистологического исследования. Несмотря на то что размеры опухоли этих пациентов не превышали 1 см, у одного из них было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов центральной зоны. Отсутствие правильного предоперационного диагноза может приводить к неадекватному объему оперативного вмешательства и неправильной тактике послеоперационного ведения.

Очевидно, что рутинное исследование кальцитонина приведет к увеличению диагностики медуллярных микрокарцином, клиническое значение которых, по мнению ряда экспертов, неоднозначно [43, 44]. Однако доказано, что частота метастазирования в региональные лимфоузлы при опухолях менее 1 см, по данным различных исследований, варьирует от 4,7 до 30,9% [45–50]. При этом все случаи регионарного метастазирования связаны с опухолями размером от 0,5 до 1 см. Важен тот факт, что при опухолях менее 0,5 см дооперационное повышение уровня базального кальцитонина наблюдается только в половине случаев [42].

Одним из аргументов противников повсеместного исследования кальцитонина является относительно низкая распространенность МРЦЖ среди пациентов с узловым зобом, которая варьирует, по данным различных авторов, от 0,4 до 2,85% [37, 38, 51–58]. В то же время, помимо МРЦЖ, гиперкальцитонинемия может выявляться на фоне нейроэндокринных опухолей легких, поджелудочной железы, почечной недостаточности, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, вследствие приема ингибиторов протонной помпы и др. (табл. 1). Возможны технические причины ложного повышения кальцитонина (табл. 2). Кроме того, на концентрацию кальцитонина оказывают влияние пол, возраст, вес, отклонение уровня кальция в крови [59–61].

Как известно, первичная С-клеточная гиперплазия является предопухолевым стади-

Таблица 1. Причины повышения кальцитонина, не связанные с МРЦЖ [74]

1. Мелкоклеточный рак легких*
2. Различные нейроэндокринные опухоли*
3. Хроническая почечная недостаточность*
4. Пернициозная анемия*
5. Синдром Золлингера*
6. Панкреатит*
7. Лимфоцитарный тиреоидит**
8. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы**

Примечания: * – отсутствие ответа в ходе стимуляционных тестов (кальций, пентагастрин); ** – возможно повышение выработки кальцитонина в ходе стимуляционных тестов вследствие наличия вторичной С-клеточной гиперплазии.

ей МРЦЖ при синдромах МЭН 2 типа. До внедрения в широкую практику генетического анализа крови на мутации гена *RET* ее наличие позволяло подтвердить наследственный генез МРЦЖ. Вторичная С-клеточная гиперплазия встречается при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, при гиперпаратиреозе и других состояниях. Значение этого феномена окончательно не определено, достоверных данных о повышенном риске развития МРЦЖ при вторичной С-клеточной гиперплазии не получено [62]. Необходимость оптимизации методов дифференциальной диагностики причин гиперкальцитонинемии продиктована данными проспективных исследований о 50%-ной частоте повышения кальцитонина в диапазоне 20–100 пг/мл, связанного именно с вторичной С-клеточной гиперплазией [37, 58].

Проблема низкой специфичности исследования базального кальцитонина в диагностике МРЦЖ была продемонстрирована

J.R. Halm и соавт. [58]. У 56 из 1448 (3,9%) пациентов с узловым зобом уровень кальцитонина оказался выше 10 пг/мл (превышал 99-й перцентиль для здоровых лиц), однако только у 10 из них при гистологическом исследовании был подтвержден МРЦЖ. Стоит подчеркнуть, что у всех этих пациентов уровень кальцитонина в ходе стимуляционного теста с пентагастрином оказался выше 100 пг/мл. У пациентов без МРЦЖ подобный стимулированный уровень кальцитонина был получен лишь в двух случаях.

Одну из немногочисленных работ, посвященных дифференциальной диагностике МРЦЖ и вторичной С-клеточной гиперплазии, провели A. Machens и соавт. [63]. Учитывая наличие большего пула С-клеток у мужчин, авторы предложили различные критерии диагностики МРЦЖ в зависимости от пола. В исследование были включены 26 пациентов с МРЦЖ (размером менее 1 см) и 74 пациента с вторичной С-клеточной гиперплазией, подтвержденной отрицательными результатами анализа гена *RET*. У женщин базальный уровень кальцитонина более 20 пг/мл обладал 89%-ной чувствительностью и 75%-ной специфичностью в отношении МРЦЖ, у мужчин чувствительность и специфичность уровня cut-off кальцитонина 25 пг/мл составили 50 и 65% соответственно. К сожалению, опубликованные данные не содержат информации о чувствительности более низких величин базального кальцитонина в мужской популяции, увеличение же специфичности до 100% наблюдалось при cut-off уровне базального кальцитонина 100 пг/мл. У женщин концентрация стимулированного кальцитонина в ходе пробы с пентагастрином более

Таблица 2. Технические причины неправильного определения кальцитонина [74]

	Причины	Результат
1.	Несоблюдение правил хранения сыворотки	ложноотрицательный
2.	Hook-effect при высоких значениях	ложноотрицательный
3.	Прием лекарственных препаратов (например, ингибиторов протонного насоса (омепразол))*	ложноположительный
4.	Наличие гетерофильных антител	ложноположительный
5.	Референсные значения должны быть установлены в каждой лаборатории	
6.	Аналитическая и функциональная чувствительность метода должна быть установлена в каждой лаборатории	

Примечания: * – отсутствие ответа в ходе стимуляционных тестов (кальций, пентагастрин).

250 пг/мл обладала 89%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью. У мужчин 100%-ной специфичностью обладал уровень стимулированного кальцитонина 500 пг/мл, наиболее же чувствительной оказалась концентрация 100 пг/мл (при специфичности 53%).

Представленное исследование продемонстрировало, что интерпретация как базального, так и стимулированного уровня кальцитонина представляет больше трудностей у мужчин, чем у женщин. Учитывая, что наиболее важной характеристикой теста первого уровня, каким является исследование базального кальцитонина, является чувствительность, а теста второго уровня – специфичность, кажется более целесообразным выяснение именно этих величин.

По причине отсутствия во многих странах пентагастрина все большее значение приобретает стимуляционный тест с глюконатом кальция. Следует заметить, что упоминаемая в большинстве клинических рекомендаций доза вводимого 10%-ного раствора глюконата кальция (2,0–2,5 мг/кг) указана в перерасчете на элементарный кальций [64, 65]. В 1 мл 10%-ного раствора глюконата кальция содержится около 9 мг элементарного кальция, таким образом, необходимо вводить 0,27 мл/кг глюконата кальция. Например, пациенту весом 60 кг необходимо ввести 16,2 мл 10%-ного раствора глюконата кальция, что составит 146 мг элементарного кальция ($60 \times 0,27 = 16,2$ мл). Максимально допустимой дозой (все пациенты весом более 70 кг) является 20 мл 10%-ного раствора глюконата кальция. С целью уменьшения выраженности побочных эффектов (ощущение жара, снижение артериального давления, аритмия, обморок, остановка сердца) необходимо медленное, как минимум в течение 30 с, введение препарата, пациент должен находиться в горизонтальном положении. Противопоказаниями к проведению пробы являются гиперкальциемия и одновременный прием сердечных гликозидов. Отсутствует единое мнение о времени и количестве заборов крови на кальцитонин, но принимая во внимание, что пик концентрации в 100% случаев приходится на 2-ю и 5-ю минуты после введения глюконата кальция, кажется

целесообразным проводить забор крови на 0, 2 и 5-й минутах. Пробирки с кровью необходимо сразу поместить в лед, так как при комнатной температуре кальцитонин достаточно быстро распадается.

P. Doyle и соавт. [66] сравнивали величины базального, стимулированного пентагастрином и кальцием кальцитонина у 50 некурящих волонтеров. Наличие патологии щитовидной железы было исключено при помощи УЗИ, исследования ТТГ и тиреоидных гормонов, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Уровень базального кальцитонина (95-й перцентиль) составил 5 пг/мл у мужчин и 5,7 пг/мл у женщин. Пиковая концентрация кальцитонина на 2-й минуте пробы с глюконатом кальция (95-й перцентиль) составила 95,4 пг/мл у мужчин и 90,2 пг/мл у женщин, тогда как в ходе пробы с пентагастрином была гораздо ниже – 37,8 и 26,2 пг/мл соответственно. Вторым из многочисленных сравнивающих стимуляционных тестов исследований, является работа С. Colombo и соавт. [67]. В группе контроля уровень стимулированного кальцитонина в обеих пробах не превышал 50 пг/мл. У пациентов с многоузловым зобом и хроническим аутоиммунным тиреоидитом пиковый уровень кальцитонина был до двух раз выше, чем у здоровых (стимулированный кальцием – 98–184 пг/мл; пентагастрином – 21–86 пг/мл).

Оба исследования продемонстрировали меньшую частоту и выраженность побочных эффектов при введении кальция, что, учитывая его низкую стоимость и повсеместную распространенность, делает этот тест многообещающей альтернативой пробы с пентагастрином во всех странах.

Изучению экономической целесообразности исследования кальцитонина у всех пациентов с узловым зобом посвящена аналитическая работа K. Cheung и соавт. [68], выполненная в США. Оптимистично предполагая 98%-ную специфичность уровня базального кальцитонина >50 пг/мл, проведенный анализ показал, что увеличение стоимости обследования пациентов с узловым зобом на 5,3% приведет к 113 000 спасенных лет жизни. Кроме того, авторы доказали, что по экономической эффективности исследова-

ние кальцитонина можно сравнить с маммографией и колоноскопией при диагностике рака молочной железы и толстого кишечника соответственно. G. Chambon и соавт. [42] в своей работе допустили, что все случаи МРЦЖ размером более 1 см возможно диагностировать исключительно при помощи ТАБ и УЗИ. При этом расходы на выявление одной микрокарциномы МРЦЖ в ходе исследования кальцитонина всем пациентам с узловым зобом составили 12 570 евро (около 550 000 рублей). Ряд специалистов считают, что данная сумма слишком велика, другие же уверены, что затраты на повторные оперативные вмешательства, медикаментозное лечение будут значительно ее превосходить [38, 69–72].

Таким образом, единой позиции о целесообразности включения в алгоритм обследования всех пациентов с узловым зобом анализа на кальцитонин пока не достигнуто. Согласно рекомендациям Американской тиреологической ассоциации (АТА) от 2009 г., экспертная группа высказалась “ни за, ни против рутинного исследования кальцитонина” при начальном обследовании пациентов с узловым зобом [73]. Согласно международным рекомендациям 2010 г. Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) / Итальянской ассоциации клинических эндокринологов (АСЕ) / Европейской ассоциации тиреологов (ЕТА), оценка уровня кальцитонина должна проводиться всем пациентам с узловым зобом, направляемым на хирургическое лечение.

В 2013 г. был опубликован отдельный документ по позиции ЕТА по данному вопросу. Высказаны рекомендации по исследованию кальцитонина абсолютно всем пациентам с узловым зобом при соблюдении следующих условий: 1) исследование кальцитонина не должно проводиться при отсутствии узлового зоба; 2) исследование кальцитонина показано только при наличии узлов, определяемых по данным УЗИ; 3) при незначительном повышении базального кальцитонина (в диапазоне от 10 до 60 пг/мл) показано проведение стимуляционных проб; 4) в каждом случае необходимо исключить другие причины повышения кальцитонина (см. табл. 1, 2); 5) повышение уровня как базаль-

ного, так и стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл крайне подозрительно в отношении МРЦЖ; 6) повышение уровня стимулированного кальцитонина менее 60 пг/мл следует рассматривать как физиологический ответ; 7) повышение уровня стимулированного кальцитонина от 60 до 100 пг/мл требует динамического наблюдения – проведения пробы через 6–12 мес; 8) особое внимание следует уделять кратности повышения уровня кальцитонина в ходе стимуляционных тестов, при МРЦЖ она составляет более 3–4 раз [74].

Необходимо принять во внимание тот факт, что эффективное лечение МРЦЖ возможно только при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов [12, 38, 75]. В отличие от других высокодифференцированных форм рака щитовидной железы при распространенных формах МРЦЖ лечебный спектр достаточно узок, существует единственный эффективный метод лечения ингибиторами тирозинкиназы. Препараты этой группы в настоящее время очень дороги и недоступны большинству пациентов. В связи с тем, что своевременное выявление МРЦЖ снижает количество распространенных форм, нам кажется очевидным и целесообразным включение в алгоритм обследования пациентов с узловым зобом исследования на кальцитонин.

При получении результата, превышающего референсные значения, необходимо провести стимуляционную пробу с глюконатом кальция по ранее приведенному алгоритму. Показанием к оперативному лечению по-прежнему остается значение более 100 пг/мл, однако, наиболее вероятно, что данный уровень будет пересмотрен для тестов с глюконатом кальция после получения результатов дополнительных исследований.

Всем пациентам с дооперационно установленным диагнозом МРЦЖ, кроме кальцитонина, необходимо исследование уровня карциноэмбрионального /раковоэмбрионального антигена (КЭА/РЭА) [12, 27, 76]. Данный показатель повышается при некоторых опухолевых заболеваниях помимо МРЦЖ, в первую очередь, при раке толстой кишки, доброкачественных и злокачественных опухолях желудка, легких, молочных же-

лез, яичников. На его величину оказывают влияние курение, наличие инфекционного процесса, панкреатита, цирроза печени. Неопухолевые заболевания редко вызывают повышение РЭА более 10 нг/мл. Исследование РЭА у пациентов с МРЦЖ дает дополнительную информацию о распространенности опухолевого процесса, а в редких случаях отсутствия повышения кальцитонина может являться единственным маркером заболевания [12, 77].

Опухолевая ткань при МРЦЖ помимо кальцитонина и РЭА может экспрессировать ряд других онкомаркеров, повышение в крови последних может наблюдаться при распространенных формах заболевания [78]. Описаны клинические случаи крайне агрессивных форм МРЦЖ, сопровождающихся повышением уровня углеводного антигена 19-9 [79], онкомаркера злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [80–82]. Необходимо проведение дополнительных исследований с целью подтверждения наличия взаимосвязи дедифференцировки МРЦЖ и повышения Са 19-9.

МРЦЖ при синдромах МЭН 2 типа

К прогностическим маркерам, которые позволяют разделить пациентов на группы риска, относят возраст манифестации МРЦЖ, стадию опухолевого процесса, вид мутации гена *RET* при синдроме МЭН 2 типа. Для последнего, в отличие от синдромов МЭН 1 типа, четко доказана зависимость между видом мутации, клиническими проявлениями и агрессивностью течения МРЦЖ [21, 83–85].

RET-протоонкоген, кодирующий рецептор тирозинкиназы, состоит из 21 экзона и расположен на длинном плече 10-й хромосомы (10q11.2). Активирующие точечные мутации *RET*-протоонкогена обнаруживаются в 98% случаев синдрома МЭН 2 типа, при этом подавляющее их число – это миссенс-мутации [15, 86, 87]. Подобно другим рецепторным тирозинкиназам, молекула *RET*-белка включает большой внеклеточный домен, участвующий в узнавании и связывании его лигандов и корецепторов, трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен, участвующий в фосфори-

лировании активированной тирозинкиназы *RET*, в стимулировании ее сигнальных путей.

Американской тиреоидологической ассоциацией в 2009 г. создана классификация мутаций гена *RET*, учитывающая корреляцию генотипа и фенотипа. В зависимости от агрессивности течения МРЦЖ выделены четыре группы мутаций (A–D, от наименее к наиболее агрессивным, соответственно) [27]. По мере обнаружения новых и уточнения особенностей клинического течения уже известных мутаций данная классификация требует постоянного дополнения и коррекции. Актуальная информация по описанным мутациям находится в интернет-базах данных (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>; <http://www.arup.utah.edu/database/MEN2>).

Суммируя данные, накопленные по герминальным мутациям, можно сделать следующие выводы:

1. Около 98% пациентов с синдромом МЭН 2А типа имеют мутации в 10-м и 11-м экзонах гена *RET* [21, 27, 88]. Из них у 87% мутация расположена в 634-м кодоне, что приводит к развитию помимо МРЦЖ одно- либо двусторонней феохромоцитомы, гиперпаратиреоза. У остальных мутации в большинстве случаев расположены в 609, 611, 618 и 620-м кодонах, при этом феохромоцитомы и гиперпаратиреоз развиваются реже [27, 89–91]. Все вышеописанные мутации в гетерозиготном состоянии обнаружены во внеклеточном домене *RET*. Агрессивность течения МРЦЖ при МЭН 2А очень гетерогенна (группы риска А–С) [15, 27].

2. При семейной форме МРЦЖ обнаружить мутацию удастся в 88% случаев [21, 92–95]. Подавляющее их число расположено в нецистеиновых кодонах 5, 8, 13, 14 и 15-го экзонов, соответствующих внутриклеточному тирозинкиназному домену. 20–30% мутаций расположены в следующих цистеиновых кодонах внеклеточного участка рецептора: 609, 611, 618, 620 и 634. Интересен тот факт, что распространенность тех или иных мутаций сильно варьирует в зависимости от страны [91, 94, 96–98]. Семейный МРЦЖ характеризуется поздней манифестацией и низкой агрессивностью (группа риска А).

3. Наиболее неблагоприятный прогноз, с возможной манифестацией заболевания

на первом году жизни, имеют пациенты с синдромом МЭН 2В (группа риска D). При этом более чем у 95% больных обнаруживают одну и ту же миссенс-мутацию в кодоне 918 (экзон 16), вызывающую замену метионина на треонин, а у 3% – замену А883F (экзон 15) [21, 91]. В остальных случаях встречаются сочетанные мутации 805, 806 и 904-го кодонов + V804M [99, 100]. Всего мутации гена *RET* определяются в 98% случаев синдрома МЭН 2В, все они расположены внутри каталитического ядра протеинкиназы во внутриклеточном домене. Все случаи сопровождаются развитием марфаноподобной внешности, нейрофибром слизистых либо роговичного нерва [15].

За последние несколько лет выявлено множество новых мутаций, большинство из которых ассоциировано с семейным МРЦЖ [98, 101–103]. В ряде случаев данные мутации описаны у очень ограниченного количества пациентов, членов одной семьи. По этой причине невозможно с уверенностью говорить, действительно ли эти случаи являются генетически детерминированными либо это спорадический МРЦЖ в сочетании с полиморфизмом гена *RET* [104, 105].

Ряд исследований посвящен изучению роли наследуемых полиморфизмов одного из нуклеотидов гена *RET* в развитии и прогрессировании спорадического МРЦЖ. Проведенный в 2012 г. метаанализ включает 15 работ, посвященных изучению следующих однонуклеотидных полиморфизмов: А45А (rs1800858), G691S (rs1799939), L769L (rs1800861), S836S (rs1800862), S904S (rs1800863), and IVS1-126G>T (rs2565206). В результате данной работы была установлена связь между развитием спорадического МРЦЖ и наличием следующих полиморфизмов: S836S and IVS1-126G>T [106]. Однако для окончательных выводов требуется проведение дополнительных исследований.

Генетический анализ крови на мутации *RET*-протоонкогена проводится всем пациентам с МРЦЖ, вне зависимости от наследственного анамнеза и наличия других компонентов синдрома МЭН 2 типа. При подтверждении последнего показано обследование всех прямых родственников. Данная рекомендация основана на том, что до 10%

пациентов с клинически спорадическим МРЦЖ имеют наследственную форму заболевания [107].

При подтверждении синдрома МЭН 2 типа у детей в обязательном порядке рекомендуется выполнение превентивной тиреоидэктомии [27, 108, 109]. При уровне базального кальцитонина более 40 пг/мл последняя должна быть дополнена центральной лимфаденэктомией. Предпочтительный возраст оперативного вмешательства, согласно рекомендациям ААСЕ, зависит от агрессивности мутации гена *RET* (от 1 года при МЭН 2В до 5 лет при мутациях с наименьшей агрессивностью) [27].

Однако в последнее время появилось несколько работ, продемонстрировавших, что при уровне базального кальцитонина, не выходящем за пределы референсных значений, вероятность развития МРЦЖ близка к нулю. Более того, доказано, что уровень кальцитонина менее 40 пг/мл свидетельствует только об интратиреоидно расположенной микрокарциноме без вовлечения регионарных лимфоузлов [110–112]. В проспективном исследовании R. Elisei и соавт. показали, что проведение тиреоидэктомии может быть отложено до момента повышения уровня базального либо стимулированного кальцитонина более 10 пг/мл при ежегодно проводимом скрининге. По результатам 18-летнего наблюдения было доказано: частота достижения полной ремиссии не отличается при индивидуализированном и стандартном подходах вне зависимости от типа мутации гена *RET*. Послеоперационные осложнения, развитие которых в значительной степени зависит от возраста проведения оперативного вмешательства, наблюдались в группе с отсроченным оперативным вмешательством достоверно реже, чем при стандартном подходе [110].

Соматические мутации гена *RET*

Существуют данные, что соматические мутации гена *RET* при МРЦЖ не являются иницирующими, могут возникать в отдельных субпопуляциях опухоли [113]. Таким образом, к развитию данного заболевания могут быть причастны неизвестные до настоящего момента факторы.

Описано множество типов соматических мутаций гена *RET*, однако наиболее часто встречается мутация M918T. Так, T. Shilling и соавт. [114] обнаружили последнюю либо в первичной опухоли, либо в лимфатических узлах у 62% пациентов. При наличии указанной мутации отмечалось более агрессивное течение заболевания. По результатам исследования соматических мутаций в 10, 11, 13–16-м экзонах гена *RET* и 10-летнего наблюдения за пациентами R. Elisei и соавт. установили, что только стадия заболевания и наличие соматической мутации коррелировали с худшим прогнозом [115]. M.M. Moura и соавт. [116] при исследовании мутаций в 5, 8, 10–16-м экзонах у 51 пациента выделили три группы агрессивности течения МРЦЖ. При наличии мутации в 15-м, 16-м экзонах наблюдается наиболее неблагоприятное течение заболевания. Наименее агрессивным течением отличались случаи МРЦЖ без соматических мутаций, тогда как пациенты с мутациями в 5, 8, 10–14-м экзонах были отнесены к группе промежуточного риска. J. Zedenius и соавт. [117] удалось осуществить генетический анализ на наличие мутации M918T из материала, полученного при ТАБ, что может иметь практическое значение при планировании объема оперативного вмешательства.

Противоположные результаты получены в других работах [118–121], где не было найдено зависимости агрессивности течения МРЦЖ и наличия соматических мутаций гена *RET*.

Помимо гена *RET*, в патогенезе sporadического МРЦЖ изучается роль мутаций суперсемейства гена *RAS*. При МРЦЖ описаны мутации 12, 13, 61 и 72-го кодонов гена *H-RAS*; 12, 61 и 61-го кодонов генов *K-RAS* и *N-RAS* соответственно. До последнего времени исследования, изучающие наличие мутаций данной группы генов, проводились лишь на небольших когортах пациентов. При этом вышеописанные мутации либо не были обнаружены вообще [122–128], либо были обнаружены лишь в небольшом проценте случаев [129–132].

В 2008 г. N. Goutas и соавт. [133] сообщили о высокой распространенности мутаций *K-RAS* (40,9%) в группе 44 пациентов со

спорадическим МРЦЖ. M.M. Moura и соавт. заявили о взаимоисключающем наличии соматических мутаций *RET* и *H-RAS*, *K-RAS*. Так, последние были обнаружены в 2,5 и 68% случаев при наличии и отсутствии sporadических мутаций гена *RET* соответственно. Эти данные получили подтверждение в итальянском исследовании R. Ciampi и соавт. [25], включавшем 108 пациентов со sporadическим МРЦЖ. Общая частота обнаружения соматических мутаций *RAS*-гена составила 10,1%. Исследователи доказали отсутствие зависимости между наличием *RAS*-мутаций и полом, возрастом, стадией заболевания, прогнозом пациента. При сравнении двух групп пациентов с мутациями *RAS* и без каких-либо мутаций (ни *RET*, ни *RAS*) установлено, что в первой достоверно чаще наблюдается полная ремиссия заболевания. В противоположность этому, прогноз в группе пациентов с мутациями гена *RET* был существенно хуже, чем в группе пациентов с мутациями *RAS* и без каких-либо мутаций.

Особого внимания заслуживает метаанализ, в который были включены все опубликованные до 2012 г. исследования, изучавшие соматические мутации *RAS* при МРЦЖ. Согласно результатам, распространенность мутаций *H-*, *K-* и *N-RAS* составила 32/393 (8,1%), 26/397 (6,5%) и 2/359 (0,5%) соответственно. Общая распространенность мутаций *RAS* – 8,8% [25].

N. Agrawal и соавт. исследовали ткань 17 пациентов на наличие мутаций 21 000 генов с целью поиска неизвестных генетических аномалий, приводящих к развитию sporadического МРЦЖ. Несмотря на то что в ходе исследования были выявлены мутации генов *MDC1*, *PTPRJ*, *SF3B1*, *SF3B3*, их патологическая роль в развитии МРЦЖ не подтвердилась [26].

Хирургическое лечение

При обоснованном подозрении либо доказанном наличии МРЦЖ, отсутствии обширной местной инвазии, регионарных и отдаленных метастазов объем первичного оперативного вмешательства в настоящее время не является предметом дискуссий и включает в себя тотальную тиреоидэктомию с профи-

лактическим удалением центральной клетчатки шеи (VI уровень) [6, 27].

Проведение боковых лимфодиссекций показано только при доказанном наличии метастазов. Однако в ряде исследований было показано, что при наличии распространенного опухолевого процесса объем оперативного вмешательства не влияет на частоту достижения биохимической ремиссии [6, 83, 134]. После операции, выполненной при наличии регионарных метастазов, нормализация уровня базального кальцитонина наблюдается только в 10% случаев [135]. Однако большинство специалистов все-таки придерживаются мнения, что при доказанном наличии метастазов в регионарные лимфоузлы показано выполнение лимфаденэктомии в пределах данной зоны. Это позволяет снизить риск местного рецидива, дальнейших осложнений [6, 135, 136].

При распространенных отдаленных метастазах либо обширном местном распространении единого мнения о необходимости и объеме оперативного вмешательства в зоне первичной опухоли и регионарного метастазирования в мире не достигнуто. Показания и объем хирургического вмешательства в этих случаях должны оцениваться индивидуально. Неоспорима необходимость паллиативных вмешательств при наличии или угрозе сдавления сосудов, трахеи, пищевода, болевом синдроме. Также в ряде случаев уменьшение опухолевой массы приводит к исчезновению, либо уменьшению выраженности эндокринзависимой диареи. В любом случае, более приемлемой является щадящая хирургическая тактика, выполняемая с целью локального ограничения процесса, с сохранением жизненно важных функций: речи, глотания и функции околощитовидных желез [12, 27, 40].

Несколько работ посвящено изучению эффективности повторных оперативных вмешательств при наличии рецидива в области первичной опухоли либо зонах регионарного метастазирования [137–139]. В большинстве работ повторное оперативное вмешательство позволило достигнуть снижения базального уровня кальцитонина до референсных значений у трети пациентов, однако частоту достижения биохимической ремис-

сии заболевания по результатам данных исследований оценить невозможно. Наиболее обнадеживающие результаты продемонстрированы в исследовании E. Fialkowski и соавт. [140]. Из 56 пациентов после повторной операции 46,4% в течение 8–10 лет наблюдения имели уровень кальцитонина менее 100 пг/мл при отсутствии визуализации очага доступными методами. E. Kebebew и соавт. [139] сообщают, что в группе 33 пациентов с МРЦЖ только у двоих (6%) удалось добиться полной биохимической ремиссии заболевания после повторного оперативного вмешательства, причем у обоих пациентов наблюдался относительно низкий дооперационный уровень кальцитонина (53 и 322 нг/дл). Таким образом, повторные операции могут приводить к стабилизации процесса у 40–50% пациентов, но не стоит забывать, что они несут повышенный риск осложнений. Кроме того, отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие прогноз при повторном оперативном вмешательстве и без него.

Послеоперационное наблюдение

Учитывая тот факт, что около 50% пациентов, направляемых на хирургическое лечение по поводу МРЦЖ, имеют вовлечение регионарных лимфатических узлов, а 20% – отдаленные метастазы [141, 142], достижение биохимической ремиссии заболевания в большинстве случаев практически невозможно. Таким образом, пациенты с МРЦЖ требуют длительного многолетнего наблюдения с целью своевременного обнаружения рецидива заболевания, определения его локализации и при необходимости проведения лечения.

Основой ведения пациентов с МРЦЖ в ранние и отдаленные сроки после оперативного лечения является мониторинг уровня кальцитонина, РЭА и УЗИ шеи. Исследование опухолевых маркеров настолько чувствительно, что их повышение зачастую происходит задолго до возможности визуализировать очаг рецидива с помощью доступных на сегодняшний день методов.

В исследовании, включавшем 214 пациентов после тотальной тиреоидэктомии, выполненной по поводу дифференцированного

рака щитовидной железы, концентрация кальцитонина была ниже порога определения у всех исследуемых [143]. В дополнение к базальному кальцитонину для суждения об опухолевом остатке ряд авторов предлагают также использовать стимуляционные тесты [144]. О наличии полной биохимической ремиссии МРЦЖ можно говорить при неопределяемом уровне базального и стимулированного кальцитонина. В этом случае пациент имеет 3%-ный риск биохимического рецидива заболевания (т.е. повышения концентрации опухолевых маркеров без визуализации очага) в ходе многолетнего наблюдения [134].

Согласно рекомендациям Американской тиреологической ассоциации, впервые исследование кальцитонина и РЭА проводится через три месяца после оперативного лечения, так как к этому времени их уровни достигают своего минимума [145, 146]. Однако существуют работы, продемонстрировавшие, что уже через 72 ч после хирургического вмешательства можно судить о наличии либо отсутствии полной ремиссии заболевания по нормализации базального уровня кальцитонина [147].

Дополнительным прогностическим параметром служит скорость нарастания опухолевых маркеров [145]. А. Miyauchi и соавт. [148] предложили стандартизированный способ оценки динамики роста, а именно времени удвоения кальцитонина и РЭА. Вычисление этого параметра делает более информативной оценку величины опухолевых маркеров, которая может как изменяться в сторону увеличения, так и незначительно уменьшаться при сравнении только двух точек. В своем исследовании J. Varbet и соавт. [149] сделали вывод, что при времени удвоения кальцитонина менее 6 мес 5- и 10-летняя выживаемость составляют 25 и 8%; при времени удвоения от 6 до 24 мес – 92 и 37% соответственно. Все пациенты с временем удвоения кальцитонина более двух лет были живы на момент окончания периода наблюдения. По данным A.L. Giraudet и соавт. [150], время удвоения кальцитонина и РЭА совпадало у 80% пациентов. При расхождении этих параметров более быстрое время удвоения РЭА несло больший риск прогрессирования заболевания (75% против 40%).

S.A. Wells и соавт. [151] показали, что концентрация кальцитонина 1000 пг/мл соответствует примерно 1 см³ опухолевой ткани, однако данная закономерность может варьировать.

Инструментальные методы обследования проводятся раз в 6–12 мес или через более длительные интервалы при медленном времени удвоения опухолевых маркеров. Внеплановое проведение визуализирующих исследований показано при каждом значимом росте онкомаркеров [152]. При значении уровня базального кальцитонина менее 150 пг/мл, как правило, наблюдается местный рецидив заболевания и проведение визуализирующих методов обследования может быть ограничено УЗИ органов шеи. При более высоких величинах кальцитонина необходимо проведение расширенного онкологического поиска, включающего КТ шеи и легких, МРТ либо КТ печени с контрастным усилением, МРТ костей позвоночника и таза, сцинтиграфию костей. Реже метастазы обнаруживаются в коже, головном мозге, молочной железе [152]. При отсутствии повышения кальцитонина, но росте РЭА также показано всестороннее обследование на предмет исключения отдаленных метастазов.

Лечение распространенных форм МРЦЖ

До последнего времени в арсенале врачей при наличии местного рецидива заболевания были повторное оперативное вмешательство и/или дистанционная лучевая терапия. Ввиду противоречивых данных относительно последней ее применение в настоящее время ограничено наиболее агрессивными случаями МРЦЖ, при невозможности полного удаления очага местного рецидива заболевания хирургическим путем [12, 27, 40].

При единичных отдаленных метастазах в пределах одного органа, медленном прогрессировании процесса может быть эффективным проведение хирургического лечения либо других методов местного воздействия (радиоабляция, фотодинамическая терапия, лучевая терапия, химиоэмболизация) [152]. Несмотря на то что указанные процедуры не приведут к излечению пациента, они могут

отсрочить проведение системной терапии, снизить вероятность болевого синдрома, сдавления окружающих структур.

Среди химиотерапевтических препаратов наибольший опыт применения при МРЦЖ накоплен по применению стандартных режимов (дакарбазин, 5-фторурацил, доксорубин, цисплатин, стрептозоцин, циклофосфамид, винкристин). Вышеперечисленные препараты обладают кратковременным 10–20%-ным частичным ответом и не могут быть рекомендованы пациентам с МРЦЖ [40, 153–156]. Опыта применения более новых противоопухолевых препаратов, таких как таксаны, гемцитабин, иринотекан, при МРЦЖ в мире накоплено недостаточно. Одним из многообещающих направлений лечения является иммунотерапия дендритными клетками [157, 158].

Радиоиммунотерапия с антителами к РЭА показала обнадеживающие результаты у пациентов из группы высокого риска, однако также требуется проведение дополнительных исследований [159].

В неоперабельных случаях, при значительном распространении заболевания, а также при доказанном по критерию RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) прогрессировании МРЦЖ (см. примечания 1) 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 на момент написания работы одобрено применение только вандетаниба (ингибитор киназ генов *RET*, *MET*, *VEGFR2*). В ходе исследований данный препарат показал частичный ответ у 45% пациентов; безрецидивный период составил 19,5 мес в группе плацебо и 30,5 мес в группе пациентов, получавших вандетаниб [160–165]. В связи с развитием побочных эффектов отмена препарата потребовалась у 12% пациентов, у 35% – снижение дозы. Наиболее частыми из последних являлись диарея, общая слабость, кожная сыпь, фолликулит, фотосенсибилизация, повышение артериального давления, пролонгирование интервала QT на ЭКГ.

Оценка эффективности лечения должна оцениваться строго по критерию RECIST (см. примечания 2), так как препараты данной группы обладают свойством снижать синтез как кальцитонина, так и РЭА, что далеко не всегда связано с уменьшением объема опухоли [152].

Несмотря на невозможность достижения полной ремиссии, применение этих препаратов в ходе клинических испытаний повышало качество жизни пациентов за счет снижения диареи и других гормональных проявлений МРЦЖ, приводило к долговременной стабилизации процесса.

Прием следует продолжать при сохранении положительной динамики, однако недостаточно данных о ведении пациентов после отмены препарата. Остается нерешенным вопрос о дополнительных лечебных мероприятиях у пациентов с отсутствием ответа на лечение мультикиназными ингибиторами.

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что в настоящее время вопросы диагностики и лечения МРЦЖ находятся в постоянном развитии, результаты позволяют надеяться на улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с этим заболеванием.

Примечания

Оценка прогрессирования опухоли, а также ответа на лечение выполняется в соответствии с международными критериями Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

Критерии RECIST включают в себя следующие понятия:

1. Измеримые очаги – опухолевый очаг размером более 10 мм, выявляемый при КТ или МРТ с шагом 5 мм или менее; опухолевый очаг размером более 20 мм, измеренный с помощью КТ или МРТ с шагом 10 мм или менее; опухолевый очаг более 20 мм, выявляемый при рентгенографии легких.

2. Неизмеримые очаги – очаги, не входящие в п. 1, а также следующие очаги: метастазы в кости, лептоменингеальное поражение, асцит, плеврит, перикардит, лимфангоит, поражение полых органов.

Оценка эффекта по RECIST для измеримых очагов включает следующие понятия:

1. Полный ответ – исчезновение всех измеримых очагов.

2. Частичный ответ – уменьшение суммарных максимальных размеров всех измеримых очагов на 30% и более.

3. Прогрессирование – увеличение суммарных минимальных размеров всех измеримых очагов на 20% и более или появление новых очагов.

4. Стабилизация – увеличение очагов менее, чем при прогрессировании, или уменьшение менее, чем при частичном ответе.

Критерии ответа на лечение неизмеримых очагов:

1. Полный ответ – исчезновение всех неизмеримых очагов с нормализацией опухолевых маркеров.

2. Частичный ответ/стабилизация – сохранение хотя бы одного неизмеримого очага и/или повышение опухолевых маркеров.

3. Прогрессирование – явное прогрессирование неизмеримых очагов или появление новых очагов.

Список литературы

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer*. 1998;83:2638-2648.
2. Leboulleux S, Baudin B, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:299-310.
3. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88:1139-1148.
4. Xu L, Wang WB, Zhao YP et al. Medullary thyroid carcinoma with nodular goiter carries an excellent prognosis. *J Surg Oncol*. 2012;106:169-173.
5. Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:761-774.
6. Pelizzo MR, Boschin IM, 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;33:493-497.
7. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2001;11:637-645.

8. Paszko Z, Sromek M, Czetwertynska M et al. The occurrence and the type of germline mutations in the RET gene in patients with medullary thyroid carcinoma and their unaffected kindreds from Central Poland. *Cancer Invest*. 2007;25:742-749.
9. Bergant D, Hocevar M, Besic N et al. Hereditary medullary thyroid cancer in Slovenia – genotype-phenotype correlations. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118:411-416.
10. Ильин АА, Румянцев ПО, Исаев ПА и др. Спорадический и семейный варианты медуллярного рака щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2003;49(5):45-47.
11. Ильин АА, Румянцева УВ, Васильев ЕВ и др. Результаты генетического скрининга наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы. 15-й Российский симпозиум по хирургической эндокринологии, г. Рязань. 2005;153-154.
12. Бржезовский ВЖ. Современная стратегия диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы: дис. ... докт. мед. наук. ГУ Российский онкологический научный центр ПАМН. М., 2004; 42-152.
13. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993;363:458-460.
14. Donis-Keller H, Dou S, Chi D et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet*. 1993;2:851-856.
15. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol*. 2012;1-15.
16. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5658-5671.
17. Modigliani E, Cohen R, Campos JM 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*. 1998;48:265-273.
18. Iihara M, Yamashita T, Okamoto T et al. A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 1997;27:128-134.
19. Юкина МЮ, Гончаров НП, Бельцевич ДГ, Трошина ЕА. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2011;6:21-26.
20. Farndon JR, Leight GS, Dilley WG et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *Br J Surg*. 1986;73:278-281.
21. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*. 1996;276:1575-1579.
22. Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Hum Genet*. 1994;55:1076-1082.

23. Kaufman FR, Roe TF, Isaacs H, Weitzman JJ. Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. *Pediatrics*. 1982;70:263-267.
24. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ et al. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3999-4003.
25. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid*. 2013;23(1):50-57.
26. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):364-369.
27. Kloos RT, Eng Ch, Evans DB et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-512.
28. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Internal Med*. 2003;253(6):616-626.
29. Cai S, Liu H, Li W et al. Ultrasonographic features of medullary thyroid carcinoma and their diagnostic values. *Chin Med J*. 2010;123(21):3074-3078.
30. Ильин АА, Втюрин БМ, Румянцев ПО. Ультразвуковая картина дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков в загрязненных радионуклидами районах России. *Ультразвуковая диагностика*. 1997;4:68-74.
31. Kim SH, Kim BS, Jung SL et al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Radiol*. 2009;10:101-105.
32. Lee S, Shin JH, Han BK, Ko EY. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *Am J Roentgenol*. 2010;194:1090-1094.
33. Кондратьева ТТ. Возможности цитологического метода в диагностике нетипичных вариантов рака щитовидной железы. *Рак щитовидной железы. Eso Red Square Seminar*. Москва, 2004; 2931.
34. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET protooncogene mutations. *Acta Cytolog*. 2005;49:477-482.
35. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol*. 2000;22:351-358.
36. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol*. 2005;91:56-60.
37. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:338-341.
38. 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; 89:163-168.
39. Boi F, Maurelli I, Pinna G et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2115-2118.
40. Исаев ПА. Медуллярный рак щитовидной железы (комплексная лучевая диагностика и лечение): дисс. ... канд. мед. наук. ГУ Медицинский радиологический научный центр. Обнинск, 2004;9-15.
41. Massaro F, Dolcino M, Degrandi R et al. Calcitonin assay in wash-out fluid after fine-needle aspiration biopsy in patients with a thyroid nodule and border-line value of the hormone. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(4):308-312.
42. Chambon G, Aloviseiti C, Idoux-Louche C et al. The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):75-81.
43. Valle LA, Kloos RT. The prevalence of occult medullary thyroid carcinoma at autopsy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1): 109-113.
44. Ahmed SR, Ball DW. Incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1237-1245.
45. Beressi N, Campos JM, Beressi JP. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid*. 1998;8:1039-1044.
46. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N. Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients. *Am J Surg Pathol*. 2001;25: 1245-1251.
47. Peix JL, Braun P, Saadat M. et al. Occult micro medullary thyroid carcinoma: therapeutic strategy and follow-up. *Wld J Surg*. 2000;24:1373-1376.
48. Hamy A, Pessaux P, Mirallie E. Central neck dissection in the management of sporadic medullary thyroid microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:774-777.
49. Henry JF, Denizot A, Puccini M. Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment. *World J Surg*. 1998;22:752-757.
50. Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA et al. Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2875-2881.
51. Costante G, Meringolo D, Durante C et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:450-455.
52. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1994;78: 826-829.
53. Rieu M, Lame MC, Richard A et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine mea-

- surement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:453-460.
54. *Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C et al.* Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1589-1593.
 55. *Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N et al.* C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:722-728.
 56. *Ozgen AG, 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;9:579-582.
 57. *Привалов ВА, Кулеев ИА, Сергийко СВ и др.* Клинико-анатомические особенности рака щитовидной железы. 35-летний опыт хирургического лечения. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Рязань, 2005; 274-280.
 58. *Hahm JR, Lee MS, Min YK et al.* Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid*. 2001;11:73-80.
 59. *D'Herbomez M, Caron P, Bauters C.* French Group GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:749-755.
 60. *Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C.* Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid*. 1999;9:943-947.
 61. *Erdogan MF, Gullu S, Baskal N et al.* Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:897-899.
 62. *LiVolsi VA.* C-cell hyperplasia = neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:39-41.
 63. *Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H.* Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:1291-1298.
 64. *Wells Jr SA, Baylin SB, Linehan WM et al.* Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg*. 1978;188:139-141.
 65. *Gharib H, Kao PC.* Determination of silica-purified plasma calcitonin for the detection and management of medullary thyroid carcinoma: comparison of two provocative tests. *Mayo Clin Proc*. 1987;62:373-378.
 66. *Doyle P, Duren C, Nerlich K et al.* Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2970-2974.
 67. *Colombo C, Verga U, Perrino M et al.* High-dose calcium and pentagastrin tests in patients with cured or persistent medullary thyroid cancer and in controls: comparison of the efficacy and the tolerance. Abstract 14th Annual International Thyroid Congress. Paris, 2010;0923.
 68. *Cheung K, Roman SA, Wang TS et al.* Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2173-2180.
 69. *Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F et al.* Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *Wld J Surg*. 2002;26:886-890.
 70. *Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C et al.* Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid*. 2005;15:1267-1272.
 71. *Ванушко ВЭ, Бельцевич ДГ, Кузнецов НС и др.* Кальцитонин – маркер адекватности хирургического лечения медулярного рака щитовидной железы. Клиническая тиреодология. 2003;1(2):24-27.
 72. *Ванушко ВЭ, Кузнецов НС, Бельцевич ДГ и др.* Прицельная тонкоигольная пункционная биопсия в диагностике рака щитовидной железы. Хирургия. 2003;10:67-72.
 73. *Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al.* Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1-48.
 74. *Elisei R, Romei C.* Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Research*. 2013;6(Suppl 1):S2.
 75. *Румянцев ПО, Ильин АА, Румянцева УВ, Газизова ДО.* Факторы клинического прогноза медулярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2011;4:48-54.
 76. *Исаев ПА, Медведев ВС, Ильин АА и др.* Динамика уровня кальцитонина в периферической крови у больных медулярным раком щитовидной железы. Российский онкологический журнал. 2002;6:31-33.
 77. *Redding AH, Levine SN, Fowler MR.* Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid*. 2000;10:919-922.
 78. *Pacini F, Basolo F, Elisei R et al.* Medullary thyroid cancer. An immunohistochemical and humoral study using six separate antigens. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:300-308.
 79. *Elisei R, Lorusso L, Romei C et al.* Medullary thyroid cancer secreting carbohydrate antigen 19-9 (Ca 19-9): a fatal case report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3550-3554.
 80. *Locker GY, Hamilton S, Harris J et al.* Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):5313-5327.
 81. *Larena A, Vierbuchen M, Fischer R.* Blood group antigen expression in malignant tumors of the thyroid: a parallel between medullary and nonmedullary carcinomas. *Langenbecks Arch Chir*. 1995;380:269-272.
 82. *Milman S, Whitney KD, Fleischer N.* Metastatic medullary thyroid cancer presenting with elevated levels of CA 19-9 and CA 125. *Thyroid*. 2011;21:913-916.

83. *Wiench M, Wygoda Z, Gubala E et al.* Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:1374-1380.
84. *Erdogan M, Gursoy A, Gullu S et al.* Clinical and genetic experience in Turkish multiple endocrine neoplasia type 2 families. *Endocrinologist.* 2007;17:273-277.
85. *Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C.* Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:686-690.
86. Дедов ИИ, Трошина ЕА, Мазурина НВ и др. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2000;46(2):22-30.
87. Васильев ЕВ, Румянцев ПО, Полякова ЕЮ и др. Молекулярная диагностика мутаций протоонкогена RET при различных формах медуллярного рака щитовидной железы. *Молекулярная медицина.* 2004;4:54-60.
88. *Elisei R, Romei C, Cosci B et al.* Brief report: RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4725-4729.
89. *Hansford JR, Mulligan LM.* Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. *J Med Genetics.* 2000;37(11):817-827.
90. *Zbuk KM, Eng C.* Cancer phenomics: RET and PTEN as illustrative models. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):35-45.
91. Амосенко ФА, Калинин ВН, Козлова ВМ и др. Мутации в протоонкогене RET у больных с медуллярным раком щитовидной железы и возможности доклинической диагностики и профилактического лечения носителей этого заболевания. *Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН.* 2000;11(1):20-26.
92. *Heshmati HM, Gharib H, Khosla S et al.* Genetic testing in medullary thyroid carcinoma syndromes: mutation types and clinical significance. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:430-436.
93. *Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C.* RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res.* 1997;47:168-178.
94. *Romei C, Mariotti S, Fugazzola L et al.* ItaMEN network, Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):301-308.
95. *Mulligan LM, Eng C, Healey CS et al.* Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet.* 1994;6:70-74.
96. *Frank-Raue K, Hoppner W, Frilling A et al.* Mutations of the ret protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1780-1783.
97. *Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J et al.* Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1517-1525.
98. *Romei C, Cosci B, Renzini G et al.* RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC). *Clin Endocrinol.* 2011;74(2):241-247.
99. *Miyauchi A, Futami H, Hai N et al.* Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn J Cancer Res.* 1999;90(1):1-5.
100. *Menko FH, van der Luijt RB, DeValketal IAJ.* Atypical MEN type 2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):393-397.
101. *Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V et al.* Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3746-3753.
102. *Erdogan MF, Gürsoy A, Özgen G et al.* Ret proto-oncogene mutations in apparently sporadic Turkish medullary thyroid carcinoma patients: Turkmen study. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(9):806-809.
103. *Eng C, Mulligan LM, Smith DP et al.* Low frequency of germline mutations in the RET protooncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 1995;43(1):123-127.
104. *Orgiana G, Pinna G, Camedda A et al.* A new germline RET mutation apparently devoid of transforming activity serendipitously discovered in a patient with atrophic autoimmune thyroiditis and primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4810-4816.
105. *Cosci B, Vivaldi A, Romei C et al.* In silico and in vitro analysis of rare germline allelic variants of RET oncogene associated with medullary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2011;18(5):603-612.
106. *Figlioli G, Landi S, Romei C et al.* Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: Mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. *Mutation Research.* 2013;752:36-44.
107. *Frank-Raue K, Rondot S, Raue F.* Molecular genetics and phenomics of RET mutations: impact on prognosis of MTC. *Molecular and Cellular Endocrinol.* 2010;322(1-2):2-7.
108. Поляков ВГ, Шишков РВ, Павловская АИ, Козлова ВМ. 30-летний опыт лечения медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков в НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 15-й Российский симпозиум по хирургической эндокринологии, г. Рязань. 2005; 254-356.
109. Румянцев ПО, Ильин АА, Румянцева УВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы у детей и подростков. Диагностика и лечение узлового зоба. Материалы третьего Всероссийского тиреологического конгресса. М., 2004;49-60.
110. *Elisei R, Romei C, Renzini G et al.* The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):426-435.

111. Lau GSK, Lang BHH, Lo CY et al. Prophylactic thyroidectomy in ethnic Chinese patients with multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome after the introduction of genetic testing. *Hong Kong Med J.* 2009;15(5):326-331.
112. Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multi-center study of the Groupe Français d'Etude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E509-E518.
113. Eng Ch, Mulligan LM, Healey CS. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56:2167-2170.
114. Schilling T, Burck J, Sinn H-P et al. Prognostic value of codon 918 (ATG3ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer (Pred Oncol).* 2001;95:62-66.
115. Elisei R, Barbara Cosci B, Romei C et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: A 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:682-687.
116. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer.* 2009;100(11):1777-1783.
117. Zedenius J, Dwright T, Robinson BG et al. A rapid method for DNA extraction from fine-needle aspiration biopsies of thyroid tumors, and subsequent RET mutation analysis. *Cancer Detect Prev.* 1998;22(6):544-548.
118. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H et al. Somatic mutations in RET exons 12 and 15 in sporadic medullary thyroid carcinomas: different spectrum of mutations in sporadic type from hereditary type. *Jpn J Cancer Res.* 1999;90:1231-1237.
119. Uchino S, Noguchi S, Adachi M et al. Novel point mutations and allele loss at the RET locus in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Jpn J Cancer Res.* 1998;89:411-418.
120. Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD et al. Somatic mutations in the RET protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44:249-257.
121. Shan L, Nakamura M, Nakamura Y et al. Somatic mutations in the RET protooncogene in Japanese and Chinese sporadic medullary thyroid carcinomas. *Jpn J Cancer Res.* 1998;89:883-886.
122. Rapa I, Saggiorato E, Giachino D et al. Mammalian target of rapamycin pathway activation is associated to RET mutation status in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2146-2153.
123. Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE et al. N-ras mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas: correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression. *Thyroid.* 2000;10:19-23.
124. Yoshimoto K, Iwahana H, Fukuda A et al. Ras mutations in endocrine tumors: mutation detection by polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism. *Jpn J Cancer Res.* 1992;83:1057-1062.
125. Horie H, Yokogoshi Y, Tsuyuguchi M, Saito S. Point mutations of ras and Gs alpha subunit genes in thyroid tumors. *Jpn J Cancer Res.* 1995;86:737-742.
126. Fenton C, Anderson J, Lukes Y et al. Ras mutations are uncommon in sporadic thyroid cancer in children and young adults. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:781-789.
127. Bockhorn M, Frilling A, Kalinin V et al. Absence of H- and K-ras oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108:49-53.
128. Moley JF, Brother MB, Wells SA et al. Low frequency of ras gene mutations in neuroblastomas, pheochromocytomas, and medullary thyroid cancers. *Cancer Res.* 1991;51:1596-1599.
129. Dockhorn-Dworniczak B, Caspari S, Schroder S et al. Demonstration of activated oncogenes of the ras family in human thyroid tumors using the polymerase chain reaction. *Verh Dtsch Gas Pathol.* 1990;74:415-418.
130. Schulten HJ, Al-Maghrabi J, Al-Ghamdi K et al. Mutational screening of RET, HRAS, KRAS, NRAS, BRAF, AKT1, and CTNNB1 in medullary thyroid carcinoma. *Anticancer Res.* 2011;31:4179-4183.
131. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3794-3801.
132. Okazaki M, Miya A, Tanaka N et al. Allele loss on chromosome 10 and point mutation of ras oncogenes are infrequent in tumors of MEN 2A. *Henry Ford Hosp Med J* 1989;37: 112-115.
133. Goutas N, Vlachodimitropoulos D, Bouka M et al. MBRAF and K-RAS mutation in a Greek papillary and medullary thyroid carcinoma cohort. *Anticancer Res.* 2008;28:305-308.
134. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2001;55:403-409.
135. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2029-2034.
136. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005;1105-1113.
137. Tamagnini P, Bernante P, Piotta A et al. Reoperation of medullary thyroid carcinoma: long-term results. *Ann Chir.* 2001;126:762-767.
138. Tisell LE, Jansson S. Recent results of reoperative surgery in medullary carcinoma of the thyroid. *Wien Klin Wochenschr.* 1988;100:347-348.
139. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg* 2000;135:895-901.
140. Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *Wld J Surg.* 2008;32:754-765.

141. *Shoback D, Strewler G.* Disorders of the parathyroids and calcium metabolism. In: McPhee S., Lingappa V.R., Ganong W., Lange J. Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton and Lange. 1995. P. 416–417.
142. *Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M.* Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61:299-310.
143. *Engelbach M, Gorges R, Forst T et al.* Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:1890-1894.
144. *Tisell LE, Dilley WG, Wells SA.* Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. Surgery. 1996;119:34-39.
145. *Stepanas AV, Samaan NA, Hill CS, Hickey RC.* Medullary thyroid carcinoma: importance of serial serum calcitonin measurement. Cancer. 1979;43:825-837.
146. *Fugazzola L, Pinchera A, Luchetti F et al.* Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. Int J Biol Markers. 1994;9: 21-24.
147. *Girelli ME, Dotto S, Nacamulli D et al.* Prognostic value of early postoperative calcitonin level in medullary thyroid carcinoma. Tumori. 1994;8(2): 113-117.
148. *Miyauchi A, Onishi T, Morimoto S et al.* Relation of doubling-time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg. 1984;199: 461-466.
149. *Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF.* Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6077-6084.
150. *Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A et al.* Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. Eur J Endocrinol. 2008;158:239-246.
151. *Wells SA, Baylin SB, Gann DS et al.* Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. Ann Surg. 1978;188:377-383.
152. *Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al.* European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. 2012;1:5-14.
153. *Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.* Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Cancer. 1994;73:432-436.
154. *Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE.* Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. The Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br J Cancer. 1995;71:363-365.
155. *Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C et al.* 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 1998;83:372-378.
156. *Бржезовский ВЖ, Любаев ВЛ.* Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. Практическая онкология. 2007;8(1):29-34.
157. *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;14:4298-4305.
158. *Schott M, Seissler J, Lettmann M et al.* Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by dendritic cell vaccination. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(10):4965-4969.
159. *Chatal JF, Champion L, Kraeber-Bodere F et al.* Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. J Clin Oncol. 2006;24:1705-1711.
160. *Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF 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;25:6016.
161. *Lam ET, Ringel MD, Kloos RT 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.
162. *Salgia R, Sherman S, Hong DS 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.
163. *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;28:767-772.
164. *Robinson BG, 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;95:2664-2671.
165. *Wells SA, Robinson BG, Gagel RF 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;30:134-141.