



СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В. Фролова¹, Н.Н. Наумова², Е.В. Салаутин¹, Е.А. Володина¹

¹Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

²Тольяттинская городская клиническая больница № 5, бульвар Здоровья, д. 25, г. Тольятти, 445039, Россия

Резюме. В данной статье рассматриваются этиология спорадической и наследственной формы медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), диагностические критерии, позволяющие наиболее точно и чётко поставить диагноз и дифференцировать его от схожих по симптоматике состояний, морфологические изменения при медуллярном раке щитовидной железы. Данная форма рака щитовидной железы является одной из наименее изученных в связи с особенностями гистогенетического генеза и невысокой частотой обращения населения с этой проблемой. Медуллярный рак щитовидной железы часто диагностируется в момент плановой госпитализации пациентов по проблемам в смежной области, напрямую не связанным с онкологией щитовидной железы. Представленное клиническое наблюдение отражает сложность лечения пациента с медуллярным раком щитовидной железы, обусловленное его продолжительностью, а также неоднократными оперативными вмешательствами, которые были направлены на удаление множественных метастазов. Данная статья демонстрирует необходимость своевременной ранней диагностики в рамках диспансеризации населения и повышенной онконастороженности в выявлении медуллярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, гистологические изменения, морфология, клинические проявления, метастазирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Фролова Е.В., Наумова Н.Н., Салаутин Е.В., Володина Е.А. Сложности диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(4):99-105. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.4.CASE.3>

COMPLEXITIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MEDULLARY THYROID CANCER. CLINICAL OBSERVATION

Elena V. Frolova¹, Natal'ya N. Naumova², Evgeniy V. Salautin¹, Ekaterina A. Volodina¹

¹Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

²Togliatti City Clinical Hospital No. 5, 25 Health Boulevard, Togliatti, 445039, Russia

Abstract. This article discusses the etiology of sporadic and hereditary forms of medullary thyroid cancer (MTC), diagnostic criteria that allow the most accurate and accurate diagnosis and differentiate it from similar symptoms, morphological changes in MTC, which is one of the least studied due to the peculiarities of its histogenetic genesis and low frequency of treatment of the population with this a problem. MTC is often diagnosed at the time of planned hospitalization of patients for problems in a related area, but not directly related to thyroid cancer. In this article, clinical manifestations presented in a specific clinical case are investigated, markers of immunohistochemical studies are determined. This case is interesting and unusual for the duration of the patient's treatment, as well as successful surgical interventions that were aimed at removing multiple metastases. To date, the number of referrals from patients with minimal structural and functional changes in the thyroid gland is small, which indicates that the disease is often diagnosed at a later date. In the minds of a certain percentage of the population, the idea of a possible self-healing of the body is firmly fixed, which is often decisive with the progression of the disease (especially with a sharp jump in progress, for example, after a general somatic decrease in the immune response - after infectious diseases, hypothermia, radiation exposure). This article is indicative in this matter - it clearly demonstrates the need for timely vigilance and care for the body, timely medical examination of the population and attentive attitude in particular to the thyroid gland.

Keywords: medullary thyroid cancer, histological changes, morphology, clinical manifestations, metastases.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Frolova E.V., Naumova N.N., Salautin E.V., Volodina E.A. Complexities in diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. clinical observation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(4):99-105. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.4.CASE.3>



Актуальность

Рост больных с медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) остаётся актуальной проблемой современной онкоэндокринологии. Общеизвестный факт, что успех и эффективность лечения определяются ранней диагностикой данного заболевания, в то время как при обнаружении его на 4 стадии выживаемость не превышает 28% [1].

Макроскопическая картина медуллярного рака щитовидной железы представлена солидной опухолью плотной консистенции, которая отграничена от окружающей ткани, но в большинстве случаев не обладает собственной капсулой. При пальпации может определяться одиночное уплотнение или чаще наблюдаемые множественные образования в форме узелков. УЗИ-картина также имеет свои особенности - при исследовании щитовидной железы проводят поперечное и продольное сканирование органа. Таким образом оценивают размеры щитовидной железы и возможной опухоли, состояние капсулы, определяют экзогенность и однородность структур, контуры долей. При поперечном сканировании, как правило, можно обнаружить образования со сниженной эхогенностью, отмечаются неровные, бугристые контуры неоднородной структуры, просвет трахеи может быть сужен в зависимости от объема образования.

При продольном сканировании проводится также оценка региональных лимфатических узлов с целью определения их размера, экзогенности и возможного метастазирования опухоли (рис. 1, 2, 3).

Медуллярный (солидный) рак щитовидной железы представляет собой гормонально-активное злокачественное новообразование щитовидной железы. МРЩЖ составляет около 3-4% от общего числа злокачественных новообразований рассматриваемой эндокринной железы и является единственной опухолью щитовидной железы, развивающейся из парафолликулярных С-клеток [2].

Необходим чёткий контроль пациентов с изначально доброкачественной опухолью, так как часто МРЩЖ развивается на фоне аденом из парафолликулярных клеток [3]. Гистогенетически МРЩЖ связан с С-клетками (в норме продуцирующими кальцитонин). С-клетки в процессе эмбриогенеза закладываются из нейроэктодермы, в отличие от А- и В-клеток, имеющих мезенхимальное происхождение [4, 5].

Этиологически МРЩЖ может проявляться как в спорадической форме (80%), так и быть наследственным (20%) [6]. Наследственная форма связана с возникновением мутаций гена *RET*, кодирующего рецептор тирозинкиназы, при активации которого и происходит независимая пролиферация С-клеток [7].



Рисунок 1. Гипоэхогенное образование в области перешейка с неровными контурами и нечёткой границей
Figure 1. Hypoechoic formation in the isthmus area with irregular contours and unclear borders



Рисунок 2. Диффузная неоднородность в нижнем полюсе щитовидной железы - микрофокус рака щитовидной железы
Figure 2. Diffuse heterogeneity in the lower pole of the thyroid gland - microfocus of thyroid cancer

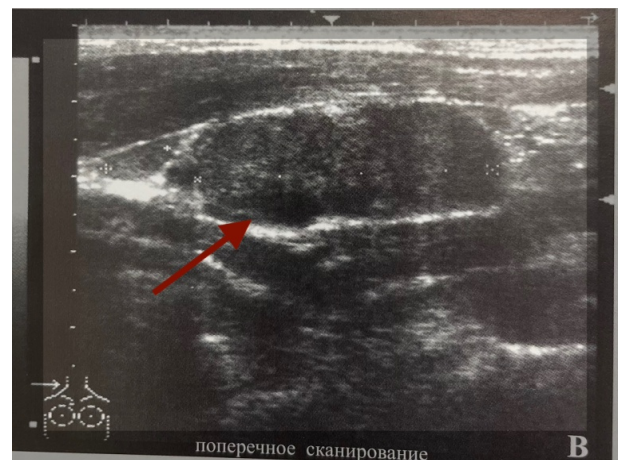


Рисунок 3. Конгломерат увеличенных паратрахеальных лимфатических узлов справа на шее - медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы
Figure 3. Conglomerate of enlarged paratracheal lymph nodes on the right side of the neck - medullary thyroid cancer with lymph node metastases

МРЦЖ стал 5-м по распространённости видом рака у женщин [8]. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на увеличение регионарных лимфоузлов (могут при дальнейшем течение заболевания образовывать конгломераты с близлежащими тканями и органами), изменение звучности голоса. Может быть сухой, малопродуктивный кашель, одышка, трудности при глотании. Важно понимать, что у данного вида заболевания длительный латентный период. Наличие современного оборудования способствует ранней диагностике МРЦЖ (на I и II стадии) менее чем у 50% пациентов, при этом большая часть по-прежнему обнаруживается на поздних стадиях [9-12].

Отдельно стоит отметить, что чаще всего данный вид рака встречается в рамках множественной эндокринной неоплазии (МЭН) – группа аутосомнодоминантных синдромов, обусловленных опухолями нескольких эндокринных органов. Медулярный рак щитовидной железы входит в синдром Сиппла – МЭН типа IIa, что представляет собой в классическом варианте сочетание с феохромоцитомой и гиперплазией околощитовидных желез.

При гистологическом исследовании ткани с развивающимся медулярным раком отмечается очаговая и диффузная С-клеточная гиперплазия. При диагностике МРЦЖ необходимо комплексно использовать диагностические методы, в том числе иммуногистохимический и генетический. В качестве ИГХ маркеров выступают Calcitonin, VEGFR, EGFR. VEGFR – сосудисто-эндотелиальный фактор роста, его сверхэкспрессия наблюдается за счёт пара- и аутокринной секреции из опухолевой клетки. Именно этот фактор способствует лимфангиогенезу и метастазированию опухоли [13-16].

EGFR – эпидермальный фактор роста, выступает в качестве рецептора, способствующего росту клеток и активации RET-киназы [17-19].

В связи с редкостью данной патологии и трудностями морфологической диагностики приводим клиническое наблюдение пациента с МРЦЖ и множественными метастазами.

Клинический случай

Пациент К. обратился на приём в 2022 году. Из анамнеза выяснено: в октябре 2012 года в ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5» пациент К., 51 год, обращался с жалобами на затруднённое глотание, нарушение речи. На основании проведённого обследования в отделении опухолей головы и шеи был выставлен диагноз: подозрение на опухоль мягких тканей шеи. 23 октября 2012 года было выполнено оперативное вмешательство – радикальная шейная лимфодиссекция слева. По данным плановой гистологии – мышечно-жировой лоскут с белесоватым опухоле-

вым узлом 6×3 см; при микроскопическом исследовании – метастаз недифференцированной злокачественной опухоли солидно-альвеолярного строения из эпителиоидных клеток. Проведённое иммуногистохимическое исследование (06.11.2012) Cytokeratin 18 +, ChromograninA +, Synaptophysin +, MelanA +, Ki 67 + 30% позволило выставить следующий диагноз: гистологическое строение и иммунофенотип соответствуют метастазам низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы с очаговой меланоцитарной дифференцировкой.

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы (ЩЖ) в послеоперационном периоде (03.12.2012 г.) обнаружены эхографические признаки узлового зоба, лимфаденопатии шеи справа и послеоперационной инфильтрации шеи слева. Согласно протоколу УЗИ: в средней трети правой доли гипоехогенное образование с чётким, ровным контуром, неоднородное по структуре, размером 7×6×4 мм; в средней трети левой доли, ближе к задней стенке, гипоехогенное образование с нечётким и неровным контуром, неоднородное по структуре, размером 15×10×6 мм; увеличение лимфатических узлов (от 4×3 мм до 11×14 мм) в средней трети шеи и по переднебоковой поверхности шеи с чёткими и неровными контурами, сниженной эхогенностью коркового слоя, но сохранённой дифференцировкой.

После проведённой морфологической верификации посредством ТАПБ (тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия) узла щитовидной железы не было выявлено патологически изменённых клеток, свидетельствующих о развитии медулярного рака щитовидной железы. Упоминаний об исследовании кальцитонина нет. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Через месяц мужчина снова поступает в стационар в отделение опухолей головы и шеи с жалобами на увеличение лимфатических узлов шеи слева. На основании анамнеза, предоставленных жалоб, проведённого обследования, УЗИ-диагностики был выставлен диагноз: подозрение на опухоль щитовидной железы. 15.01.2013 была выполнена операция – экстирпация щитовидной железы. По данным планового гистологического исследования: в левой доле ЩЖ был обнаружен низкодифференцированный рак G3 с инвазией в капсулу узла, без экстратиреоидного распространения, метастазы в лимфатические узлы клетчатки слева. В перешейке в сосудах – опухолевые эмболы. Правая доля и остальные лимфатические узлы без признаков опухолевого роста.

Проведённый иммуногистохимический анализ позволил поставить диагноз медулярного рака щитовидной железы на основании следующих морфологических признаков: диффузной цитоплазматической экспрессии кальцитонина, хромогранина и

синаптофизина; слабой экспрессии ТТФ1 (тиреоидный транскрипционный фактор) и PAX8; негативной реакции с тиреоглобулином (рис. 4).

С заключительным диагнозом – медуллярный рак левой доли щитовидной железы рТ3N1M0, пациент через 10 дней после операции выписан в удовлетворительном состоянии. Эндокринологом по месту жительства назначена супрессивная заместительная гормональная терапия.

В течение последующих 6 лет пациент ежегодно проходил скрининг исследование: мониторинг уровня гормонов ЩЖ, паращитовидной железы, а также дважды была выполнена сцинтиграфия (в 2014 и 2016 г.) с Тс99м-технетрилом по методике «всё тело».

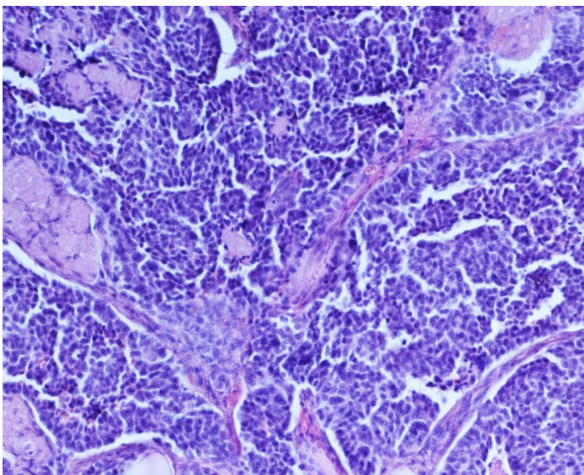
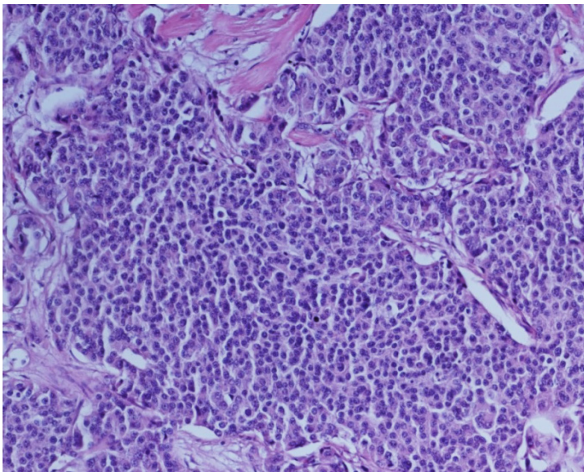


Рисунок 4. Неопластическая ткань солидного типа строения с выраженным преобладанием паренхиматозного компонента. Строма представлена тонкими фиброваскулярными септами с депозитами амилоида. Клетки мноморфные, округлой формы, с округлыми ядрами среднего размера с мелкозернистым хроматином (типа «соль и перец») и мелкими ядрышками. Окраска: гематоксилин и эозин, $\times 200$

Figure 4. Neoplastic tissue with a solid structure and a pronounced predominance of the parenchymal component. The stroma is represented by thin fibrovascular septa with amyloid deposits. The cells are monomorphic, round-shaped, with medium-sized round nuclei with fine-grained chromatin (salt-and-pepper type) and small nucleoli. Staining: hematoxylin and eosin, $\times 200$

Очагов патологического изменения органов и тканей организма РФП в зоне сканирования не определялись. Референтные значения гормонов были в пределах нормы, кроме кальцитонина, уровень которого неуклонно возрастал с 34 до 66 пг/мл.

В январе 2019 года при очередном скрининг исследовании в анализах крови: уровень ТТГ – 0,254 мкМЕ/мл, нарастание уровня кальцитонина – 138 пг/мл, что значительно превышало норму (более 6N).

По результатам сцинтиграфии в передней и задней проекциях в режиме «всё тело» были выявлены очаговые изменения в костях скелета: участки гиперактивного включения радиофармпрепарата (РФП) тела грудины с накоплением до 257% и по передним отрезкам 7, 9, 10 рёбер справа, с повышением накопления препарата от 220% до 430%; признаки дегенеративно-воспалительных изменений суставов (симметричное накопление препарата в запястных плечевых, голеностопных суставах) (рис. 5).

В апреле 2019 года с целью дифференциальной диагностики, подтверждения диагноза, поиска первичного очага, степени стадирования N и M, рестадирования, диагностики рецидивов, планирования тактики оперативного и лекарственного лечения, оценки эффективности противоопухолевой терапии, планирования лучевой терапии пациенту К. проведено исследование ПЭТ/КТ всего тела (от затылочной кости до средней трети бедра).

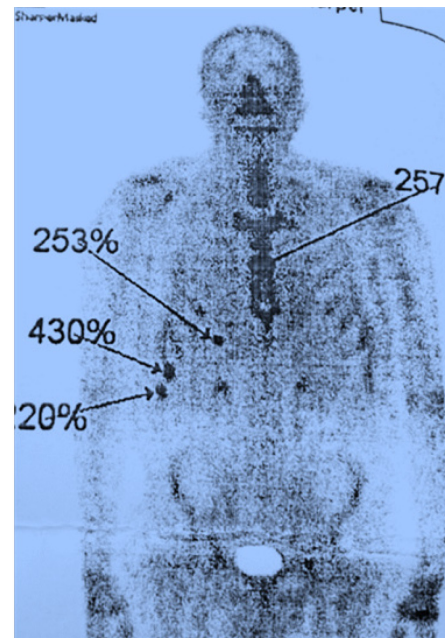


Рисунок 5. Сцинтиграфия в режиме «всё тело»: участки гиперактивного включения РФП тела грудины с накоплением РФП до 257% и по передним отрезкам 7, 9, 10 ребер справа, с повышением накопления препарата от 220% до 430%

Figure 5. Whole-body scintigraphy: areas of hyperactive radiopharmaceutical uptake in the sternum body with radiopharmaceutical accumulation up to 257% and in the anterior segments of the 7th, 9th, and 10th ribs on the right, with an increase in drug accumulation from 220% to 430%

По данным проведённого исследования области головы и шеи, грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, костной системы, специфической ткани с метаболической активностью фтордезоксиглюкозы на момент исследования не выявлено. Данных за вторичное поражение скелета не получено.

В возрасте 60 лет (через 9 лет после операции – экстирпация ЩЖ) в январе 2021 г. пациенту выполнена компьютерная томография шеи – обнаружены метастазы лимфатических узлов шеи справа. При цитологическом исследовании метастазов диагностирован рак из клеток с обширной эозинофильной цитоплазмой, возможно, медуллярный. В связи с этим пациент поступает в онкологическое отделение ГБУЗ СОКОД для хирургического лечения. Была выполнена видеоассистированная нервосберегающая шейная лимфаденэктомия. По данным гистологического исследования 4-х лимфатических узлов справа – в 2-х узлах метастазы медуллярного рака. В качестве послеоперационной терапии назначены антикоагулянты, инфузионная антибиотикотерапия, физиотерапия.

На амбулаторном этапе в послеоперационном периоде при ежемесячном контроле уровня гормонов щитовидной железы уровень кальцитонина значительно превышал норму: 523,80 пг/мл от 01.03.2021 и 297 пг/мл от 07.04.2021, на фоне супрессивной терапии ТТГ – 0,350 мкМЕ/мл. В терапевтическое отделение № 1 ГБУЗ СО «ТГП № 2» проведена корректировка заместительной гормональной терапии и даны рекомендации: КТ шеи и органов грудной клетки через 6 месяцев, анализ крови на ТТГ и кальцитонин через 3 месяца.

При очередном обследовании в сентябре 2021 пациенту К. была проведена прицельная рентгенография: при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки мягкие ткани и скелет не изменены. Лёгочные поля прозрачные без инфильтративных и очаговых теней. Лёгочный рисунок не изменён, корни структурные. Купола диафрагмы расположены обычно, контуры равные. Синусы свободные. Тень средостения не смещена, не расширена. Сердечно-сосудистая тень в пределах возрастных изменений.

Уровень кальцитонина – 488 пг/мл (от 08.08.2021) и 298 пг/мл (от 04.09.2021).

При проведении КТ печени с контрастом были обнаружены метастазы правой доли печени в виде субкапсульного гипоехогенного образования до 51×50 мм с довольно чёткими и ровными контурами.

С результатами проведённого обследования 30 сентября 2021 года пациент снова поступает в ГБУЗ СОКОД. При поступлении предъявляет жалобы на слабость и боль в поясничной области. Мужчине назначена таргетная терапия (Вандетаниб в

дозе 300 мг ежедневно) с оценкой эффекта через 3 месяца, консультация химиотерапевта по месту жительства. Консультация химиотерапевта требовалась в связи с кумуляцией препарата и достижением его равновесного состояния примерно через 2-3 месяца. В ходе использования препарата пациентом не было отмечено развития токсичности согласно СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – общие терминологические критерии нежелательных явлений. Необходимости в приостановлении терапии или уменьшении дозы используемого препарата также не выявлено. Побочных эффектов со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной системы отмечено не было.

Пациент обратился на приём в 2022 году. При очередной компьютерной томографии органов брюшной полости через три месяца на фоне таргетной терапии отмечена положительная динамика (уменьшение размеров метастазов печени). По результатам сцинтиграфии костей скелета в передней и задней проекциях в режиме «всё тело» (от 17.02.2022) патологических очагов с гиперфиксацией РФП в костях скелета не выявлено.

После выполненной 17.02.2022 года сцинтиграфии костей скелета в передней и задней проекциях пациент продолжает терапию. Использование препарата необходимо продолжать, пока пациент не перестанет получать положительный эффект от проводимого лечения.

Обсуждение

На сегодняшний день МРЦЖ отличается агрессивным течением и не всегда диагностируется на ранней стадии. Именно это определяет необходимость введения в регулярную практику чётких современных критериев агрессивности данного процесса. В этом вопросе можно опираться на классификацию АТА, 2015 года (риск агрессивности МРЦЖ), которая по генетическому материалу даёт возможность оценить дальнейшие перспективы развития МРЦЖ и пути терапии.

Основным методом диагностики МРЦЖ является определение сывороточной концентрации базального и стимулированного кальцитонина, а также цитологическое исследование пункционного материала. Необходимо отметить, что исследование кальцитонина (которое принципиально важно при постановке диагноза МРЦЖ) не было выполнено в данном клиническом случае сразу (выполнено только 25.01.2013 г.), что значительно усложнило постановку диагноза на ранних этапах.

В 2012 году был получен морфологический результат об отсутствии патологически изменённых клеток, свидетельствующих о МРЦЖ, что впоследствии понимается как ложноотрицательный результат. Многие авторы утверждают, что информатив-

ность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ значительно ниже по сравнению с дифференцированными формами карцином (60-70% против 90-95%) и в значительной мере зависит от опыта исследователя [20]. Это заставляет искать более перспективные методы диагностики МРЩЖ.

В настоящий момент, согласно национальным клиническим рекомендациям 2020 г., минимальным оперативным вмешательством при МРЩЖ, даже при местно распространённом процессе, следует считать выполнение тиреоидэктомии и центральной лимфодиссекции во избежание прогрессирования опухоли и метастазирования [21]. Данный метод считается радикальным. При анализе данного клинического наблюдения очевидно, что первичный объём оперативного вмешательства (изолированная лимфодиссекция слева) был недостаточен, что вызвало развитие множественных метастазов.

При нерезектабельном местно распространённом процессе или наличии отдалённых метастазов,

а также доказанном прогрессировании опухолевого процесса рекомендуется проведение таргетной терапии Вандетанибом. В представленном клиническом наблюдении положительная динамика течения заболевания может свидетельствовать о верно подобранной таргетной терапии в виде препарата Вандетаниб. Данный препарат является ингибитором киназы клеточных рецепторов, оказывает угнетающее влияние на рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).

Таким образом, в описании данного клинического наблюдения показана важность ранней диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы, прежде всего, исследования уровня кальцитонина крови как основного маркера МРЩЖ. А также необходимость проведения и эффективность таргетной терапии в ведении пациентов с медулярным раком щитовидной железы и множественными метастазами.

Литература [References]

- Caillé S, Debreuve-Theresette A, Vitellius G, Deguelte S, La Manna L, Zalali M. Medullary Thyroid Cancer: Epidemiology and Characteristics According to Data From the Marne-Ardenne Register 1975-2018. *J Endocr Soc.* 2024 May 13;8(6):bvae084. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae084>. PMID: 38745826; PMCID: PMC11091837.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022:252. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022:252. (In Russ).
- Ковчур П.И., Фетюков А.И., Ковчур О.И., Захаров Д.А., Подольяк М.А., Малышев В.А. и др. Рак щитовидной железы : учебное пособие для обучающихся по направлениям подготовки специалиста «Лечебное дело», «Педиатрия» . Петрозаводск: ПетрГУ, 2021:60. Kovchur P.I., Fetyukov A.I., Kovchur O.I., Zakharov D.A., Podolyak M.A., Malyshev V.A. et al. Thyroid cancer: a textbook for students in the areas of specialty training "General Medicine", "Pediatrics". Petrozavodsk: PetrSU, 2021:60. (In Russ).
- Саприна Т.В., Подпорина М.А., Рафикова Ю.С., Горбатенко Е.В. Неонатальная эндокринология. Аспекты клиники, диагностики, лечения: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. Томск: Изд-во СибГМУ, 2024:236. Saprina T.V., Podporina M.A., Rafikova Yu.S., Gorbatenko E.V. Neonatal endocrinology. Aspects of the clinic, diagnostics, treatment: a tutorial. 2nd ed., revised and enlarged. Tomsk: Publishing house of Siberian State Medical University, 2024:236. (In Russ).
- Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022 Oct;37(5):703-718. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553>. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36193717; PMCID: PMC9633223.
- Barletta JA, Nosé V, Sadow PM. Genomics and Epigenomics of Medullary Thyroid Carcinoma: From Sporadic Disease to Familial Manifestations. *Endocr Pathol.* 2021 Mar;32(1):35-43. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09664-3>. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492588; PMCID: PMC9353617..
- Elisei R, Grande E, Kreissl MC, Leboulleux S, Puri T, Fasnacht N, Capdevila J. Current perspectives on the management of patients with advanced RET-driven thyroid cancer in Europe. *Front Oncol.* 2023 May 3;13:1141314. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1141314>. PMID: 37207147; PMCID: PMC10189276.
- Gogna S, Goldberg M, Samson D, Gachabayov M, Felsenreich DM, Azim A, Dong XDE. Medullary Thyroid Cancer in Patients Older than 45: Epidemiologic Trends and Predictors of Survival. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 26;12(11):3124. <https://doi.org/10.3390/cancers12113124>. PMID: 33114488; PMCID: PMC7692716.
- Chakrabarty N, Mahajan A, Basu S, D'Cruz AK. Comprehensive Review of the Imaging Recommendations for Diagnosis, Staging, and Management of Thyroid Carcinoma. *J Clin Med.* 2024 May 14;13(10):2904. <https://doi.org/10.3390/jcm13102904>. PMID: 38792444; PMCID: PMC11122658.
- Wirth L.J., Durante C., Topliss D.J. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: treatment optimization for maximum clinical benefit. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2022;12(4):81-90.
- Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 13;11:102. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00102>. PMID: 32231639; PMCID: PMC7082927.
- Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Wirth LJ, Robinson BG. Medullary Thyroid Cancer: Updates and Challenges. *Endocr Rev.* 2023 Sep 15;44(5):934-946. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnad013>. PMID: 37204852; PMCID: PMC10656709.
- Liu QH, Nie X, He Y, Yin MT, Li GX. [Value of Baseline Calcitonin for Differential Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023 Mar;54(2):432-438. Chinese. <https://doi.org/10.12182/20230160513>. PMID: 36949711; PMCID: PMC10409177.
- Liu S, Zhao H, Li X. Serum Biochemical Markers for Medullary Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancer Manag Res.* 2024 Apr 8;16:299-310. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S440477>. PMID: 38617188; PMCID: PMC11011642.
- Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;79:180-196.

- 16 Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 27;14(15):3643. <https://doi.org/10.3390/cancers14153643>. PMID: 35892901; PMCID: PMC9332800.
- 17 Близинок С.А., Голобородова И.В., Гузеев И.А. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания. Том II МК.: Издательство Прометей, 2022:536. Bliznyuk S.A., Goloborodova I.V., Guzeev I.A. et al. Drug-induced diseases. Volume II МК: Prometheus Publishing House, 2022:536. (In Russ).
- 18 Pavel M, Öberg K, Falconi M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-860.
- 19 Pajak C, Cadili L, Nabata K, Wiseman SM. 68Ga-DOTATATE-PET shows promise for diagnosis of recurrent or persistent medullary thyroid cancer: A systematic review. *Am J Surg*. 2022 Aug;224(2):670-675. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2022.03.046>. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35382933.
- 20 Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Абдулхабилова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Малышева Н.М., Михеенков А.А. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы в диагностике первичного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 2023;69(3):9-15. Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S., Abdulkhabirova F.M., Beltsevich D.G., Malysheva N.M., Mikheenkov A.A. Determination of calcitonin in puncture needle swabs in the diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid cancer. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):9-15. (In Russ). <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/probl13236>
- 21 Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы. Российская ассоциация эндокринологов. М., 2020. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. Russian Association of Endocrinologists. Moscow, 2020. (In Russ).

Авторская справка**Фролова Елена Владимировна**

Кафедра факультетской хирургии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-5489-9352; frolova-samsmu2009@yandex.ru

Вклад автора: концепция и дизайн исследования.

Наумова Наталья Николаевна

Тольяттинская городская больница №5.

ORCID 0009-0008-5605-1372; N.Naunova83@yandex.ru

Вклад автора: анализ и интерпретация данных.

Салаутин Евгений Владимирович

Кафедра факультетской хирургии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0009-0005-7452-1030; salautin163@gmail.com

Вклад автора: написание текста.

Володина Екатерина Алексеевна

Кафедра факультетской хирургии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0009-0005-8051-3264; volodinak@vk.com

Вклад автора: редактирование текста.

Author's reference**Elena V. Frolova**

Department of Faculty Surgery, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0002-5489-9352; frolova-samsmu2009@yandex.ru

Author contribution: study concept and design.

Natal'ya N. Naumova

Togliatti City Hospital No. 5.

ORCID 0009-0008-5605-1372; N.Naunova83@yandex.ru

Author contribution: data analysis and interpretation.

Evgeniy V. Salautin

Department of Faculty Surgery, Samara State Medical University.

ORCID 0009-0005-7452-1030; salautin163@gmail.com

Author contribution: writing the text.

Ekaterina A. Volodina

Department of Faculty Surgery, Samara State Medical University.

ORCID 0009-0005-8051-3264; volodinak@vk.com

Author's contribution: text editing.