

Возможности однофотонной эмиссионной томографии в диагностике костных метастазов при диссеминированной медуллярной карциноме щитовидной железы (клиническое наблюдение)

Е.Е. Станякина, И.С. Романов, А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, К.Д. Ильяев, А.Б. Блудов, С.М. Каспшик

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Александр Сергеевич Крылов krilovas@rambler.ru

Цель исследования — на клиническом примере продемонстрировать возможности однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (КТ), в выявлении латентных метастазов в костях с учетом динамики базального сувороточного уровня кальцитонина.

Материалы и методы. Пациентка С., 60 лет, обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина за консультацией по поводу множественных метастазов в легких из невыявленного первичного очага.

Результаты. По результатам определения базального сувороточного уровня кальцитонина, данным иммуногистохимического исследования и тонкоигольной аспирационной биопсии узлового образования правой доли щитовидной железы был поставлен диагноз медуллярного рака. При КТ обнаружены множественные метастазы в обоих легких. Проведена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи с 2 сторон. После операции базальный уровень кальцитонина повышался на протяжении 4 мес динамического наблюдения за пациенткой. При контрольной КТ легких с контрастированием выявлен рост имевшихся метастазов и появление множественных новых. Выполнена планарная остеосцинтиграфия, обнаружены очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в области VII левого ребра и наружного отдела крыла левой подвздошной кости, в костях свода черепа слева, в позвонках C_7 , Th_6 , Th_9 , Th_{12} , костях свода правой стопы. С целью дообследования проведена ОФЭКТ/КТ от основания черепа до тазобедренных суставов, которая выявила метастазы в телах позвонков Th_9 , Th_{12} и левой подвздошной кости, подозрение на метастатическое поражение VII левого ребра. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) подтверждено метастатическое поражение тел позвонков Th_9 , Th_{12} , L_3 и крыла левой подвздошной кости.

Заключение. В описанном примере ОФЭКТ/КТ позволила безошибочно выявить метастатическое поражение позвонков Th_9 , Th_{12} при неоднозначной скintiграфической картине, а МРТ — дополнительно поражение позвонка L_3 . Изменения в VII левом ребре не удалось верифицировать ни с помощью КТ, ни с помощью МРТ, хотя эти изменения могут быть формирующимся метастазом. Очевидно, что хотя широкое привлечение лучевых методов не гарантирует полную идентификацию всех патологических очагов, однако оценка распространенности патологического процесса при этом проводится успешно. Принципиально важно контролировать уровень кальцитонина у таких пациентов, так как именно его стремительный рост позволил заподозрить развитие дополнительных отдаленных метастазов.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, кальцитонин, костные метастазы, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для цитирования: Станякина Е.Е., Романов И.С., Крылов А.С. и др. Возможности однофотонной эмиссионной томографии в диагностике костных метастазов при диссеминированной медуллярной карциноме щитовидной железы (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи 2019;9(2):81–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-81-87

Possibilities of single photon emission tomography in the diagnosis of bone metastases in patients with disseminated medullary thyroid carcinoma (case report)

E.E. Stanyakina, I.S. Romanov, A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, K.D. Ilkaev, A.B. Bludov, S.M. Kaspshik

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The study objective: using a clinical example to demonstrate possibilities of single photon emission computerized tomography (SPECT) in combination with computed tomography (CT) in identifying latent bone metastases, taking into account the dynamics growth of serum basal calcitonin.

Materials and methods. Patient S., 60 years old, visited N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology for consultation on multiple lung metastases of cancer of unknown primary.

Results. Taking into account basal calcitonin level, immunohistochemistry, ultrasound investigation and fine-needle aspiration biopsy of the node in the right thyroid lobe a diagnose of medullary thyroid cancer was made. CT revealed multiple metastases in both lungs. Specialists

performed thyroidectomy with central lymphadenectomy and facial neck dissection on both sides. During next four months basal calcitonin level increased twice. Control contrast CT lung screening showed the growth of previously identified metastases and the appearance of multiple new ones. Bone scan showed focuses of increased radio-pharmaceutical accumulation in the area of 7th left rib, left iliac wing, in the left bones of cranial vault, in C₇, Th₆, Th₉, Th₁₂ vertebrae and right foot bones. Additional examination using SPECT/CT (from the skull base to the hip joints) revealed metastases in corpuses of Th₉, Th₁₂ vertebrae and the left iliac wing, and suspicion for metastasis in 7th left rib. Magnetic resonance imaging (MRI) confirmed metastasis in Th₉, Th₁₂, L₃ vertebral bodies and in the left iliac wing.

Conclusion. Conclusion. In this clinical example, SPECT/CT allowed to correctly detect metastases in both Th₉ and Th₁₂ vertebrae while bone scan was questionable, and MRI showed an additional damage of L₃ vertebra. Changes in the 7th left rib could not be verified using CT, although this changes may be an emerging metastasis. Obviously, extensive use of radiation methods does not guarantee complete identification of all pathological focuses, it therefore allows assessing the prevalence of the pathological process. It is crucially important to control calcitonin level in these patients, since its rapid growth allowed suspecting additional distant metastases.

Key words: medullary thyroid carcinoma, calcitonin, bone metastases, single photon emission computed tomography

For citation: Stanyakina E.E., Romanov I.S., Krylov A.S. et al. Possibilities of single photon emission tomography in the diagnosis of bone metastases in patients with disseminated medullary thyroid carcinoma (case report). Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors 2019;9(2):81–7.

Введение

Медулярная карцинома происходит из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы. Она составляет от 2 до 5 % всех случаев рака щитовидной железы [1]. Различают спорадическую и наследственную формы заболевания. Последняя чаще встречается как компонент синдрома множественных эндокринных неоплазий типов ПА и ПВ, но существует и наследственная форма медулярного рака, которая не связана с данным синдромом [1].

При выявлении заболевания на стадии, когда опухоль не выходит за пределы органа, своевременное и адекватное хирургическое лечение имеет хороший прогноз. Основная причина смерти пациентов – отдаленные метастазы, поражающие одновременно многие органы. Раннее выявление отдаленных метастазов медулярного рака щитовидной железы определяет дальнейшее течение заболевания. При отдаленных метастазах в костях, печени, легких 10-летняя выживаемость составляет 40 %.

В данной статье на клиническом примере продемонстрированы возможности однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (КТ), в выявлении латентных отдаленных метастазов медулярной карциномы щитовидной железы.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 60 лет, обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина за консультацией по поводу множественных метастазов в легких из невыявленного первичного очага. В анамнезе узловой зоб. Курит более 30 лет.

Из анамнеза: в марте 2018 г. при плановом обследовании после перенесенной ОРВИ пациентка была направлена на флюорографию, при которой заподозрены изменения в легких, а затем в туберкулезный диспансер, где заподозрены метастазы в легких из невыявленного пер-

вичного очага. Обратилась к онкологу по месту жительства. При дообследовании метастазов в других органах не выявлено. Уровень опухолевых маркеров СА125, СА15-3, СА19-9 был в пределах нормальных значений, однако содержание раково-эмбрионального антигена (РЭА) составило 24,19 нг/мл (в норме у курящих <10 нг/мл). Базальный уровень кальцитонина и других гормонов щитовидной железы на данном этапе не определяли. В клинической больнице г. Москвы выполнена прецизионная резекция образования нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение: нейроэндокринная карцинома, смешанно-клеточный вариант (G₃, Ki-67 – 36 %).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований. При повторном изучении готовых микропрепаратов в ткани легкого выявлено очаговое разрастание карциноидной опухоли с единичными очагами некроза. Морфологическая картина и характер экспрессии маркеров соответствуют атипичному карциноиду. Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование лекарственной чувствительности опухоли с использованием антител к рецепторам соматостатина 2-го и 5-го типов. Во всех опухолевых клетках наблюдалась явная интенсивная мембранная реакция с антителами к рецепторам соматостатина 5-го типа. Реакция с антителами к рецепторам соматостатина 2-го типа отрицательная. Выполнено также иммуногистохимическое исследование опухоли нейроэндокринного генеза с использованием антител к PAX8, кальцитонину. Установлено, что опухолевые клетки продуцируют кальцитонин, PAX8. Заключение: морфоиммунофенотип опухоли может соответствовать медулярному раку щитовидной железы.

Результаты ультразвукового исследования. Щитовидная железа незначительно увеличена, определяются узлы гипо- и гиперэхогенной структуры размером слева до 0,7 см, справа до 1,3 см. В нижней трети правой доли железы наблюдается гипозоногенное солидное образование размерами 1,9 × 1,5 × 1,6 см с нечетким контуром

и кальцинатами в структуре. Образование имеет признаки опухоли. Слева в области шеи обнаружены патологически измененные лимфатические узлы (ЛУ): в средней трети — размерами $2,4 \times 1,4$ см, в нижней трети — размерами $1,7 \times 1,3$ см. Справа в средней трети шеи обнаружен 1 ЛУ размерами $0,7 \times 0,4$ см.

Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия узлового образования правой доли щитовидной железы. Результат цитологического исследования: медуллярный рак.

Анализ крови: базальный уровень кальцитонина — $1702,3$ пг/мл (норма $0-10$ пг/мл), содержание тиреотропного гормона — $1,58$ мМЕ/л ($0,17-4,04$ мМЕ/л), тиреоглобулина — $18,1$ нг/мл (<70 нг/мл), антител к тиреоглобулину — $18,7$ МЕ/мл ($<29,0$ МЕ/мл). Уровень РЭА — $13,9$ нг/мл ($0-3$ нг/мл).

Проведенная КТ органов грудной полости показала наличие множественных метастазов в обоих легких.

Лечение. 29.10.2018 проведена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи с 2 сторон.

Гистологическое заключение: в ткани щитовидной железы выявлено разрастание злокачественной опухоли солидно-альвеолярного строения, представленной клетками со светооптическими признаками нейроэндокринной дифференцировки, с отложением эозинофильных гомогенных масс. С учетом данных клинического исследования (кальцитонин — $1702,3$ пг/мл) строение опухоли соответствует медуллярному раку щитовидной железы. В 7 из 32 ЛУ — метастазы медуллярного рака.

Диагноз при выписке: медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в ЛУ шеи с 2 сторон и в легких. T1N1bM1. Стадия: IVC. Состояние после хирургического лечения.

Исход и результаты последующего наблюдения.

Через 2 мес после хирургического лечения базальный уровень кальцитонина увеличился в 2 раза и составил $3277,2$ пг/мл, содержание РЭА — $10,1$ нг/мл, тиреоглобулина — $0,19$ нг/мл, тиреотропного гормона — $1,43$ мМЕ/л, антител к тиреоглобулину — $17,5$ МЕ/мл (исследование от 20.12.2018).

При контрольной КТ легких с контрастированием по сравнению с предыдущим исследованием отмечено увеличение размеров ранее выявленных метастазов в обоих легких и появление множественных новых. Визуализированы множественные увеличенные ЛУ в средостении.

Ввиду отрицательной динамики по данным КТ и удвоения базального уровня кальцитонина констатируется прогрессирование заболевания и рекомендована терапия вандетанибом. Но по не зависящим от нее причинам пациентка терапию не прошла. В лаборатории по месту жительства был повторен анализ крови на содержание кальцитонина; получен результат 1520 пг/мл. Больная была отправлена повторно на дообследование в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, где 25.02.2019 были определены

уровни опухолевых маркеров: базальный уровень кальцитонина — 11363 пг/мл, РЭА — $21,4$ мг/мл. Пациентка стала жаловаться на боль в спине.

В связи с резким увеличением уровня кальцитонина и появлением болевого синдрома выполнена планарная остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc -фосфотехом. На сцинтиграммах от 01.03.2019 (рис. 1) наблюдается интенсивное патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в области переднего отростка VII левого ребра и наружного отдела крыла левой подвздошной кости. Менее интенсивное накопление РФП отмечено также в костях свода черепа слева, в позвонках C_7 , Th_6 , Th_9 , Th_{12} , костях свода правой стопы.

С целью дообследования проведено гибридное исследование — ОФЭКТ-КТ от основания черепа до тазобедренных суставов (рис. 2). На совмещенных изображениях определены очаги интенсивного патологического накопления РФП в телах позвонков Th_9 и Th_{12} , переднем отростке VII левого ребра, в наружном отделе крыла левой подвздошной кости. По данным КТ в телах позвонков Th_9 и Th_{12} и левой подвздошной кости обнаружены очаги

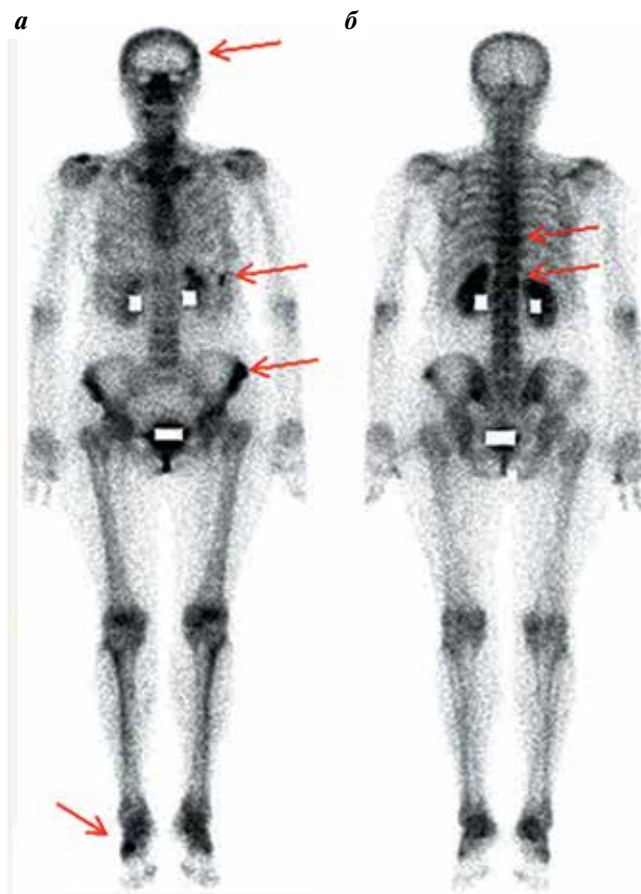


Рис. 1. Пациентка С. Остеосцинтиграфия в передней (а) и задней (б) проекциях. Стрелками указаны зоны патологического накопления радиофармпрепарата

Fig. 1. Patient С. Bone scan anterior (а), posterior (б). Arrows indicates foci of increased uptake of radiopharmaceutical

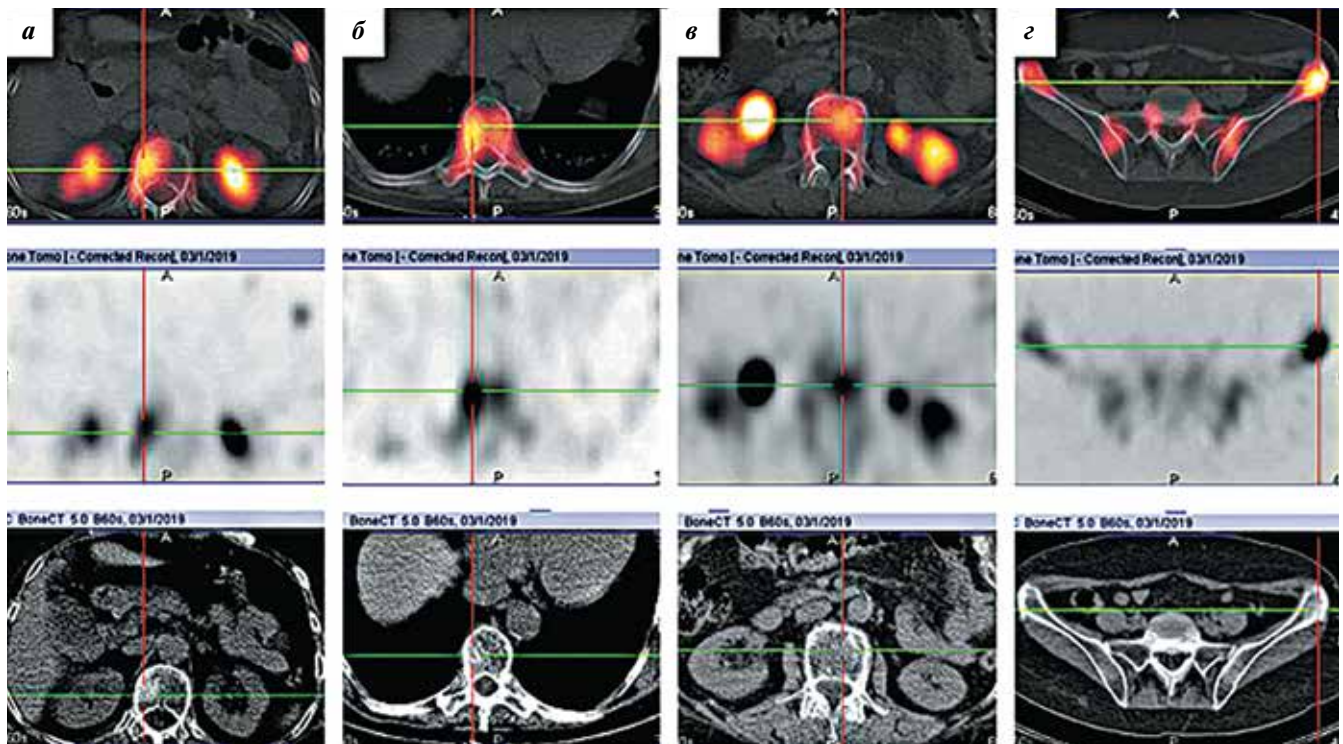


Рис. 2. Пациентка С. Компьютерная томография, совмещенная с однофотонной эмиссионной томографией. Срезы на уровне позвонка Th_{12} и 7-го левого ребра (а), позвонков Th_9 (б), L_3 (в), крыльев подвздошных костей (г)

Fig. 2. Patient C. Computed tomography fused with single photon emission tomography; Th_{12} spine and 7th left rib (a), Th_9 (б), L_3 (в) spines, wings of iliac bones (г)

невыраженной остеобластической деструкции. В VII левом ребре отсутствуют признаки деструкции. Повышенное накопление РФП наблюдалось в позвонке C_7 и в отдельных грудных позвонках, что соответствовало дистрофическим нарушениям, выявленным при КТ. Заключение: метастазы в телах позвонков Th_9 и Th_{12} и левой подвздошной кости. Подозрение на метастатическое поражение VII левого ребра. Нельзя полностью исключить и поражение других позвонков. Для дообследования рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ).

МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника, костей таза выполнена 06.03.2019 (рис. 3). На изображениях определены метастатические очаги овальной формы в правой половине тела позвонка Th_9 размерами $2,0 \times 1,7 \times 1,5$ см; в правой половине тела позвонка Th_{12} размерами $2,2 \times 2,1 \times 1,9$ см. Метастатический очаг занял почти всю правую половину тела позвонка Th_{12} , рядом с ним в центральном отделе под верхней замыкательной пластиной выявлен дополнительный метастатический очаг округлой формы диаметром до 0,6 см; в правой половине тела позвонка L_3 овальной формы размерами $1,5 \times 1,3 \times 1,2$ см. В правой половине тела позвонка Th_{10} обнаружена гемангиома овальной формы размером до 1,2 см, в правой половине тела позвонка Th_{11} — гемангиома округлой формы диаметром до 0,6 см. В гребне крыла левой подвздошной кости в области передней верхней ости определен метастатический очаг

овальной формы размерами $3,0 \times 2,9 \times 1,8$ см. В остальных исследованных областях признаков метастатического поражения не выявлено. Гемангиома размерами $1,4 \times 1,0 \times 0,8$ см наблюдалась в левой половине тела позвонка S_2 . Заключение: метастатическое поражение тел позвонков Th_9 , Th_{12} , L_3 и крыла левой подвздошной кости. Гемангиомы в телах позвонков Th_{10} , Th_{11} и S_2 .

Обсуждение

Течение спорадической формы медуллярной карциномы отличается клиническим разнообразием. Некоторые авторы отмечают, что, несмотря на раннее метастазирование карциномы в ЛУ шеи и средостения, ее злокачественный потенциал бывает невысоким у 70–80 % пациентов [2, 3]. Индолентное течение болезни также может наблюдаться у некоторых пациентов с подтвержденными метастазами в печени и легких. Однако у других пациентов медуллярная карцинома может вести себя агрессивно, и они умирают от множественных метастазов в костях, легких, печени, надпочечниках [4]. Причина такого вариабельного клинического поведения медуллярной карциномы неизвестна. Исследователи предполагают, что важная причина развития заболевания — неспособность опухолевых С-клеток достигать фенотипа полной дифференцировки, что проявляется в значительном снижении иммунореактивности кальцитонина и содержания амилоида

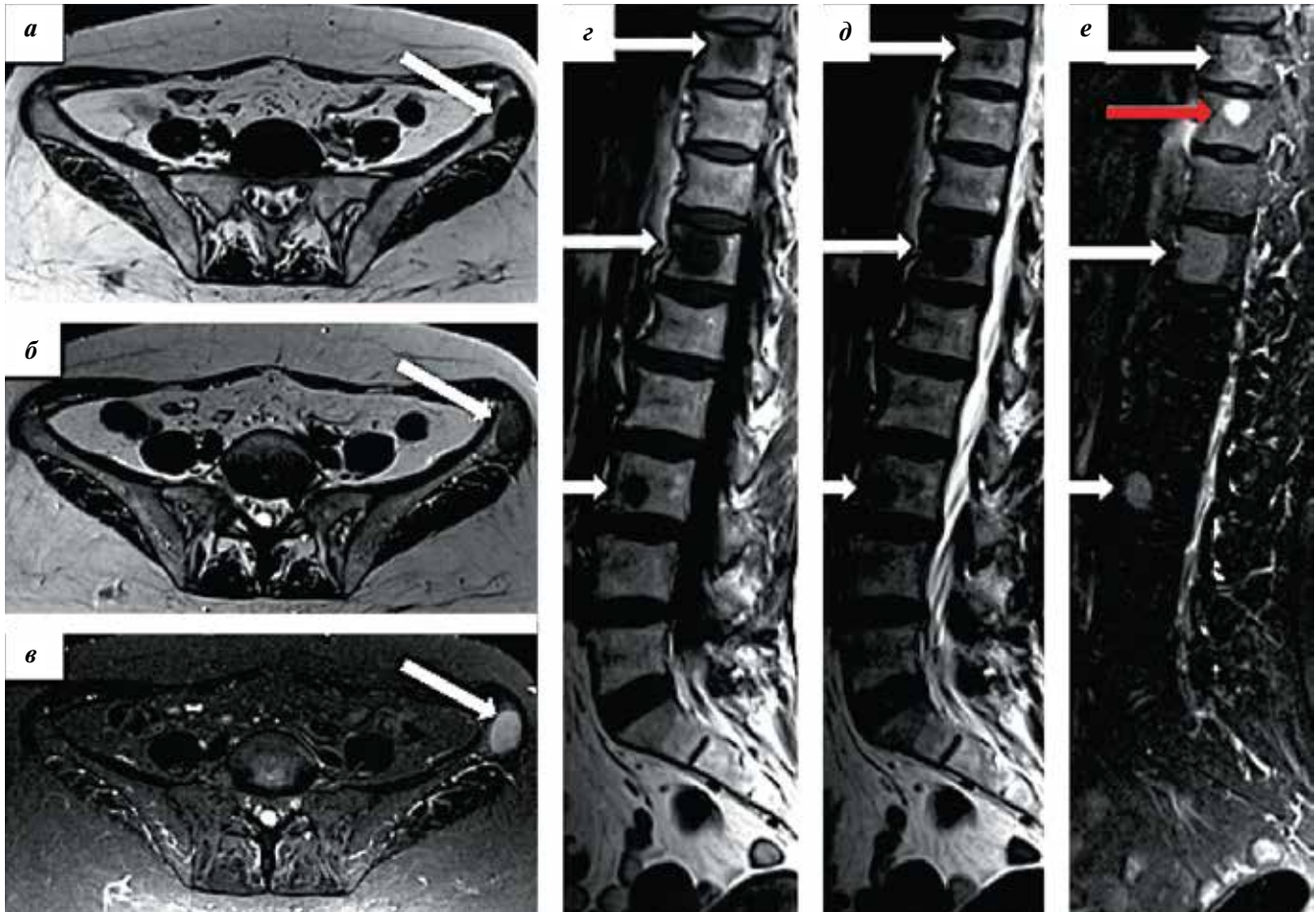


Рис. 3. Пациентка С. Магнитно-резонансная томография таза, аксиальные срезы в последовательностях T1 (а), T2 (б), FS (в) и сагиттальные срезы позвоночника в тех же последовательностях (г, д, е). Белыми стрелками указаны метастазы, красной — гемангиома в теле позвонка Th₁₀
Fig. 3. Patient C. Magnetic resonance imaging of pelvis, axial cuts in T1 (a), T2 (б), FS (в) sequences and sagittal cuts of the spine in the same sequence (г, д, е). White arrows — metastases, red arrows — haemangioma in corpus vertebrae of Th₁₀

в опухолевых клетках у пациентов с агрессивной медуллярной карциномой [5]. Специфический маркер медуллярного рака щитовидной железы — значительное повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови (как базального, так и стимулированного пента-гастроном или кальцием) [6, 7].

На момент установления диагноза приблизительно у половины пациентов медуллярная карцинома не выходит за пределы органа, местное распространение заболевания наблюдается в 35 % случаев, а отдаленные метастазы — в 13 % [8]. При выявлении заболевания на стадии, когда опухоль не выходит за пределы органа, своевременное хирургическое лечение увеличивает шансы пациента на благоприятный исход: 10-летняя выживаемость составляет 95,6 % [8]. Если у пациента на момент начала лечения имеются метастазы в регионарных ЛУ, то даже после адекватного хирургического лечения уровень кальцитонина нормализуется только в 10–20 % случаев и у большей части пациентов долгие годы может оставаться повышенным на фоне отсутствия признаков рецидива опухоли по данным

инструментальных исследований. У этой категории больных 10-летняя выживаемость составляет 75 % [8–11]. Отдаленные метастазы медуллярной карциномы, одновременно поражающие многие органы (печень, легкие, кости и др.), становятся основной причиной смерти пациентов. При отдаленных метастазах 10-летняя выживаемость составляет уже 40 % [8]. Базальный уровень кальцитонина у таких больных остается патологически высоким. Пациенты должны находиться под динамическим наблюдением на протяжении всей жизни, так как летальный исход возможен даже через 20 лет после первичного удаления медуллярной карциномы [12].

Применение гибридных методов визуализации помогает врачу-диагносту более точно оценить состояние органов и систем при подозрении на наличие отдаленных метастазов [13]. В нашем случае ОФЭКТ-КТ позволила безошибочно выявить метастатическое поражение позвонков Th₉ и Th₁₂ при неоднозначной скинтиграфической картине, а МРТ — дополнительно поражение тела позвонка L₃. Изменения в VII левом

ребре не удалось верифицировать ни по данным КТ, ни по данным МРТ, хотя потенциально эти изменения могут быть формирующимся метастазом. Очевидно, что даже широкое привлечение доступных диагностических лучевых методов не гарантирует полную идентификацию всех патологических очагов, однако распространенность патологического процесса они позволяют успешно определить [14]. Контрольные исследования покажут динамику патологических изменений.

Принципиально важно осуществлять мониторинг базального уровня кальцитонина у больных с диссеминированной медуллярной карциномой, так как при его увеличении и прогрессировании заболевания (возникновении отдаленных метастазов в паренхиматозных органах и костях, подтвержденном ОФЭКТ/КТ, МРТ, позитронной эмиссионной томографией) методом выбора считается назначение ингибиторов тирозинкиназы [8].

Вместе с тем научные источники сообщают и о возможности применения у пациентов с отдаленными метастазами медуллярного рака таргетной радионуклидной терапии. Описано использование иттрия (^{90}Y) и лютеция (^{177}Lu), которыми метят пептидные аналоги соматостатина, обладающие высокой аффинностью

к рецепторам соматостатина, которые продуцируются клетками как медуллярного рака, так и других высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей [15–18]. Опубликованы данные исследований *in vitro*, в которых с помощью генетических технологий создаются условия для того, чтобы клетки медуллярной карциномы могли аккумулировать ^{131}I . Это открывает новые возможности для лечения распространенного медуллярного рака щитовидной железы [19].

Заключение

У всех пациентов с узловой патологией щитовидной железы на этапе скрининга, как и указано в национальных рекомендациях, необходимо контролировать базальный уровень кальцитонина [20, 21]. При изменении уровня кальцитонина следует провести всестороннее обследование пациента с целью своевременного выявления отдаленных метастазов. Применение гибридных методов визуализации дает пациентам шанс на более продолжительную жизнь, так как позволяет врачу-диагносту более точно оценить состояние органов и систем при подозрении на наличие отдаленных метастазов и свести к минимуму риск фатальных упущений, одно из которых описано в нашем клиническом примере.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335.
2. Saad M.F., Ordonez N.G., Rashid R.K. et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(6):319–42.
3. Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):801–5. DOI: 10.1210/jcem-67-4-801.
4. Norton J.A., Froome L.J., Farrell R.E. et al. Multiple endocrine neoplasia type IIb: the most aggressive form of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Amer* 1979;59(1):109–18.
5. Nelkin B.D., de Bustros A.C., Mabry M., Baylin S.B. The molecular biology of medullary thyroid carcinoma. A model for cancer development and progression. *JAMA* 1989;261(21):3130–5.
6. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г., Тюльпачев А.Н. и др. Прогностические критерии клинического течения и диагностики медуллярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2013;7(4):4–13. [Gazizova D.O., Beltsevich D.G., Tiulpakov A.N. et al. Diagnosis of medullary thyroid cancer and prognostic factors of disease aggressiveness. *Endokrinnaia khirurgiya = Endocrine Surgery* 2013;7(4):4–13. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg201344-13.
7. Papadakis G., Keramidas I., Triantafyllou E. et al. Association of basal and calcium-stimulated calcitonin levels with pathological findings after total thyroidectomy. *Anticancer Res* 2015;35(7):4251–8.
8. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107(9):2134–42. DOI: 10.1002/cncr.22244.
9. Ukkat J., Gimm O., Brauckhoff M. et al. Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28(12):1271–4. DOI: 10.1007/s00268-004-7608-9.
10. Van Heerden J.A., Grant C.S., Gharib H. et al. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990;212(4):395–400. DOI: 10.1097/0000658-199010000-00002.
11. 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(4):826–9. DOI: 10.1210/jcem.78.4.8157706.
12. Cancer Medicine. Ed. by J.F. Holland, E. Frei III, R.C. Bast. 3rd edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
13. Рыжков А.Д., Крылов А.С., Ширяев С.В. и др. Преимущество комбинированной ОФЭКТ/КТ в диагностике метастазов в костях. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2017; 62(5):33–9. [Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Shiryayev S.V. et al. The advantage of a combined SPECT/CT in the diagnosis of bone metastases. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety* 2017;62(5):33–9. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_59f2fc0812bc46.45377149.
14. Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б., Ширяев С.В. Остеосцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2018;63(2):41–6. [Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Bludov A.B., Shiryayev S.V. Osteoscintigraphy and SPECT/CT in the diagnosis of various variants of bone

- metastases. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety 2018;63(2):41–6. (In Russ.)). DOI: 10.12737/article_5ac61fd62feba6.78437892.
15. Reubi J.C., Schaer J.C., Waser B., Mengod G. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using *in situ* hybridization. Cancer Res 1994;54(13):3455–9.
16. Vaisman F., Rosado de Castro P.H., Lopes F.P. et al. Is there a role for peptide receptor radionuclide therapy in medullary thyroid cancer? Clin Nucl Med 2015;40(2):123–7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000628.
17. Waldherr C., Schumacher T., Pless M. et al. Radiopetide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using. Nucl Med Commun 2001;22(6):673–8.
18. Salavati A., Puranik A., Kulkarni H.R. et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of medullary and nonmedullary thyroid cancer using radiolabeled somatostatin analogues. Semin Nucl Med 2016;46(3):215–24. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.01.010.
19. Cengic N., Baker C.H., Schütz M. et al. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissue-specific sodium iodide symporter gene expression. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(8):4457–64. DOI: 10.1210/jc.2004-2140.
20. Абдулхабилова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и др. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы (проект национальных клинических рекомендаций). Эндокринная хирургия 2012;6(1):5–17. [Abdulkhabirova F.M., Beltsevich D.G., Vanushko V.E. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines. Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2012;6(1):5–17. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/2306-3513-2012-1-5-17.
21. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. Эндокринная хирургия 2017;11(1):6–27. [Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumiantsev P.O. et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2017;11(1):6–27. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg201716-27.

Вклад авторов

Е.Е. Станякина: проведение лабораторных тестов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи;

И.С. Романов: проведение операции, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;

А.С. Крылов: проведение скинтиграфии, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;

А.Д. Рыжков: проведение скинтиграфии, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;

К.Д. Ильяев: научное редактирование текста статьи;

А.Б. Блудов: проведение магнитно-резонансной томографии;

С.М. Каспшик: перевод на английский язык, научное редактирование текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу с первоисточниками и подготовку публикации, прочли и одобрили финальную версию статьи.

Authors' contributions

E.E. Stanyakina: carried out laboratory tests, data analysis, articles review, wrote the manuscript, commented on the manuscript;

I.S. Romanov: carried out the operation, data analysis, commented on the manuscript;

A.S. Krylov: carried out bone scan, data analysis, commented on the manuscript;

A.D. Ryzhkov: carried out bone scan, data analysis, commented on the manuscript;

K. D Ilkaev: commented on the manuscript;

A.B. Bludov: carried out magnetic resonance imaging;

S.M. Kaspshik: text translation and adaptation, commented on the manuscript.

All authors made a significant contribution to the search and analytical work with primary sources and preparation of the publication, read and approved the final version of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Е. Станякина/E.E. Stanyakina: <https://orcid.org/0000-0002-0949-0320>

И.С. Романов/I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>

А.С. Крылов/A.S. Krylov: <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

А.Д. Рыжков/A.D. Ryzhkov: <http://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

К.Д. Ильяев/K.D. Ilkaev: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5663X>

А.Б. Блудов/A.B. Bludov: <https://orcid.org/0000-0002-0970-6144>

С.М. Каспшик/S.M. Kaspshik: <http://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 15.04.2019. **Принята к публикации:** 29.05.2019.

Article received: 15.04.2019. **Accepted for publication:** 29.05.2019.