

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88



Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медуллярного рака: «серая зона»

Н.В. Северская, А.А. Ильин, И.В. Чеботарева, Н.В. Желонкина, П.А. Исаев, В.В. Полькин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Наталья Викторовна Северская severskn@mrrc.obninsk.ru

Введение. Исследование кальцитонина (КТ) у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы включено в клинические рекомендации по дифференцированному раку щитовидной железы. Однако тактика ведения больных с умеренно повышенным КТ (<100 пг/мл) четко не определена.

Цель исследования – оценить вероятность медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) при уровне КТ <100 пг/мл, предложить тактику ведения больных с повышенным КТ и отрицательным цитологическим заключением.

Материалы и методы. В исследование включены 103 пациента с узловыми образованиями щитовидной железы и уровнем КТ выше референса, но не более 100 пг/мл. Концентрацию КТ определяли на платформе Cobas e (Roche, Германия) или иммунорадиометрическим методом (Изотоп, Венгрия). Были прооперированы 45 пациентов. Проведен анализ частоты МРЩЖ, другой тиреоидной и нетиреоидной патологии у пациентов с повышенным КТ. Представлены результаты дополнительного обследования: раково-эмбриональный антиген в сыворотке крови, КТ в смыве, стимулированный КТ, анализ на мутацию в гене *RET*.

Результаты. Частота встречаемости МРЩЖ составила 22 % (23/103). Максимальная вероятность развития данной патологии была при КТ >50 пг/мл (81 %; 13/16). При КТ 31–50 пг/мл МРЩЖ выявлен у 38 % (3/8) пациентов. При КТ <30 пг/мл и <20 пг/мл встречаемость МРЩЖ составила соответственно 9 % (7/79) и 6 % (4/64). У большинства больных МРЩЖ (65 %) размеры опухоли не превышали 1 см. Однако у 22 % (5/23) пациентов выявлены метастазы в лимфатические узлы шеи. Нормализация КТ после операции достигнута у 96 % (22/23) больных. У 26 % (5/19) пациентов выявлена герминальная мутация в гене *RET*, наиболее часто – p.Val804Met.

Среди пациентов без МРЩЖ другие опухоли ЩЖ выявлены в 35 % (28/80) случаев, чаще – папиллярный РЩЖ (25 %; 20/80). У 13 % (10/80) больных имелись другие злокачественные новообразования. Аденома паращитовидной железы выявлена у 3 % (2/80) пациентов. Максимальное повышение КТ в данной группе наблюдалось у больных с хронической болезнью почек и метастатическим поражением печени с синдромом холестаза и асцитом.

Раково-эмбриональный антиген был повышен у 53 % больных МРЩЖ и у 7 % больных без МРЩЖ. Кальцитонин в пунктате был >2000 пг/мл при МРЩЖ и достигал 938 пг/мл у пациентов с гистологически подтвержденным отсутствием МРЩЖ.

Заключение. При уровне КТ <100 пг/мл и отсутствии цитологического подтверждения вопрос о хирургическом лечении решается индивидуально с учетом многих факторов. После исключения других причин гиперкальцитонемии (гиперпаратиреоз, болезнь почек, другие опухоли) рекомендовано исследование раково-эмбрионального антигена в сыворотке и КТ в смыве. В некоторых случаях исследование на мутацию в гене *RET* может быть полезным.

Ключевые слова: кальцитонин, раково-эмбриональный антиген, медуллярный рак щитовидной железы, скрининг, *RET*

Для цитирования: Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медуллярного рака: «серая зона». Опухоли головы и шеи 2022;12(2):79–88. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88

Calcitonin testing in patients with thyroid nodules for screening medullary thyroid carcinoma: a “gray zone”

N. V. Severskaya, A. A. Ilyin, I. V. Chebotareva, N. V. Zhelonkina, P. A. Isaev, V. V. Polkin, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Natalia Viktorovna Severskaya severskn@mrrc.obninsk.ru

Introduction. The results of the calcitonin (Ctn) study in patients with thyroid nodules are included in the clinical guidelines for the treatment of differentiated thyroid cancer. However, the management of patients with moderately elevated Ctn up to 100 pg/mL is not clearly defined.

Materials and methods. The study included 103 patients with thyroid nodules and a Ctn level above the reference, but not more than 100 pg/mL. The Ctn concentration was determined using the Cobas e platform (Roche, Germany) or by the immunoradiometric method (Izotop, Hungary). 45 patients were operated on. The analysis of the incidence of medullary thyroid carcinoma (MTC), other thyroid and nonthyroid pathology in patients with elevated Ctn scan was carried out. The results of additional examination are presented: the serum cancer embryonic antigen, Ctn in wash-out, stimulated Ctn, gene *RET* mutation testing.

The study objective is to evaluate the probability MTC with Ctn level <100 pg/mL, propose management tactics for patients with elevated Ctn and negative cytological results.

Results. The incidence of MTC was 22 % (23/103). The maximum probability of MTC was at Ctn above 50 pg/mL (81 %, 13/16), at Ctn 31–50 pg/mL MTC was detected in 38 % (3/8). With Ctn <30 pg/mL and <20 pg/mL, the incidence of MTC was 9 % (7/79) and 6 % (4/64), respectively. In the majority of MTC patients (65 %), the tumor size did not exceed 1 cm. However, 22 % (5/23) had metastases to the neck lymph nodes. Postoperative Ctn normalization was achieved in 96 % (22/23). In 26 % (5/19), a *RET* germ-line mutation was detected, most often p.Val804Met.

Among patients without MTC, other thyroid tumors were found in 35 % (28/80), more often papillary thyroid cancer (25 %, 20/80). 13 % (10/80) had other malignant neoplasms. Parathyroid adenoma was detected in 3 % (2/80). The maximum Ctn in this group was in patients with chronic kidney disease and metastatic liver disease with cholestasis and ascites.

Cancer embryonic antigen was increased in 53 % of patients with MTC and in 7 % of patients without MTC. Ctn in wash-out was >2000 pg/mL in MTC and up to 938 pg/mL in patients with histologically confirmed absence of MTC.

Conclusion. If the Ctn level is <100 pg/mL and there is no cytological confirmation, the issue of surgery is decided individually, taking into account many factors. After excluding other causes of hypercalcitoninemia (hyperparathyroidism, kidney disease, other tumors), measurement of serum cancer embryonic antigen and Ctn in wash-out is recommended. In some cases, testing for a *RET* mutation can be helpful.

Key words: calcitonin, cancer embryonic antigen, medullary thyroid carcinoma, screening, *RET*

For citation: Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V. et al. Calcitonin testing in patients with thyroid nodules for screening medullary thyroid carcinoma: a “gray zone”. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):79–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88

Введение

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) развивается из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), имеющих нейроэндокринное происхождение, и составляет не более 5 % среди всех злокачественных новообразований щитовидной железы. Медулярный рак щитовидной железы секретирует кальцитонин (КТ), полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, который образуется из предшественника — прокальцитонина — и кодируется геном *CALCI* на 11-й хромосоме [1, 2].

Повышенный уровень КТ в сыворотке крови является высокочувствительным и специфичным маркером МРЩЖ, что позволило использовать определение КТ в программах скрининга для раннего выявления МРЩЖ у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ [2].

Впервые скрининг КТ у пациентов с узлами ЩЖ предложен в 1994 г. [3] в результате исследования, показавшего преимущество определения КТ перед цитологическим исследованием в диагностике МРЩЖ, что позволило провести радикальное лечение 63 % больных МРЩЖ с доброкачественным и неинформативным цитологическим заключением. Дальнейшие исследования подтвердили, что скрининг КТ позволяет

улучшить результаты лечения больных МРЩЖ за счет более раннего выявления опухоли и возможности проведения радикального лечения [4].

Скрининг КТ у больных с узловыми образованиями ЩЖ рекомендован Европейской тиреологической ассоциацией (European Thyroid Association, ETA) и Германским обществом эндокринологов (German Endocrine Society, DGE) [5, 6]. С 2015 г. скрининг КТ внесен в российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака ЩЖ [7].

Подозрением на МРЩЖ является уровень КТ >100 пг/мл [5, 8]. В норме же у большинства здоровых людей уровень КТ не превышает 10–15 пг/мл. Таким образом, в интервале от 10–15 до 100 пг/мл образуется так называемая «серая зона», в которой будут находиться и больные МРЩЖ, и пациенты с гиперкальцитонинемией, не связанной с МРЩЖ. В отсутствие МРЩЖ умеренное повышение КТ может наблюдаться при ряде заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, гиперпаратиреозе, почечной недостаточности, действии лекарств и других состояниях [2, 9, 10]. У некоторых пациентов причину гиперкальцитонинемии установить не удастся. Ведение таких больных представляет дилемму.

Им назначается множество диагностических процедур, повторных обследований, а иногда хирургические вмешательства, в том числе с диагностической целью.

В данной статье мы приводим собственные данные пациентов клиники с умеренным повышением уровня КТ до 100 пг/мл.

Материалы и методы

В исследование вошли 103 пациента с узловыми образованиями ЩЖ, обследованных в клинике с 2016 по 2021 г., у которых имелось хотя бы однократное повышение КТ выше референса, но не более 100 пг/мл. Члены семей с наследственным МРЩЖ, носители герминальной мутации в гене *RET*, которым проводился активный скрининг КТ, не включены в анализ.

Исследование КТ проводилось до 2019 г. иммунорадиометрическим методом (ИРМА) (Izotop, Венгрия); с 2019 г. — электрохемилюминесцентным (ЭХЛА) (Roche, Германия) или ИРМА. Рекомендованная производителем верхняя граница референсного диапазона для ИРМА — 10 пг/мл для женщин и 15 пг/мл для мужчин, для ЭХЛА — 9,8 пг/мл для женщин и 14,3 пг/мл для мужчин. У 6 пациентов исследование было проведено в лаборатории по месту жительства с использованием тест-системы Immulite (Siemens) или Liason (Diasorin) с рекомендованным пороговым значением соответственно 5,3 и 4,8 пг/мл для женщин и 8,4 и 11,8 пг/мл для мужчин.

У 42 пациентов выполнено также исследование раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови. Исследование проводилось методом ЭХЛА (Roche, Германия). Рекомендованная производителем верхняя граница референсного диапазона — 4,7 нг/мл.

Пункционная биопсия с последующим цитологическим исследованием проведена 85 пациентам. Дополнительно исследование КТ в смыве из пункционной иглы после тонкоигльной аспирационной биопсии узла ЩЖ выполнено 19 пациентам. Игла после пункции промывалась в 1 мл физраствора, предварительно налитого в пробирку типа эппендорф. Затем в полученном растворе определяли концентрацию КТ одним из вышеперечисленных методов аналогично исследованию КТ в сыворотке.

На наличие герминальных мутаций в гене *RET* обследованы 25 пациентов. ДНК выделяли из образцов крови. Исследовали 10, 11, 13, 14 и 15-й экзоны гена *RET* методом прямого секвенирования по Сэнгеру. 45 пациентов оперированы. Хирургическое лечение проводилось при подозрении на опухоль ЩЖ.

Результаты

В группе больных с КТ выше нормы, но <100 пг/мл МРЩЖ выявлен у 22 % (23/103) пациентов. У остальных повышение КТ не было связано с МРЩЖ. Максимальная вероятность МРЩЖ была при КТ >50 пг/мл (81 %

случаев; 13/16). В диапазоне КТ 31–50 пг/мл МРЩЖ выявлен у 38 % (3/8) пациентов, при КТ <30 пг/мл — у 9 % (7/79) (табл. 1).

Таблица 1. Вероятность медулярного рака щитовидной железы при кальцитонине выше нормы, но <100 пг/мл

Table 1. The incidence of medullary thyroid cancer with calcitonin above the normal value but <100 pg/ml

Кальцитонин, пг/мл Calcitonin, pg/ml	Всего пациентов, абс. Total number of patients, abs.	МРЩЖ, абс. (%) MTC, abs. (%)	Другое, абс. (%) Other, abs. (%)
ВГН – 20 UNL – 20	64	4 (6)	60 (94)
21–30	15	3 (20)	12 (80)
31–50	8	3 (38)	5 (62)
51–100	16	13 (81)	3 (19)

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы с учетом пола.
Note. UNL — upper normal level considering sex.

У больных МРЩЖ размер опухоли не превышал 1 см в 65 % (15/23) случаев, 1–2 см — в 22 % (5). У 3 (13 %) пациентов он был более 2 см, из них у 1 наблюдалась опухоль размером 6 см с кистозным компонентом (табл. 2). Метастазы в шейные лимфатические узлы диагностированы у 22 % (5/23) больных. Отдаленных метастазов ни у кого не выявлено. Предоперационное цитологическое исследование выявило рак ЩЖ у 83 % (19/23) пациентов, из них у 61 % (14/23) — медулярный рак ЩЖ. У 2 больных была получена картина фолликулярной опухоли, у 1 — атипия неясного значения, у 1 — узловой зоб с оксифильной трансформацией. Нормализация КТ после операции достигнута у 96 % (22/23) пациентов. У 1 больной уровень КТ сохранялся повышенным до 32 пг/мл. Еще у 1 больной (№23) уровень КТ после операции снизился до 5,6 пг/мл, но через 3 года отмечен рост КТ до 21 пг/мл. При молекулярно-генетическом исследовании у 5 больных выявлена герминальная мутация в гене *RET*. Примечательно, что у 4 из 5 родственно не связанных пациентов обнаружена мутация p.Val804Met в 14-м экзоне гена *RET*. У остальных заболевание расценено как спорадическое.

У больных с повышенным КТ, но без МРЩЖ ($n = 80$) в щитовидной железе находили папиллярный рак ($n = 20$), Портле-клеточный рак ($n = 1$), недифференцированный рак ($n = 2$), фолликулярную аденому ($n = 2$), фолликулярную опухоль неопределенного злокачественного потенциала ($n = 1$). У 2 неоперированных пациентов при цитологии получена картина фолликулярной опухоли, у остальных — узлового зоба (табл. 3).

Нетиреоидная патология была представлена аденомой паращитовидной железы, раком поджелудочной, молочной железы, мелкоклеточным раком легкого,

Таблица 2. Характеристика больных медулярным раком щитовидной железы с уровнем кальцитонина до 100 пг/мл

Table 2. Characteristics of patients with medullary thyroid cancer and calcitonin level below 100 pg/ml

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Уровень кальцитонина, до операции/после операции, пг/мл Calcitonin level, before surgery/after surgery, pg/ml	Уровень раково-эмбрионального антигена до операции, нг/мл Carcinoembryonic antigen level prior to surgery, ng/ml	Размер опухоли, мм Tumor size, mm	Стадия pTNM, прогностическая группа* pTNM stage, prognostic group*	RET-мутация RET gene mutation
1	Ж F	26	11,7/7,1	11,6	10	pT1aN0M0, I	Her No
2	Ж F	37	13,1/0,6	1,4	5	pT1aN0M0, I	p.Val804Met
3	Ж F	15	14,5/0,5	—	5	pT1aN1aM0, III	p.Val804Met
4	М M	34	16,2/0,5	3,9	4	pT1aN0M0, I	Her No
5	Ж F	55	20,5/1,5	—	12	pT1bN0M0, I	Her No
6	Ж F	57	23,9/2,5	—	6	pT1aN0M0, I	Her No
7	Ж F	46	24,1/0,7	4,4	3	pT1aN0M0, I	—
8	Ж F	36	34,3/2,8	6,5	5	pT1amN0M0, I	p.Val804Met
9	М M	64	45,8/0,5	6,5	7	pT1aN0M0, I	Her No
10	Ж F	58	47,1/4,5	5,5	15	pT1bN0M0, I	—
11	Ж F	59	53/1,5	2,9	5	pT1aN0M0, I	—
12	Ж F	55	66,2/10,0	—	18	pT1bN1aM0, III	Her No
13	Ж F	53	67,1/2,1	1,3	12	pT1bN0M0, I	Her No
14	Ж F	68	68,3/2,2	—	8	pT1aN0M0, I	Her No
15	Ж F	63	69,5/4,2	—	7	pT1aN0M0, I	Her No
16	Ж F	67	76,8/31,8	—	22	pT2mN0M0, II	p.Val804Met
17	Ж F	41	77,1/0,5	8,9	9	pT1aN0M0, I	Her No
18	Ж F	51	84,1/1,2	6,4	27	pT2N1aM0, III	Her No
19	Ж F	45	85,8/2,9	710,5	61	pT3aN0M0, II	—
20	М M	61	88,1/0,5	2,2	5	pT1aN0M0, I	Her No
21	Ж F	59	90,7/2,9	—	8	pT1aN1aM0, III	Her No
22	Ж F	47	92,1/3,4	2,5	8	pT1amN0M0, I	p.Ser891Ala
23	Ж F	30	100,3/5,6	17,4	13	pT1bN1aM0, III	Her No

*Согласно Руководству по стадированию злокачественных опухолей Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC).

*According to the Cancer Staging Manual of the American Joint Cancer Control Committee (AJCC), 8th edn.

лимфомой, хроническим миелолейкозом, метастазами в печень рака прямой кишки и без первично выявленного очага, метастазами железистого рака в ЩЖ и лимфатические узлы шеи, аденомой надпочечника (см. табл. 3). Наибольший уровень КТ в данной группе выявлен у больной с метастатическим поражением печени с синдромом холестаза и асцитом (КТ — 78 пг/мл) и больной с хронической болезнью почек (КТ — 93 пг/мл).

Кальцитонин в смыве из пункционной иглы и стимулированный кальцитонин. У 19 пациентов цитологическое исследование узла ЩЖ дополнено определением КТ в смыве из пункционной иглы (табл. 4). У 13 больных уровень КТ в смыве был >10 пг/мл. Из них 5, с ци-

тологическим подозрением на МРЩЖ или атипией неопределенного значения, оперированы. У 2 больных с гистологически подтвержденным МРЩЖ КТ в смыве был >2000 пг/мл. У 3 пациентов с КТ в пунктате 938, 150 и 68 пг/мл МРЩЖ не подтвержден. Пятеро пациентов с КТ в смыве от 200 до >2000 пг/мл не оперированы, так как при не менее чем двукратной биопсии цитологических данных, подтверждающих наличие опухоли ЩЖ, не получено. У 7 пациентов выполнено определение стимулированного КТ. Максимальный уровень стимулированного КТ без морфологического подтверждения МРЩЖ составил 300 пг/мл у женщин и 450 пг/мл у мужчин.

Таблица 3. Заболевания, сопровождающиеся умеренным повышением уровня кальцитонина

Table 3. Disorders accompanied by moderate calcitonin elevation

Уровень кальцитонина, пг/мл Calcitonin level, pg/ml	Заболевания щитовидной железы Thyroid disorders	Другие заболевания Other disorders
ВГН — 20 UNL — 20 (n = 60)	Папиллярный РЩЖ (n = 14). Papillary TC (n = 14). Гюртле-клеточный РЩЖ (n = 1). Hurthle cell TC (n = 1). Недифференцированный рак (n = 2). Non differentiated cancer (n = 2). Метастазы в ЩЖ (n = 1). Thyroid metastases (n = 1). Фолликулярная аденома (n = 2). Follicular adenoma (n = 2). Фолликулярная опухоль (n = 2; цитология, не оперированы). Follicular neoplasm (n = 2; cytology, no surgery). Узловой зоб (n = 37) Nodular goiter (n = 37)	Аденома ПЩЖ (n = 2). Parathyroid adenoma (n = 2). Рак поджелудочной железы (n = 1). Pancreatic cancer (n = 1). Метастазы железистого рака в ЩЖ (рак тела матки + рак почки) (n = 1). Metastases to thyroid gland (uterine cancer + renal cancer) (n = 1). Метастазы железистого рака в лимфатические узлы шеи (рак слепой кишки + рак молочной железы) (n = 1). Metastases to the neck lymph nodes (caecal cancer + breast cancer) (n = 1). Рак молочной железы (n = 1). Breast cancer (n = 1). Лимфома (n = 2). Lymphoma (n = 2). Образование надпочечника (n = 2) Adrenal neoplasm (n = 2)
21–30 (n = 12)	Папиллярный РЩЖ (n = 5). Papillary TC (n = 5). Фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (n = 1). Follicular tumor of undetermined malignant potential (n = 1). Узловой зоб (n = 6) Nodular goiter (n = 6)	Мелкоклеточный рак легкого (n = 1). Small cell lung cancer (n = 1). Хронический моноцитарный миелолейкоз (n = 1). Chronic myelomonocytic leukemia (n = 1). Гемангиомы L2, L10 + киста печени (n = 1) L2, L10 hemangiomas + liver cyst (n = 1)
31–50 (n = 5)	Папиллярный РЩЖ (n = 1). Papillary TC (n = 1). Узловой зоб (n = 4) Nodular goiter (n = 4)	Метастазы в печень (рак прямой кишки) (n = 1). Liver metastases (rectal cancer) (n = 1). Хроническая болезнь почек (гемодиализ, гиперпаратиреоз) (n = 1). Chronic kidney disease (hemodialysis, hyperparathyroidism) (n = 1).
51–100 (n = 3)	Узловой зоб (n = 3) Nodular goiter (n = 3)	Метастазы в печень из невыявленного очага, асцит (n = 1). Liver metastases from undetermined source, ascites (n = 1). Хроническая болезнь почек (n = 1) Chronic kidney disease (n = 1)

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы (с учетом пола); ЩЖ — щитовидная железа; ПЩЖ — паращитовидная железа; РЩЖ — рак щитовидной железы.

Note. UNL — upper normal level (considering sex); TC — thyroid cancer.

Таблица 4. Кальцитонин в смыве из пункционной иглы

Table 4. Calcitonin in wash-out fluid from fine needle aspiration (FNA) of thyroid nodules

КТ в смыве, пг/мл Ctn in washout, pg/mL	Цитологическое заключение FNA-cytology	Гистологическое заключение Histology	КТ в сыворотке крови, пг/мл Serum Ctn, pg/ml		РЭА в сыворотке крови, нг/мл**** Serum CEA, ng/ml****	RET-мутация RET gene mutation
			Базальный Basal	Стимулированный** Stimulated**		
>2000	МРЩЖ MTC	МРЩЖ MTC	45,8	—	6,5	Нет No
>2000	Атипия* AUS*	МРЩЖ MTC	77	—	8,9	Нет No
>2000	УЗ, АИТ NG, AIT	—	12,1	—	1,7	—
938	Атипия* AUS*	УЗ, микроПР NG, microPTC	4,5***	34	1,2	Нет No
578	Атипия* AUS*	—	13,4	—	2,9	Нет No
541	УЗ, АИТ NG, AIT	—	30,7	—	0,9	—
230	УЗ, АИТ NG, AIT	—	18,2	122	1,6	Нет No
200	УЗ NG	—	22,5	362	1,6	Нет
150	Атипия* AUS*	УЗ, АИТ NG, AIT	17,6	300	1,1	p.Ser649Leu
71	УЗ NG	—	8,1	109	1,8	—
68	МРЩЖ? MTC?	Фолликулярная аденома из оксифильных клеток, микроПР Follicular adenoma from oxyphil cells, microPTC	15,6	—	0,9	—
14	УЗ NG	—	43,1	450	—	Нет No
10,5	Атипия* AUS*	—	50,3	—	—	—
5,7	УЗ NG	—	22,4	—	1,8	—
3,6	УЗ NG	—	93,3	—	2,8	—
2,1	УЗ NG	—	14,1	—	1,8	—
1,5	УЗ NG	—	16,2	—	1,9	—
0,5	УЗ NG	—	15,7	—	0,9	—
0,5	УЗ NG	—	22,7	—	—	—
—	УЗ NG	—	15,6	250	—	—

*Атипия/фолликулярное образование неопределенного значения, соответствует категории III (Bethesda, 2017). **Кальцитонин, стимулированный глюконатом кальция (25 мг/кг). ***Кальцитонин, определенный с помощью радиоиммунного анализа (Immulite, кальцитонин 640 пг/мл). ****Референсный интервал для раково-эмбрионального антигена (<4,7 нг/мл).

Примечание. КТ — кальцитонин; МРЩЖ — медулярный рак щитовидной железы, микроПР — папиллярная микрокарцинома, УЗ — узловой зоб, АИТ — аутоиммунный тиреоидит.

*Atypia/follicular lesion of indetermined significance corresponding to category III (Bethesda, 2017). **Calcitonin stimulated by calcium gluconate (25 mg/kg). *** Calcitonin determined with radioimmune test (Immulite, calcitonin 640 ng/ml). ****CEA — carcinoembryonic antigen, reference range <4.7 ng/ml. Note. Ctn — calcitonin; MTC — medullary thyroid cancer, microPTC — papillary microcarcinoma, NG — nodular goiter, AIT — autoimmune thyroiditis.

Исследование раково-эмбрионального антигена.

Определение концентрации РЭА проведено 42 пациентам. У больных с морфологически подтвержденным МРЩЖ (см. табл. 2) РЭА был повышен в 53 % (8/15) случаев. Повышение РЭА чаще было умеренным, у 3 (20 %) — выше 10 нг/мл. Максимальное повышение РЭА (711 нг/мл) выявлено у пациентки с кистозной формой МРЩЖ, с опухолью 6 см. Через 3 мес после операции уровень РЭА у нее снизился до 3,2 нг/мл. Среди пациентов без МРЩЖ уровень РЭА был повышен в 2 (7 %; 2/27) случаях: при недифференцированном РЩЖ (5,5 нг/мл) и метастатическом колоректальном раке (670,8 нг/мл).

Дискордантные результаты при использовании разных методов определения кальцитонина. Пациент К., 20 лет, обратился в клинику с подозрением на МРЩЖ. При обследовании по месту жительства КТ — 640 пг/мл (Immulite 2000, Siemens), при пункции — цитологическая картина фолликулярной опухоли. При повторном исследовании в другой коммерческой лаборатории КТ — 346 пг/мл (Immulite 2000, Siemens), паратгормон — 815 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), кальций — 2,37 ммоль/л (норма 2,15–2,55 ммоль/л).

При обследовании в нашем центре сывороточный КТ составил 4,5 пг/мл (метод ИРМА, Izotop), РЭА — 1,2 нг/мл (норма до 4,7 нг/мл), паратгормон — 26 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), стимулированный кальций КТ — 34 пг/мл. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в левой доле щитовидной железы узел 4 мм, в правой — 5 мм. При пункции узла правой доли получен коллоид и мономорфные «голые» ядра (Bethesda I). При пункции узла левой доли — единичные клетки с овальными ядрами и хвостатой цитоплазмой (фибробластоподобные клетки? другое?); в фибриновых тяжах обнаружены фрагменты оксифильного вещества и мономорфные «голые ядра», о принадлежности которых высказаться не представляется возможным (Bethesda III). Кальцитонин в пунктате узла правой доли составил 1,5 пг/мл, узла левой доли — 938 пг/мл (метод ИРМА). При повторной биопсии КТ в пунктате узла левой доли — 521 пг/мл.

Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование 10, 11, 13–15-х экзонов гена *RET*. Герминальной мутации не обнаружено. Рекомендовано наблюдение. Через 1 мес при обследовании по месту жительства КТ — 530 пг/мл (Immulite 2000, Siemens). Учитывая дискордантные результаты сывороточного КТ, а также высокий уровень КТ в пунктате узла левой доли ЩЖ, рекомендовано проведение гемитиреоидэктомии слева. При гистологическом исследовании подтвержден узловой зоб и обнаружена папиллярная микрокарцинома (2 мм).

Обсуждение

Скрининг КТ у пациентов с узлами ЩЖ позволяет улучшить диагностику МРЩЖ у пациентов, в том

числе с отрицательным цитологическим заключением, и провести радикальное хирургическое лечение за счет раннего выявления медуллярной карциномы [4]. Однако пороговое значение для принятия решения о хирургическом лечении пациентов с повышенным КТ четко не определено, что связано с большим количеством ложноположительных результатов в так называемой «серой зоне» КТ — до 50–100 пг/мл. Кальцитонин может повышаться при С-клеточной гиперплазии, которая в ряде случаев сопровождается тиреоидитом и папиллярным раком ЩЖ [2]. Кальцитонин может экспрессироваться нейроэндокринными опухолями различной локализации, но чаще поджелудочной железы и легких [10]. Кальцитонин может повышаться при гипергастринемии (синдром Золлингера–Эллисона), гиперкальциемии (гиперпаратиреоз), панкреатите, хронической болезни почек, сепсисе, пернициозной анемии, мастоцитозе. Кальцитонин могут повышать ингибиторы протонной помпы, глюкокортикоиды, бета-блокаторы [2, 9]. Ложно завышенный уровень КТ может ошибочно определяться у лиц, в крови которых имеются гетерофильные антитела [11–13] или образуются комплексы КТ с иммуноглобулином, так называемый макрокальцитонин [14].

Мы проанализировали группу пациентов с уровнем КТ, который превышает верхнюю границу референсного интервала, но <100 пг/мл. Вероятность МРЩЖ в данной группе составила 22 %. Максимальная вероятность МРЩЖ была при КТ выше 50 пг/мл (81 %); в интервале КТ 31–50 пг/мл МРЩЖ выявлен у 38 % пациентов. При КТ ниже 30 пг/мл и 20 пг/мл вероятность МРЩЖ составила соответственно 9 % и 6 %.

У большинства больных МРЩЖ (65 %) размеры опухоли не превышали 1 см, что соответствует критериям микрокарциномы. Однако у 22 % пациентов выявлены метастазы в лимфатические узлы шеи, что относит их к III прогностической стадии. И хотя все больные МРЩЖ, кроме 1, (96 %) были оперированы радикально, у некоторых пациентов сохраняется повышенный КТ после операции. В нашем исследовании у 67-летней больной с герминальной мутацией p.Val804Met послеоперационный КТ в течение 2 лет держится на уровне 28–32 пг/мл, без признаков регионарного и отдаленного метастазирования. Еще у 1 пациентки со спорадическим МРЩЖ, с нормализацией послеоперационного КТ отмечен рост КТ до 21 пг/мл через 3 года после операции.

Интересной находкой было частое обнаружение герминальной мутации p.Val804Met в гене *RET* у больных МРЩЖ без отягощенного семейного анамнеза. Данная мутация относится к группе MOD — умеренного риска агрессивного МРЩЖ [1] — и является одной из самых часто встречающихся патогенных *RET*-мутаций, но с очень низкой пенетрантностью [15], что объясняет отсутствие семейного анамнеза у этих пациентов.

Среди пациентов без МРЩЖ, но с повышенным КТ другие опухоли ЩЖ выявлены в 35 % (28/80) случаев, чаще — папиллярный РЩЖ (25 %). У 13 % (10/80) больных имелись другие злокачественные новообразования. Аденома паращитовидной железы выявлена у 3 % (2/80) пациентов. Максимальное повышение КТ в данной группе было у пациентов с хронической болезнью почек и метастатическим поражением печени с синдромом холестаза и асцитом.

Для снижения количества ложноположительных результатов предлагалось повысить пороговое значение КТ для диагностики МРЩЖ до 23–35 пг/мл для женщин и 43–68 пг/мл для мужчин [16–18]. Американская тиреоидологическая ассоциация рекомендует углубленно обследовать на предмет МРЩЖ пациентов с КТ выше 50–100 пг/мл [19]. Больным с умеренным повышением КТ рекомендовалось проведение пробы с пентагастрином (не зарегистрирован в России) или глюконатом кальция. Однако если для пробы с пентагастрином было принято пороговое значение стимулированного КТ (>100 пг/мл), то для пробы с глюконатом кальция рекомендуемый порог не определен. Предлагались следующие критерии для диагностики МРЩЖ: повышение стимулированного КТ в 3–4 раза по сравнению с базальным [5], уровень стимулированного КТ для женщин и мужчин соответственно >79 и 544 пг/мл [16], >780 и 1500 пг/мл [17], >184 и 1620 пг/мл [20]. Учитывая столь широкий разброс рекомендованных значений стимулированного КТ и, соответственно, трудность в интерпретации результатов, мы редко используем этот тест в клинике. Единичные случаи проведения пробы с глюконатом кальция у пациентов с умеренно повышенным КТ продемонстрировали повышение стимулированного КТ до 300 пг/мл у женщин и до 450 пг/мл у мужчин без морфологического подтверждения МРЩЖ.

Исследование КТ в пунктате (смыве из пункционной иглы) является еще одной опцией для улучшения диагностики МРЩЖ у пациентов с умеренным повышением КТ в крови — 20–100 пг/мл [19]. Определение КТ в пунктате позволяет дополнительно выявить МРЩЖ у больных с отрицательным цитологическим заключением [21]. По данным P. Trimboli [22], у пациентов с сывороточным уровнем КТ <100 пг/мл цитологическое исследование позволило диагностировать МРЩЖ только в 50 % случаев. Одновременное использование цитологии и КТ в смыве выявило МРЩЖ у 100 % пациентов [22]. Однако пороговое значение для КТ в смыве также не установлено. По данным С. Diazzì [23], достоверно судить о МРЩЖ можно при КТ в пунктате >1000 пг/мл, в диапазоне 36–1000 пг/мл может быть и МРЩЖ, и С-клеточная гиперплазия. Уровень в пунктате <17 пг/мл исключает МРЩЖ в узле. Предлагались также пороговые значения 39,6 пг/мл [22] и 21 пг/мл [24]. В нашем исследовании у больных МРЩЖ КТ в пунктате превышал 2000 пг/мл. У паци-

ентов без цитологического подтверждения МРЩЖ КТ в пунктате повышался до 150–2000 пг/мл и более. Однако учитывая то, что из них лишь 2 пациента с КТ в пунктате 150 и 938 пг/мл прооперированы, данных для интерпретации результатов недостаточно. Тем не менее, учитывая возможность повышения КТ в пунктате до 938 пг/мл при гистологически подтвержденном отсутствии МРЩЖ, необходимо с осторожностью подходить к интерпретации КТ в смыве.

Одной из причин ложно повышенного КТ является присутствие в крови пациента гетерофильных антител [11, 12], которые неспецифически связываются с компонентами тест-системы, что анализатор ошибочно регистрирует как повышение КТ в крови. Для выявления таких ошибок рекомендована предварительная инкубация сыворотки пациента в пробирке со специальными антителами, блокирующими гетерофильные антитела пациента (heterophilic-blocking tubes, НВТ), или исследовать образец крови другим методом [11]. Мы наблюдали пациента, у которого в сторонней лаборатории получен повышенный уровень КТ — 640 пг/мл, но при использовании другого метода его уровень оказался в норме. Примечательно, что пациент трижды на протяжении 3 мес сдавал анализ в лабораториях по месту жительства, но в обеих использовали тест-систему Immulite, и трижды он получал уровень КТ >300 пг/мл. Интересно, что повышен был не только КТ, но и паратгормон (815 пг/мл), который также оказался в норме (26 пг/мл) при исследовании другим методом, что является дополнительным аргументом в пользу интерференции с гетерофильными антителами, способными искажать разные тесты. Однако учитывая также высокий уровень КТ в пунктате узла ЩЖ (938 пг/мл), пациенту проведена гемитиреоидэктомия, и при гистологическом исследовании подтвержден узловой зоб и папиллярная микрокарцинома.

Дополнительное исследование РЭА у пациентов с умеренно повышенным КТ может быть полезным в 50 % случаев. Однако повышение РЭА также было умеренным. Лишь у 3 пациентов РЭА превышал 10 нг/мл, из них у 1 — достигал 791 нг/мл. Учитывая то, что РЭА не является специфичным маркером МРЩЖ и повышается при колоректальном раке, метастатическом раке молочной железы и некоторых других опухолях, любое повышение РЭА следует интерпретировать с осторожностью.

Показания к хирургическому лечению при умеренно повышенном КТ, но без цитологического подтверждения МРЩЖ также четко не определены. P.W. Rosario [25] считает, что наличие одного лишь умеренного повышения КТ, без других признаков, не позволяет поставить диагноз МРЩЖ, и такие пациенты требуют дополнительного обследования и наблюдения. F. Raue [26] предлагает оперировать больных с КТ >30 и 60 пг/мл (у женщин и мужчин соответственно). В сомнительных случаях следует проверять уровень КТ каждые 3–6 мес

и при росте КТ — оперировать. Однако учитывая то, что при КТ <100 пг/мл радикальное лечение можно провести практически у 100 % больных МРЩЖ, нет никакой срочности в выполнении операции. В нашей группе из 45 оперированных пациентов от хирургического лечения можно было воздержаться у 1 пациентки с узловым зобом (с мутацией p.Ser649Leu, вероятно непатогенной, Global Variom LOVD/неясного значения, ClinVar) и, возможно, у 1 пациента с узловым зобом и папиллярной микрокарциномой. У остальных больных при морфологическом исследовании подтверждено наличие рака ЩЖ или аденомы ЩЖ или паращитовидной железы. Неоперированные пациенты находятся под наблюдением.

Заключение

Таким образом, 22 % пациентов с умеренно повышенным КТ до 100 пг/мл имеют МРЩЖ, в том числе с метастазами в шейные лимфоузлы, который возможно прооперировать радикально. При КТ 50–100 пг/мл вероятность МРЩЖ составляет 81 %. В отсутствие МРЩЖ у 35 % пациентов выявляются другие опухоли

ЩЖ, у 13 % — злокачественные опухоли нетиреоидного происхождения.

При отсутствии цитологических данных, подтверждающих опухоль ЩЖ, даже при повышенном КТ в пункте узла ЩЖ мы предлагаем наблюдение с периодической оценкой сывороточного КТ и УЗИ шеи, так как даже в случае недиагностированного МРЩЖ заболевание с большой вероятностью будет локализованным и при регулярном контроле отсроченное хирургическое лечение не повлияет на его результат. Исключением могут быть только кистозные формы МРЩЖ, при которых получение цитологического диагноза МРЩЖ крайне затруднительно. Целесообразность определения КТ в пункте у данной категории больных требует оценки на большей выборке. Исследование РЭА может оказаться полезным у некоторых пациентов при исключении других причин повышения РЭА. В сомнительных случаях мы рекомендуем проводить молекулярно-генетическое исследование гена *RET* и при обнаружении патогенной мутации проводить хирургическое лечение.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H. et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. 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. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(6):941–53. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.008.
3. 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.
4. 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(1):163–8. DOI: 10.1210/jc.2003-030550.
5. 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 Res* 2013;6(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/1756-6614-6-S1-S2.
6. Karges W., Dralle H., Raue F. et al. German Society for Endocrinology (DGE) — Thyroid Section. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(1):52–8. DOI: 10.1055/s-2004-815727.
7. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. Эндокринная хирургия 2015;9(3):7–14. [Bel'tseich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A. et al. Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer. *Endokrinnyaya hirurgiya = Endocrine Surgery* 2015;9(3):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg201537-14.
8. 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(2): 450–5. DOI: 10.1210/jc.2006-1590.
9. Toledo S.P., Lourenço D.M., Santos M.A. et al. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(7):699–706. DOI: 10.1590/S1807-59322009000700015.
10. Nozières C., Chardon L., Goichot B. et al. Neuroendocrine tumors producing calcitonin: characteristics, prognosis and potential interest of calcitonin monitoring during follow-up. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(3):335–41. DOI: 10.1530/EJE-15-0917.
11. Censi S., Cavedon E., Fernando S.W. et al. Calcitonin measurement and immunoassay interference: a case report and literature review. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(12): 1861–70. DOI: 10.1515/cclm-2015-1161.
12. Giovanella L., Suriano S. Spurious hypercalcitoninemia and heterophilic antibodies in patients with thyroid nodules. *Head Neck* 2011;33(1):95–7. DOI: 10.1002/hed.21405.
13. Lupoli G.A., Barba L., Liotti A. et al. Falsely elevated thyroglobulin and calcitonin due to rheumatoid factor in non-relapsing thyroid carcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(5):e14178. DOI: 10.1097/MD.00000000000014178.
14. Alves T.G., Kasamatsu T.S., Yang J.H. et al. Macrocalcitonin is a novel pitfall in the routine of serum calcitonin immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(2):653–8. DOI: 10.1210/jc.2015-3137.
15. Loveday C., Josephs K., Chubb D. et al. p.Val804Met, the most frequent pathogenic mutation in *RET*, confers a very low lifetime risk of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(11):4275–82. DOI: 10.1210/jc.2017-02529.
16. Mian C., Perrino M., Colombo C. et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2014;99(5):1656–64.
DOI: 10.1210/jc.2013-4088.
17. Niederle M.B., Scheuba C., Gessl A. et al. Calcium-stimulated calcitonin – the “new standard” in the diagnosis of thyroid C-cell disease – clinically relevant gender-specific cut-off levels for an “old test”. *Biochem Med (Zagreb)* 2018;58(3):030710.
DOI: 10.11613/BM.2018.030710.
 18. Allelein S., Ehlers M., Morneau C. et al. Measurement of basal serum calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Horm Metab Res* 2018;50(1):23–8.
DOI: 10.1055/s-0043-122237.
 19. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
 20. Colombo C., Verga U., Mian C. et al. Comparison of calcium and penta-gastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):905–13.
DOI: 10.1210/jc.2011-2033.
 21. Trimboli P., Giannelli J., Marques B. et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2021;75(1):33–9.
DOI: 10.1007/s12020-021-02892-x.
 22. Trimboli P., Cremonini N., Ceriani L. et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(1):135–40.
DOI: 10.1111/cen.12234.
 23. Diazzi C., Madeo B., Taliani E. et al. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract* 2013;19(5):769–79.
DOI: 10.4158/EP12420.OR.
 24. Kihara M., Hirokawa M., Kudo T. et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout fluid by electrochemiluminescence immunoassay for thyroid tumors. *Thyroid Res* 2018;11:15.
DOI: 10.1186/s13044-018-0059-4.
 25. Rosario P.W., Calsolari M.R. Basal serum calcitonin, after calcium stimulation, and in the needle washout of patients with thyroid nodules and mild or moderate basal hypercalcitoninemia. *Horm Metab Res* 2017;49(2):129–34.
DOI: 10.1055/s-0042-121895.
 26. Raue F., Frank-Raue K. Calcitonin screening in nodular goiter-upper limits. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(13):221.
DOI: 10.3238/arztebl.2018.0221a.

Вклад авторов

Н.В. Северская: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, курирование пациентов;

А.А. Ильин: концепция исследования, сбор и обработка материала;

И.В. Чеботарева: сбор и обработка материала, лабораторная диагностика;

Н.В. Желонкина: сбор материала, выполнение ультразвуковых исследований;

П.А. Исаев: сбор материала, проведение операций;

В.В. Полькин: сбор материала, проведение операций, ассистирование;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное консультирование.

Authors' contribution

N.V. Severskaya: review of publications on the topic of the article, development of the study design, analysis of the data obtained, article writing, patient supervision;

A.A. Ilyin: the concept of research, collection and processing of material;

I.V. Chebotareva: collection and processing of material, laboratory diagnostics;

N.V. Zhelonkina: collecting material, performing ultrasound examinations;

P.A. Isaev: collecting material, conducting operations;

V.V. Polkin: collecting material, conducting operations, assisting;

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>

И.В. Чеботарева / I.V. Chebotareva: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5641>

Н.В. Желонкина / N.V. Zhelonkina: <https://orcid.org/0000-0003-4514-4123>

П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (протокол № 663 от 19.01.2022 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.10.2021. **Принята к публикации:** 21.11.2021.

Article submitted: 19.10.2021. **Accepted for publication:** 21.11.2021