

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ  
им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

Объект авторского права

УДК: 616.441-006.6-092-078.88.7(476)

КОНДРАТОВИЧ  
Виктор Александрович

**ПОПУЛЯЦИОННЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск, 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный  
руководитель:**

Жуковец Александр Геннадьевич, кандидат  
медицинский наук, доцент, заведующий кафедрой  
онкологии государственного учреждения  
образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

**Официальные  
оппоненты:**

Рожко Александр Валентинович, доктор  
медицинских наук, профессор, директор  
государственного учреждения «Республиканский  
научно-практический центр радиационной  
медицины и экологии человека»

Колядич Жанна Викторовна, доктор медицинских  
наук, профессор, заведующий лабораторией  
онкопатологии головы и шеи с группой  
онкопатологии центральной нервной системы  
государственного учреждения «Республиканский  
научно-практический центр онкологии и медицин-  
ской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Оппонирующая  
организация:**

учреждение образования «Гомельский  
государственный медицинский университет»

Защита состоится «13» декабря 2023 г. в 14.00 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail: N.Artemova@omr.by, тел. + 375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «\_\_» октября 2023 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

## ВВЕДЕНИЕ

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) – редкая кальцитонин-продуцирующая злокачественная опухоль из парафолликулярных или С-клеток щитовидной железы (ЩЖ). Стандартизованный World показатель заболеваемости МРЦЖ в мире составляет 0,18 – 0,25 на 100 000 населения [Wells S. A., 2015; Mathiesen J. S. et al., 2019].

МРЦЖ характеризуется многообразием клинических проявлений, высоким метастатическим потенциалом и склонностью к локорегионарному прогрессированию, он составляет 3 – 10 % всех случаев рака данной локализации и в 14 % случаев является причиной смерти от РЦЖ [Modigliani E. et al., 1998; Wells S. A. et al., 2015; Green K. et al., 2022]. Клиническое течение МРЦЖ широко варьирует от индолентных форм до крайне агрессивных вариантов.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота встречаемости спорадического варианта МРЦЖ колеблется от 56 % до 77 %, в то время как наследственный вариант встречается с частотой от 19 % до 44 % в рамках синдромов МЭН 2 типа [Larouche V. et al., 2019]. Наибольшая частота случаев развития спорадического варианта МРЦЖ приходится на 5 – 6 десятилетие жизни [Lloyd R. V. et al., 2017], в то же время для наследственного МРЦЖ характерен более молодой возраст манифестации заболевания.

Особого внимания требует разработка вопросов ранней диагностики данного заболевания и оптимизации хирургического лечения. В Республике Беларусь с 1986 г. под руководством академика Национальной академии наук Беларуси Демидчика Е. П. и члена-корреспондента Демидчика Ю. Е. была начата работа по изучению РЦЖ. Под их руководством в клиническую практику был внедрен приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.11.1997 г. № 280 «О мерах по выявлению, диагностике, лечению, реабилитации и диспансерному наблюдению больных раком и другими новообразованиями щитовидной железы» (приказ МЗ РБ № 280 – клинические протоколы) с соблюдением единой хирургической тактики при РЦЖ – выполнение тиреоидэктомии с различными вариантами лимфодиссекций, что отражено во всех последующих редакциях «Алгоритмов диагностики и лечения злокачественных новообразований». Следует отметить, что в мире нет единой точки зрения в отношении объема хирургического вмешательства на ЩЖ и лимфатическом коллекторе шеи при МРЦЖ, в том числе при его семейных формах [Shaghghi A. et al., 2022]. Не менее актуальным вопросом на сегодняшний день является изучение эпидемиологии, лечения и профилактики наследственных форм МРЦЖ.

Ведущим методом профилактики наследственного МРЦЖ остается своевременный профилактический хирургический подход у носителей герминальных мутаций в протоонкогене RET [Wells S. A. et al., 1991]. В настоящее

время RET мутации стратифицированы на три группы риска развития МРЦЖ различной степени агрессивности для определения сроков превентивной тиреоидэктомии [Brandi M. L. et al., 2001; Voss. R. K., 2017].

В зарубежной литературе встречаются противоречивые данные о прогностических факторах, которые влияют на выживаемость при МРЦЖ: возраст, пол, стадия TNM, спорадическое или наследственное заболевание, отдаленные метастазы, метастазы в лимфатических узлах, уровень кальцитонина и РЭА сыворотки крови, молекулярный статус, ответ на начальную терапию, стратификация рисков развития рецидива, объем операции [Kwon H. et al., 2016; Hassan A. et al., 2018; Opsahl E. M. et al., 2019; Kebebew E. et al., 2000]. В связи с этим необходимо определить прогностические маркеры выживаемости при МРЦЖ для белорусской популяции.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Работа выполнена на базе государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в рамках научно-исследовательской работы по теме 03.12 «Разработать и внедрить метод диагностики медуллярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли» (№ госрегистрации 20192717 от 01.10.2019 г., сроки выполнения 2019 – 2023 гг.). Набор материала осуществлялся в учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр» (МГКОЦ).

Тема диссертации соответствует разделу 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства» перечня приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021 – 2025 годы, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021 – 2025 годы».

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** повысить эффективность прогнозирования исхода МРЦЖ, ранней диагностики и профилактики наследственных форм заболевания за счет выявления клинико-эпидемиологических, молекулярно-генетических характеристик МРЦЖ на популяционном уровне.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить динамику показателей заболеваемости и смертности МРЦЖ в Республике Беларусь за период с 1980 г. по 2019 г.
2. Оценить отдаленные результаты лечения когорты пациентов с МРЦЖ: показатели общей выживаемости (ОВ), опухоль-специфической (ОСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ).
3. Выявить факторы прогноза исхода заболевания и разработать прогностическую модель для БРВ пациентов с МРЦЖ после хирургического лечения.
4. Изучить частоту встречаемости наследственных форм МРЦЖ в белорусской популяции. Разработать алгоритм обследования родственников первой линии родства пациентов с МРЦЖ на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET.

**Объект исследования:** данные медицинской документации пациентов с верифицированным МРЦЖ в Беларуси в период с 1980 г. по 2019 г.; пациенты с МРЦЖ и их родственники первой линии родства, обследованные с 2016 г. на носительство мутаций в протоонкогене RET.

**Предмет исследования:** распространенность МРЦЖ, отдаленные результаты лечения: ОВ, ОСВ, БРВ, прогностические факторы исхода заболевания.

### **Научная новизна**

Проведено многоуровневое (популяционное, госпитальное) эпидемиологическое исследование по МРЦЖ.

Проведен анализ эффективности хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения МРЦЖ с оценкой отдаленных результатов по показателю 10-летней ОСВ.

Определены в белорусской популяции факторы прогноза для МРЦЖ (распространенность опухоли, определяемая по дескриптору T, наличие регионарных и отдаленных метастазов), влияющие на ОСВ и БРВ, на основании которых разработана номограмма прогнозирования вероятности развития рецидива заболевания после хирургического лечения.

Изучена частота встречаемости наследственных форм МРЦЖ в Республике Беларусь с использованием молекулярно-генетического тестирования, разработан алгоритм обследования родственников первой линии родства пациентов с МРЦЖ с использованием пробы на стимуляцию кальцитонина, изучены результаты превентивных тиреоидэктомий.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Регистрируемые средние пятилетние уровни заболеваемости МРЦЖ в Республике Беларусь в период с 1980 г. по 2019 г. увеличились в 8 раз (0,03 и 0,24 на 100 000 населения) и сопоставимы в последние годы с показателями заболеваемости в других европейских странах. Имеется возрастная, половая и

территориальная вариабельность (город/село) в распространенности МРЦЖ. Показатель смертности на протяжении последних 25 лет сохраняет стабильность, варьируя от 0,03 до 0,04 на 100 000 населения. Для белорусской популяции установлены показатели ОВ и ОСВ для пациентов с МРЦЖ: за период 1980 – 2019 гг. 10-летняя ОВ составила  $73,2 \pm 2$  %, ОСВ –  $84,8 \pm 1,6$  %. Внедрение в 1997 г. клинических протоколов с соблюдением единой хирургической тактики при РЦЖ – выполнение тиреоидэктомии с различными вариантами лимфодиссекций, улучшило 10-летнюю ОСВ с  $69,6 \pm 6,2$  % до  $90,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ).

2. Многофакторный анализ рисков, ассоциированных с ОСВ при МРЦЖ, показал наиболее значимое влияние на ОСВ распространенности опухоли (дескриптор T,  $p < 0,005$ ) и наличия отдаленных метастазов ( $p = 0,005$ ). Независимыми неблагоприятными прогностическими факторами для БРВ явились распространенность опухоли (дескриптор T,  $p < 0,001$ ) и наличие регионарных метастазов (N1a в сравнении N0,  $p = 0,005$ ; N1b в сравнении N0,  $p < 0,001$ ), на основании данных факторов разработана номограмма вероятности развития рецидива заболевания у пациентов с МРЦЖ после хирургического лечения.

3. Генетически детерминированный МРЦЖ в Республике Беларусь установлен в 19 % от всех наблюдений и ассоциировался с мутациями в протоонкогене RET относящимися в 2 % к «наиболее высокой» группе риска агрессивности заболевания (918 кодон), в 34 % к «высокой» (883 и 634 кодоны) и в 63 % к «умеренной» (все остальные кодоны) группам риска. В результате превентивных тиреоидэктомий у взрослых пациентов МРЦЖ выявлен значимо чаще, чем у детей и подростков (соответственно 80 % и 20 %,  $p = 0,023$ ).

### **Личный вклад соискателя учёной степени**

Диссертантом самостоятельно выбрана тема исследования, проведен патентно-информационный поиск, анализ литературы по теме, определены этапы исследования. Соискателем совместно с научным руководителем установлены цель и задачи исследования.

Соискателем самостоятельно проведен анализ 700 медицинских карт амбулаторного больного и более 300 историй болезни пациентов, которым были проведены различные виды хирургического, комбинированного и комплексного лечения. В течении 30 лет соискатель занимался хирургическим лечением и динамическим наблюдением за пациентами с МРЦЖ.

Автором самостоятельно проведен анализ и интерпретация полученных результатов, написана диссертационная работа, автореферат, сформулированы заключение, практические рекомендации. Статистические расчеты проводились с консультативно-методической помощью и при непосредственном участии к.т.н. доцента Красько О. В. (Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»).

Личный вклад соискателя в подготовку докладов составляет до 90 %, публикаций в соавторстве – до 85 %.

Полученные результаты опубликованы в статьях [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8], материалах конференций и тезисах [9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17]. Соискателем совместно с соавторами подготовлена глава «Рак щитовидной железы» в национальных клинических протоколах «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», глава 37, утвержденных Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 6 июля 2018 г. в которую вошли результаты диссертационного исследования [18].

#### **Апробация диссертации и информация об использовании её результатов**

Основные положения и результаты диссертации явились предметом докладов, тезисов, сообщений на следующих республиканских и международных конференциях: на республиканской конференции с международным участием «Рак щитовидной железы: мультидисциплинарный подход к патологии» 2 марта 2018 г., г. Минск; на 10-м Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 23 – 25 апреля 2018 г., г. Сочи, Россия; на республиканской конференции «23-й образовательный курс Европейского эндокринологического общества» 8 – 10 ноября 2018 г., г. Минск; на республиканской конференции с международным участием «Белорусский эндокринологический форум: современные лечебно-диагностические технологии в клинической практике» 3 – 4 октября 2019 г., г. Минск; на XXIX Российском симпозиуме с международным участием «Калининские чтения» 24 – 27 октября 2019 г., г. Казань, Россия; на республиканской научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы специализированной онкологической помощи в г. Минске», посвященной 85-летию Минского городского клинического онкологического диспансера 15 ноября 2019 г., г. Минск; на 22-м Европейском конгрессе эндокринологии (eESE) 5 – 9 сентября 2020 г., г. Бристоль, Англия; на VI съезде онкологов и радиологов Республики Беларусь, 13 ноября 2020 г., г. Минск; на республиканской научно-практической конференции «Научно-практические аспекты современной онкологии, посвященной 60-летию кафедры онкологии БелМАПО 12 ноября 2020 г., г. Минск; на республиканской научно-практической конференции с международным участием «III Белорусский эндокринологический форум», 3 июня 2022 г., г. Минск; на республиканском семинаре «Современные аспекты диагностики и лечения рака щитовидной железы» (БелМАПО, МГКОЦ) 11 ноября 2022 г., г. Минск; на ежегодной научно-практической конференции отечественной школы онкологов «Важнейшие события в онкологии в 2022 г.» в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», 25 марта 2023 г., г. Санкт-Петербург, Россия; на 25-м

Европейском конгрессе эндокринологии (eESE) 13 – 16 мая 2023 г., г. Милан, Италия.

По результатам диссертационного исследования получено 3 свидетельства на рационализаторские предложения, которые внедрены в практическое здравоохранение и в учебный процесс государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (3 акта внедрения): метод профилактики и раннего выявления МРЩЖ путем превентивной тиреоидэктомии у носителей герминальных мутаций в протоонкогене RET; метод прогнозирования вероятности развития рецидива заболевания у пациентов с МРЩЖ после хирургического лечения; алгоритм обследования на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET у родственников первой линии родства пациентов с МРЩЖ.

### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (8,3 авторских листа), 9 публикаций в материалах конференций и тезисах докладов, глава в национальных клинических протоколах.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, списка использованных источников, приложений. Диссертация изложена на 103 страницах компьютерного текста, содержит 46 иллюстраций, 25 таблиц. Вспомогательный материал (иллюстрации, таблицы) занимает 25 страниц. Список использованных источников содержит 156 наименований использованных источников (12 русскоязычных, 144 иностранных), 18 публикаций соискателя и занимает 13 страниц. Приложения изложены на 14 страницах.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материал и методы исследования**

На основании информации Белорусского канцер-регистра и данных медицинской документации Республиканского центра опухолей щитовидной железы (г. Минск) были созданы и зарегистрированы «База данных пациентов с медуллярным раком щитовидной железы» (№ 1761920314 от 21.11.2019 г.), «База данных пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2а типа» (№ 1762023846 от 17.11.2020 г.).

На базе учреждения здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр» проведено историческое продольное исследование,

включавшее всех заболевших (658 пациентов) МРЩЖ в Беларуси с 1980 г. по 2019 г. В когорте пациентов с МРЩЖ большую часть 69,6 % составили женщины (n=458), меньшую 30,4 % (n=200) – мужчины. Заболевание выявлено в возрасте от 4,5 до 87 лет, медиана (Me) 53 года, как у мужчин, так и у женщин. Среди пациентов большую часть составили городские жители – 76,6 % (504/658), по сравнению с сельскими – 23,4 % (154/658). Возраст заболевших городских (Me=54 [43; 63]) и сельских жителей (Me=52 [41; 61]) не различался (p=0,10).

Изучаемые нами пациенты с МРЩЖ были стадированы по системе TNM (UICC, 8 редакции), прооперированные до 2017 г. – рестадированы. Проанализированы объемы оперативного лечения, как на ЩЖ, так и на лимфатическом аппарате, проведение лучевой терапии (ЛТ), химиотерапии (ХТ), данные о прогрессировании заболевания (развитие локорегионарных и отдаленных метастазов).

Начиная с 2016 г., у всех пациентов с МРЩЖ проводился забор крови на выявление мутаций в протоонкогене RET. На базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» проведены молекулярно-генетические исследования по оценке мутационного статуса протоонкогена RET методом молекулярного секвенирования (n=326). При выявлении патогенных мутаций обследованы родственники пациентов первой линии родства (n=82).

Представлен анализ стандартизованных (стандарт World) и возрастных показателей заболеваемости и смертности (на 100 000 соответствующего населения). Кумулятивная выживаемость (ОВ, ОСВ, БРВ) рассчитывалась на основе оценки Каплан-Майера. Различия по выживаемости оценивались с помощью логрангового критерия. Для многофакторного анализа использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, оценивалось отношение рисков для исследуемых факторов, влияющих на соответствующую выживаемость.

Основные расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **Результаты собственных исследований**

### **Эпидемиологическая и клиническая характеристика пациентов с медулярным раком щитовидной железы**

Показатель заболеваемости МРЩЖ в Республике Беларусь с 1980 г. увеличился в 8 раз (0,03 и 0,24 на 100 000 населения) и остается стабильным последние 15 лет, варьируя от 0,20 до 0,24 на 100 000 населения, что сопоставимо с показателями заболеваемости в других европейских странах. Так, заболеваемость в Дании и Норвегии составляет от 0,19 до 0,25 на 100 000 населения [Mathiesen J. et al., 2019; Opsahl E. et al., 2019].

Самый высокий показатель заболеваемости МРЦЖ в Беларуси за весь период наблюдения зарегистрирован в возрастной группе 60 – 64 года (0,96 на 100 000 населения) с последующим его снижением. Как и при других опухолях ЩЖ эта форма рака чаще развивалась у женщин (69,6 % всех случаев).

Стандартизованные показатели заболеваемости городского населения в период с 1980 г. по 2009 г. были значимо выше, чем сельского (0,1 и 0,01 на 100 000 населения  $p < 0,05$  и 0,23 и 0,15,  $p < 0,01$ , соответственно), в то время как в период с 2010 г. по 2019 г. (0,24 и 0,21,  $p > 0,05$  соответственно) значимых различий в уровнях заболеваемости не выявлено.

В Республике Беларусь за период времени 1980 – 2009 гг. не наблюдалось различий в стандартизованных показателях заболеваемости МРЦЖ по территориальному признаку (0,01 – 0,20 на 100 000 населения). В 2010 – 2019 гг. появились некоторые различия – уровень заболеваемости в Брестской области (0,31 на 100 000 населения) превышал уровень заболеваемости в Гомельской области (0,18 на 100 000 населения,  $p < 0,01$ ).

Показатель смертности составлял 0,02 – 0,06 на 100 000 населения в разные периоды времени, на протяжении последних 25 лет сохраняет стабильность в пределах 0,03 – 0,04.

За указанный промежуток времени всего умерло 185 пациентов, от причин, связанных с МРЦЖ – 95. Ме наблюдений пациентов с МРЦЖ ( $n=658$ ) составила 9,3 года.

На момент установления диагноза пациенты с МРЦЖ в 41,2 % ( $n=271$ ) имели минимальную распространенность первичной опухоли – T1, у 28,6 % ( $n=188$ ) пациентов опухоль соответствовала дескриптору T2, у 17,5 % ( $n=115$ ) – дескриптору T3, у 11,9 % ( $n=78$ ) – дескриптору T4, у 0,9 % ( $n=6$ ) дескриптор T не был определен. Метастазы в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) были выявлены у 44,1 % ( $n=289$ ) пациентов. Отдаленные метастазы были выявлены в 5,3 % ( $n=35$ ) случаев. Наиболее часто встречались метастазы в легких – у 45,7 % ( $n=16$ ) пациентов. У 20 % ( $n=7$ ) пациентов были метастазы в костях, в печени у 14,3 % пациентов ( $n=5$ ), синхронные отдаленные метастазы отмечены у 20 % пациентов: в костях и печени у 4-х пациентов, в печени и легких у 2-х пациентов, в печени и костях у 1 пациента. Отличий в распространенности отдаленных метастазов у городского (4,8 %,  $n=24$ ) и сельского (6,5 %,  $n=10$ ) населения выявлено не было ( $p=0,34$ ). У мужчин отдаленные метастазы встречались в 2 раза чаще, чем у женщин (соответственно 8,0 %,  $n=16$  и 3,9 %,  $n=18$ ,  $p < 0,026$ ).

В исследуемой группе I и II стадии заболевания, характеризующиеся лучшим прогнозом, отмечены у 53,3 % ( $n=350$ ) наблюдаемых, III и IV стадии, свидетельствующие о запущенности процесса – в 46,7 % ( $n=306$ ) случаев. Количественное распределение пациентов по стадиям, полу и возрасту сопоставимо с исследованиями в других странах [Куо Е. J., 2018].

10-летняя ОВ у пациентов с МРЦЖ составила  $73,2 \pm 2$  %, ОСВ –  $84,8 \pm 1,6$  %.

МРЦЖ у пациентов, проживающих в сельской местности, характеризовался преобладанием опухоли большей распространенности по дескриптору Т ( $p < 0,001$ ) и более частым экстратиреоидным распространением, в сравнении с проживающими в городе (32 % и 20,5 % соответственно,  $p < 0,01$ ).

У мужчин чаще, чем у женщин, выявлялись опухоли большей распространенности по дескриптору Т ( $p < 0,001$ ), с экстратиреоидным распространением (30,7 % и 19,9 % соответственно,  $p < 0,001$ ), с метастазами в РЛУ (58,0 % и 37,8 %, соответственно,  $p < 0,001$ ), с отдаленными метастазами (8,0 % и 3,9 % соответственно,  $p < 0,026$ ). Наблюдался статистически значимый тренд в пропорциях мужчин и женщин в зависимости от стадии заболевания – более высокие стадии наблюдались у мужчин в сравнении с женщинами ( $p < 0,001$ ).

### **Опухоль-специфическая выживаемость у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы**

В настоящее время лечение пациентов с МРЦЖ проводится с соблюдением единой хирургической тактики – выполнение тиреоидэктомии с различными вариантами лимфодиссекций, которая впервые была внедрена в клиническую практику в 1997 г. (приказ МЗ РБ № 280 – клинические протоколы) и продолжена в «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных новообразований» всех редакций. Медиана возраста заболевания в допротокольном периоде (1980 – 1997 гг.) у пациентов ( $n=63$ ) была ниже, чем после 1997 г. ( $n=569$ ), соответственно  $Me=47$  [36; 60] и 53 [44; 62];  $p=0,022$ ; не было разницы в количестве заболевших среди городского или сельского населения ( $p=0,963$ ), мужчин или женщин ( $p=0,871$ ). Запущенность опухолевого процесса (III и IV стадии заболевания) в допротокольном периоде составила 74,2 % ( $n=46$ ) и была значимо выше по сравнению с 41,8 % ( $p < 0,001$ ) ( $n=187$ ) у пациентов после введения клинических протоколов. В допротокольном периоде преобладали опухоли большей распространенности (дескриптор Т,  $p < 0,001$ ) с более выраженным метастазированием в РЛУ (соответственно 59,6 %,  $n=37$  и 41,3 %,  $n=235$ ,  $p=0,021$ ). Экстратиреоидное распространение выявлено более чем в 3 раза чаще в допротокольном периоде (58,1 %,  $n=36$  и 18,3 %,  $n=104$ ,  $p < 0,001$ ).

Улучшение диагностики на дооперационном этапе и единые подходы к объему хирургического вмешательства, введенные с клиническими протоколами в 1997 г., существенно улучшили выживаемость пациентов с МРЦЖ (рисунок 1).

ОСВ до введения клинических протоколов составила  $69,6 \pm 6,2$  %, после введения –  $90,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ). В анализируемой группе пациентов прооперированных и получавших лечение в период действия клинических протоколов 10-летняя ОСВ у мужчин была ниже, чем у женщин ( $84,7 \pm 3,3$  % и  $92,1 \pm 2,3$  %,  $p < 0,001$ ), у жителей города выше чем у тех, кто проживал в сельской местности ( $92,2 \pm 1,7$  % и  $82,1 \pm 4,3$  %,  $p < 0,005$ ).

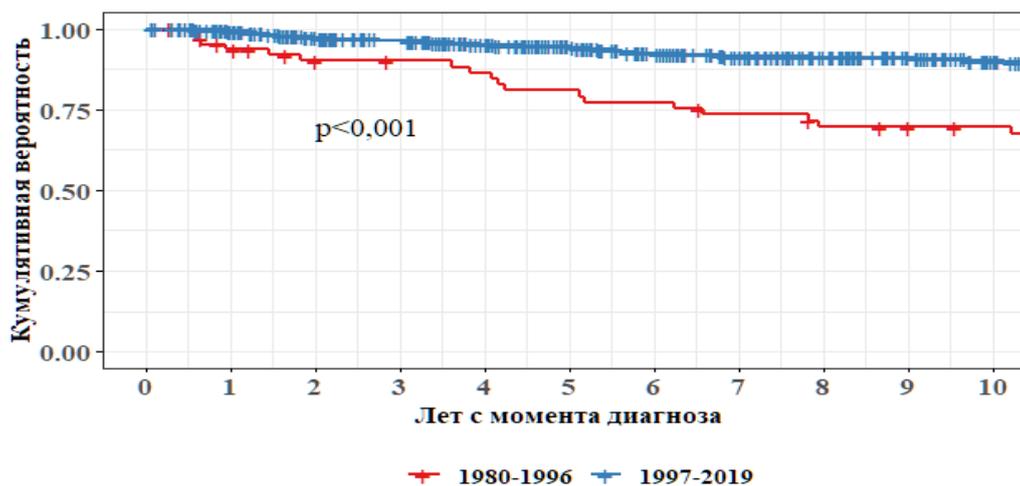


Рисунок 1 – ОСВ пациентов с МРЦЖ, получивших лечение до и после внедрения клинических протоколов (1997 г.)

Возраст установления диагноза не повлиял на ОСВ (10-летняя ОСВ в возрасте до 53 лет  $90,0 \pm 1,9$  %, в возрасте 53 года и старше –  $90,2 \pm 2,5$  %,  $p=0,808$ ). Характеристики опухоли, определяемые по TNM и наличие экстрапиреоидного распространения оказали влияние на ОСВ: 10-летняя ОСВ при дескрипторе T1 – 99,1 %, T2 – 93,2 %, T3 – 78,1 %, T4 – 44,0 %,  $p<0,001$ ; при дескрипторе N0 – 96,4 %, N1a – 88,7 %, N1b – 77,9 %,  $p<0,001$ ; 5-летняя ОСВ при дескрипторе M0 – 91,6 %, при M1 – 49,0 %,  $p<0,001$ ; при экстрапиреоидном распространении 10-летняя ОСВ составила  $63,9 \pm 6,3$  %, без –  $95,3 \pm 1,2$  % ( $p<0,001$ ).

Описанные группы пациентов были не сбалансированы по распространенности опухолевого процесса, проведенный многофакторный анализ нивелировал различия (таблица 1).

Многофакторный анализ рисков, ассоциированных с ОСВ, показал, что значимо ухудшался прогноз заболевания с увеличением распространённости опухоли по дескриптору T – HR T2 по отношению к T1 составил 3,3 (0,9 – 12,3),  $p=0,079$ ; HR T3 по отношению к T1 – 8,6 (1,9 – 38),  $p=0,005$ ; HR T4 по отношению к T1 – 16,6 (3,2 – 86),  $p<0,001$ ) и наличие отдаленных метастазов – HR 4,8 (1,6 – 14,4),  $p=0,005$ .

Профилактическая медиастинальная лимфодиссекция, адъювантная лучевая и химиотерапия не оказали влияния на ОСВ: профилактическая медиастинальная лимфодиссекция проводилась/не проводилась,  $p=0,731$ ; операция + ЛТ в сравнении с операцией,  $p=0,285$ ; операция + ХТЛ в сравнении с операцией,  $p=0,657$ ; операция + ЛТ + ХТЛ в сравнении с операцией,  $p=0,111$ . Отсутствие положительного влияния на ОСВ проведенной профилактической медиастинальной лимфодиссекции позволило отказаться от выполнения таких операций.

Таблица 1 – Многофакторный анализ рисков, ассоциированных с ОСВ для пациентов, получавших лечение в период действия клинических протоколов

Показатель	b	HR (95 % ДИ)	p
Возраст установления диагноза, на 10 лет	0,06	–	0,687
Пол женский в сравнении с мужским	- 0,43	–	0,184
Место проживания, сельское население в сравнении с городским	0,31	–	0,337
T2 в сравнении T1	1,19	3,3 (0,9 – 12,3)	0,079
T3 в сравнении T1	2,15	8,6 (1,9 – 38)	0,005
T4 в сравнении T1	2,81	16,6 (3,2 – 86)	<0,001
N1a в сравнении N0	0,71	–	0,218
N1b в сравнении N0	0,66	–	0,224
M1 в сравнении M0	1,57	4,8 (1,6 – 14,4)	0,005
Наличие синхронного ПРЦЖ	- 1,28		0,214
Наличие экстратиреоидного роста опухоли	0,09	–	0,862
Операция+ЛТ в сравнении с операцией	0,55	–	0,285
Операция+ХТЛ в сравнении с операцией	0,243	–	0,657
Операция+ЛТ+ХТЛ в сравнении с операцией	0,80	–	0,111
Наличие медиастинальной лимфодиссекции	- 0,14	–	0,731

### **Безрецидивная выживаемость у пациентов с медулярным раком щитовидной железы**

Анализ рецидивов заболевания проведен в группе оперированных пациентов с МРЦЖ в период действия клинических протоколов без первоначально установленных отдаленных метастазов (n=548). Рецидивы были выявлены у 15,3 % (84/548) пациентов. Локальные рецидивы составили 4,0% (n=22), дистанционные 6,0 % (n=33), сочетание обоих видов рецидивов 5,6 % (n=29) среди всех заболевших в изучаемой группе.

Среди пациентов с локальными рецидивами чаще других отмечены рецидивы в РЛУ – у 66,7 % (n=34); в ложе ЩЖ – у 17,6 % (n=9), имплантационные метастазы – у 3,9 % (n=2), их сочетание – у 11,8 % (n=6) пациентов, с учетом пациентов с сочетанной формой рецидива.

Дистанционные рецидивы чаще выявлены в легких (33,9 %, n=21), костях (30,7 %, n=19), печени (25,8 %, n=16). Реже выявлены метастазы в головном мозге (3,2 %, n=2), в мягких тканях (1,6 %, n=1), с учетом пациентов с сочетанной формой рецидива. Сочетание различных видов отдаленных метастазов при первичной их диагностике отмечено в 4,8 % (n=3).

Медиана появления локального рецидива составила 28 [9; 101] мес., дистанционного 40 [14; 82] мес. Локальный рецидив у мужчин регистрировался раньше, чем у женщин (p=0,002), в более короткие сроки в зависимости от распространенности опухоли (дескриптор T, p=0,03), при экстратиреоидном

распространении опухоли ( $p=0,028$ ), при метастатическом поражении РЛУ, ( $p=0,015$ ). С увеличением стадии заболевания время появления локального рецидива сокращалось ( $p=0,008$ ). Разница в Ме возникновения отдаленных рецидивов от изучаемых параметров была незначимой.

10-летняя БРВ составила  $81,9 \pm 1,9$  %. Различий БРВ в зависимости от возраста установления диагноза не было (в возрасте до 53 лет 10-летняя БРВ была  $81,0 \pm 2,7$  %, в возрасте 53 и старше –  $83,0 \pm 2,7$  %,  $p=0,402$ ). БРВ у мужчин была значимо ниже, чем у женщин (соответственно  $76,1 \pm 4,0$  % и  $84,0 \pm 2,1$  %,  $p=0,026$ ), у жителей города выше, чем у тех, кто проживал в сельской местности (соответственно  $84,1 \pm 2,0$  % и  $74,0 \pm 4,8$  %,  $p=0,015$ ).

БРВ значимо ухудшалась с увеличением стадии заболевания ( $p<0,001$ ), несмотря на проводимое лечение и достаточно высокие показатели ОБ и ОСВ. При IV стадии заболевания 10-летняя БРВ ( $61,1 \pm 4,4$  %) была хуже в 1,6 раза, чем при I стадии ( $98,4 \pm 0,9$  %). Не было значимой разницы при сравнении показателей БРВ при II и III стадиях МРЦЖ (соответственно  $84,8 \pm 3,7$  % и  $79,3 \pm 6,4$  %,  $p>0,005$ ).

Все характеристики опухоли, определяемые по TNM и наличие экстратиреоидного роста оказывали существенное влияние на 10-летнюю БРВ: при дескрипторе T1 –  $95,2$  %, T2 –  $83,3$  %, T3 –  $59,4$  %, T4 –  $31,2$  %,  $p<0,001$ ; при дескрипторе N0 –  $91,9$  %, N1a –  $75,7$  %, N1b –  $62,5$  %,  $p<0,001$ ; при экстратиреоидном росте –  $51,5 \pm 5,9$  % и без –  $88,0 \pm 1,9$  % ( $p<0,001$ ). Чем больше распространённость опухолевого процесса, тем хуже показатели БРВ.

В результате многофакторного анализа рисков БРВ проведенного у пациентов с МРЦЖ, прооперированных в период действия клинических протоколов, установлено, что на БРВ влияют распространённость опухоли (дескриптор T) и наличие регионарных метастазов (II – VI уровней) (таблица 2).

Таблица 2 – Многофакторный анализ рисков, связанных с БРВ для пациентов, получавших лечение в период действия клинических протоколов

Показатель	B	HR (95 % ДИ)	P
Возраст установления диагноза, лет	- 0,011	–	0,152
Пол женский в сравнении с мужским	- 0,075	–	0,745
Место проживания, сельское население в сравнении с городским	0,45	1,6 (0,99 – 2,5)	0,053
T2 в сравнении T1	0,829	2,3 (1,2 – 4,5)	0,017
T3 в сравнении T1	2,03	7,6 (3,1 – 19)	<0,001
T4 в сравнении T1	2,60	13,5 (4,8 – 38)	<0,001
N1a в сравнении N0	1,01	2,7 (1,3 – 5,6)	0,005
N1b в сравнении N0	1,28	3,6 (2,0 – 6,4)	<0,001
Наличие синхронного ПРЦЖ	- 0,28	–	0,551
Наличие экстратиреоидного роста опухоли	- 0,44	–	0,307

По результатам многофакторного анализа построена номограмма, определяющая риск развития рецидива после хирургического лечения (рисунок 2). Каждому значению ряда (дескрипторы T и N) соответствуют определенные баллы, которые суммируются и определяют риск развития рецидива через 3, 5 и 10 лет. Пациенты с высоким риском развития рецидива требуют персонификации наблюдения.

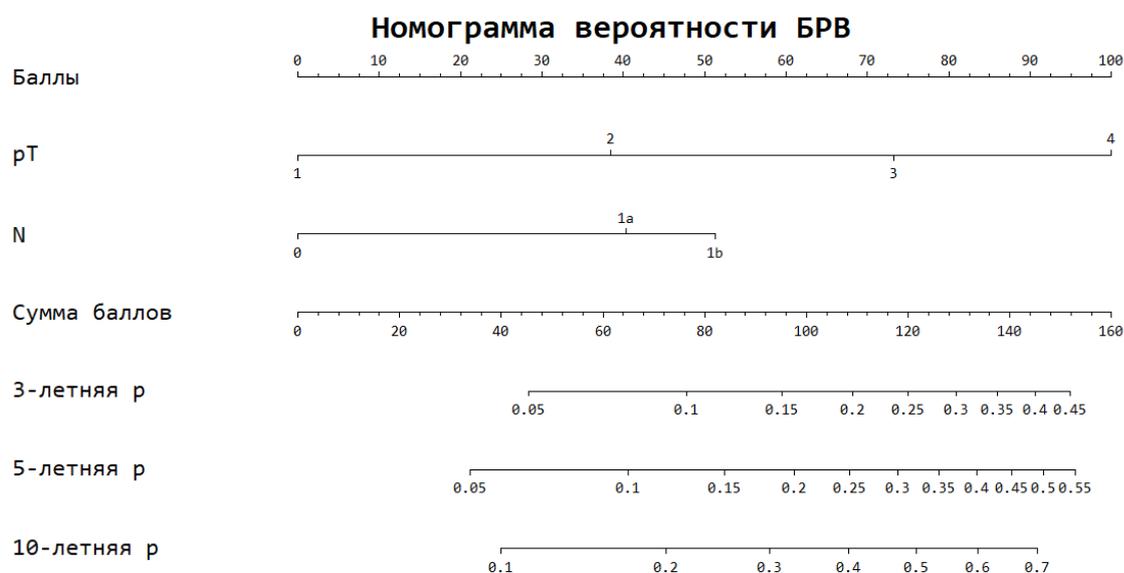


Рисунок 2 – Номограмма вероятности развития рецидива заболевания у пациентов с МРЦЖ после хирургического лечения

### Раннее выявление и хирургическая профилактика наследственного медуллярного рака щитовидной железы

После молекулярно-генетического исследования у 326 оперированных пациентов патогенные мутации в протоонкогене RET выявлены в 62 случаях (19 %), в том числе с различными клиническими вариантами синдрома МЭН-2А (10 пациентов), МЭН-2В (1 пациент). Медиана возраста пациентов с генетически детерминированным МРЦЖ составила 35 лет, что значительно ниже, чем в когорте пациентов с МРЦЖ без мутаций в протоонкогене RET (53 года,  $p < 0,001$ ). У пациентов выявлены мутации относящиеся к «наиболее высокой» группе риска агрессивности заболевания (918 кодон) в 3 % ( $n=2$ ) случаев, к «высокой» (883 и 634 кодоны) в 34 % ( $n=21$ ), к «умеренной» (все остальные кодоны) в 63 % ( $n=39$ ).

При клиническом и молекулярно-генетическом обследовании родственников пациентов первой линии родства ( $n=82$ ) патогенные мутации в протоонкогене RET выявлены у 36 (44 %) человек.

С целью ранней диагностики наследственного МРЦЖ и синдрома МЭН 2 типа, а также своевременного выполнения превентивной тиреоидэктомии

разработан алгоритм обследования родственников первой линии родства пациентов с МРЦЖ на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET с использованием пробы на стимуляцию кальцитонина, проведением анализа крови на паратгормон и УЗИ органов брюшной полости.

Профилактические операции проведены 20 пациентам на основании данных генотипирования, уровня сывороточного и стимулированного кальцитонина, результатов клинических обследований. Превентивная тиреоидэктомия выполнена у 10 детей и подростков (3 мальчика, 7 девочек) в возрасте от 4 до 15 лет: по результатам гистологического исследования у 8 пациентов выявлена С-клеточная гиперплазия, у 2 пациентов – МРЦЖ (микрокарциномы – pT1aN0M0), в том числе у 1 пациентки МРЦЖ в сочетании с папиллярным РЦЖ. При предоперационном обследовании детей и подростков признаков узловой патологии ЩЖ не было выявлено. Превентивная тиреоидэктомия выполнена 10 пациентам в возрасте от 19 до 51 года: у 8 пациентов после операции установлен МРЦЖ (у 6 – pT1aN0M0, у 1 – pT1bN0M0, у 1 – pT1aN1b0M0), у 2 пациентов – С-клеточная гиперплазия. При предоперационном обследовании признаков опухолевой патологии ЩЖ не было выявлено (ТАБ единичных образований ЩЖ до 1 см – цитологически узловой зоб, Bethesda 2). У взрослых пациентов МРЦЖ выявлен значительно чаще, чем у детей и подростков (80 % и 20 % соответственно,  $p=0,023$ ), что подтверждает необходимость выполнения превентивной операции в более раннем возрасте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Регистрируемые средние пятилетние уровни заболеваемости МРЦЖ в Республике Беларусь в период с 1980 г. по 2019 г. увеличились в 8 раз (0,03 и 0,24 на 100 000 населения) и сопоставимы в последние годы с показателями в других европейских странах. В возрастной группе 60 – 64 года наблюдался наиболее высокий показатель заболеваемости МРЦЖ в белорусской популяции, который составил 0,96 на 100 000 населения. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза была 53 года. Заболевание чаще регистрировалось среди женщин (69,6 %), чем среди мужчин (30,4 %,  $p<0,001$ ). Показатель смертности на протяжении последних 25 лет сохраняет стабильность, варьируя от 0,03 до 0,04 на 100 000 населения.

I и II стадии заболевания диагностированы у 53,3 %, III и IV стадии у 46,7 % пациентов. МРЦЖ у пациентов, проживающих в сельской местности характеризовался преобладанием опухолей большей распространенности (дескриптор T,  $p<0,001$ ), более частым экстратиреоидным распространением ( $p<0,01$ ) в сравнении с проживающими в городе. У мужчин чаще, чем у женщин выявлялись опухоли, характеризующиеся большей распространенностью:

дескриптором Т ( $p < 0,001$ ), экстратиреоидным распространением ( $p < 0,001$ ), метастазами в РЛУ ( $p < 0,001$ ), отдаленными метастазами ( $p < 0,001$ ) и более высокими стадиями заболевания ( $p < 0,001$ ). 10-летняя ОВ составила  $73,2 \pm 2$  %, ОСВ –  $84,8 \pm 1,6$  % ( $p < 0,001$ ) [3; 5; 8; 10; 13].

2. Внедрение в 1997 г. клинических протоколов с соблюдением единой хирургической тактики при РЩЖ – выполнение тиреоидэктомии с различными вариантами лимфодиссекций, улучшило 10-летнюю ОСВ с  $69,6 \pm 6,2$  % до  $90,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ) и снизило показатель поздней диагностики (III – IV стадии заболевания) с 74,2 % до 41,8 % ( $p < 0,001$ ). Наиболее значимое влияние на ОСВ оказала распространенность опухоли по дескриптору Т, при увеличении которого значительно ухудшался прогноз заболевания: HR T2 по отношению к T1 составил 3,3 (0,9 – 12,3),  $p = 0,079$ ; HR T3 по отношению к T1 – 8,6 (1,9 – 38),  $p = 0,005$ ; HR T4 по отношению к T1 – 16,6 (3,2 – 86),  $p < 0,001$ . Наличие отдаленных метастазов также существенно ухудшило ОСВ: HR 4,8 (1,6 – 14,4),  $p = 0,005$ . Профилактическая медиастинальная лимфодиссекция, адьювантная лучевая терапия и химиотерапия не оказали влияния на ОСВ: профилактическая медиастинальная лимфодиссекция проводилась/не проводилась,  $p = 0,731$ ; операция + ЛТ в сравнении с операцией,  $p = 0,285$ ; операция + ХТЛ в сравнении с операцией,  $p = 0,657$ ; операция + ЛТ + ХТЛ в сравнении с операцией,  $p = 0,111$  [8; 11; 18].

3. 10-летняя БРВ в период действия протоколов составила  $81,9 \pm 1,9$  %. Анализ рисков, ассоциированных с БРВ, показал наиболее значимое влияние на нее распространенности опухоли: по дескриптору Т – HR T2 в сравнении с T1 составил 2,3 (1,2 – 4,5),  $p = 0,017$ ; HR T3 в сравнении T1 – 7,6 (3,1 – 19),  $p < 0,001$ ; HR T4 в сравнении T1 – 13,5 (4,8 – 38),  $p < 0,001$ ; наличие регионарных метастазов – HR N1a в сравнении N0 составил 2,7 (1,3 – 5,6),  $p = 0,005$ ; HR N1b в сравнении N0 – 3,6 (2,0 – 6,4),  $p < 0,001$ ). На основании данных факторов разработана номограмма, определяющая риск развития рецидива заболевания у пациентов с МРЩЖ через 3, 5 и 10 лет после хирургического лечения [8; 11].

4. Генетически детерминированный МРЩЖ в Республике Беларусь установлен в 19 % от всех наблюдений и ассоциировался с мутациями, относящимися в 3 % к «наиболее высокой» (918 кодон), в 34 % к «высокой» (883 и 634 кодоны) и в 63 % к «умеренной» (все остальные кодоны) группам риска агрессивности заболевания. Медиана возраста пациентов с генетически детерминированным МРЩЖ составила 35 лет, что значительно ниже, чем в когорте пациентов с МРЩЖ без мутаций в протоонкогене RET – 53 года ( $p < 0,001$ ). При клиническом и молекулярно-генетическом обследовании родственников пациентов первой линии родства ( $n = 82$ ) патогенные мутации в протоонкогене RET выявлены у 36 (44 %) пациентов. У носителей герминальных мутаций в протоонкогене RET в результате превентивных тиреоидэктомий в 50 % случаев выявлен МРЩЖ и в 50 % С-клеточная гиперплазия, являющаяся предиктором

развития заболевания. У взрослых пациентов МРЦЖ выявлен значимо чаще, чем у детей и подростков (80 % и 20 % соответственно,  $p=0,023$ ). В 9/10 случаях диагностирована опухоль распространенностью T1 (микрокарцинома). Разработан алгоритм обследования родственников первой линии родства пациентов с МРЦЖ на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET с использованием пробы на стимуляцию кальцитонина для своевременного выполнения превентивной тиреоидэктомии [1; 2; 4; 6; 7; 9; 10; 12; 14; 15; 16; 17; 18].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Медиастинальную лимфодиссекцию пациентам с МРЦЖ следует проводить при наличии опухолевого поражения лимфатических узлов средостения, подтвержденного инструментальными методами обследования при первичном обращении пациента или в процессе его динамического наблюдения [8].

2. Для своевременного выявления рецидива МРЦЖ целесообразно применять метод прогнозирования вероятности развития рецидива заболевания у пациентов с МРЦЖ после хирургического лечения путем использования номограммы, определяющей риск развития рецидива заболевания через 3, 5 и 10 лет. Пациенты высокого риска развития рецидива требуют более активного динамического наблюдения: определение уровня кальцитонина и РЭА, выполнения УЗИ органов шеи и органов брюшной полости (при необходимости КТ) каждые 3 месяца, поскольку данная группа характеризуется худшими отдаленными результатами [5; 8].

3. Рекомендовано использовать алгоритм обследования родственников первой линии родства пациентов с МРЦЖ на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET для своевременного выполнения превентивной тиреоидэктомии. В зависимости от выявленной мутации в протоонкогене RET определяется риск развития МРЦЖ различной степени агрессивности заболевания. При наличии мутации «наиболее высокого» риска (918 кодон) обследуемый направляется на хирургическое лечение в возрасте до 2-х лет (или в момент выявления мутации). При наличии мутации «высокого» риска (883 и 634 кодоны) обследуемый направляется на хирургическое лечение в возрасте до 5 лет. При наличии мутации «умеренного» риска необходимо провести дополнительное обследование согласно алгоритму и, в зависимости от полученных результатов, носитель RET мутации приглашается для динамического наблюдения каждые 6 месяцев или направляется на хирургическое лечение [1; 2; 4; 6; 7; 9; 14; 17; 18].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах

1. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа: молекулярно-генетические и клинические аспекты / А. П. Шепелькевич, А. В. Соседкова, Ю. В. Дыдышко, А. С. Портянко, Е. И. Субоч, Т. А. Чехович, Е. В. Юрениа, Т. А. Леонова, В. А. Кондратович, А. М. Писаренко // Лечебное дело. – 2018. – № 4. – С. 49–57.

2. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа: эпидемиологические аспекты и подходы к диагностике / А. П. Шепелькевич, Т. А. Леонова, В. А. Кондратович, А. В. Соседкова, Ю. В. Дыдышко // Лечебное дело. – 2019. – № 4. – С. 78–84.

3. Эпидемиологические особенности медуллярного рака щитовидной железы в Беларуси / В. А. Кондратович, А. Г. Жуковец, Т. А. Леонова, П. Е. Короткевич // Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 2–3. – С. 19–25.

4. Леонова, Т. А. Превентивная тиреоидэктомия у носителей герминальных мутаций в протоонкогене RET – профилактика медуллярного рака щитовидной железы / Т. А. Леонова, В. А. Кондратович, А. М. Писаренко // Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 104–113.

5. Кондратович, В. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и прогноз клинического течения медуллярного рака щитовидной железы / В. А. Кондратович, А. Г. Жуковец, Т. А. Леонова // Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 13–18.

6. Междисциплинарные аспекты ведения пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в рамках синдрома МЭН 2А типа / А. П. Шепелькевич, В. А. Кондратович, Т. А. Леонова, Ю. В. Дыдышко, А. В. Соседкова, А. В. Градуша, А. М. Лузан // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 2, ч. 2. – С. 7–25.

7. Клинический случай синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2А / А. В. Соседкова, Т. А. Леонова, А. П. Шепелькевич, Е. И. Субоч, В. А. Кондратович // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 2, ч. 2. – С. 145–150.

8. Кондратович, В. А. Медуллярный рак щитовидной железы: отдаленные результаты лечения и факторы прогноза / В. А. Кондратович, Т. А. Леонова, А. Г. Жуковец // Онколог. журн. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 29–36.

### Материалы съездов, конгрессов, конференций, тезисы докладов

9. Проведение превентивной тиреоидэктомии у носителей герминальных мутаций в протоонкогене RET в Республике Беларусь / В. А. Кондратович, Т. А. Леонова, А. М. Писаренко, А. Г. Жуковец / 10-й Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти акад. Н. Н. Трапезникова, Сочи, 23–25 апр. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. Онколог. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 186.

10. Epidemiological aspects of medullary thyroid cancer as a component of multiple endocrine neoplasia type 2 in the Republic of Belarus [Electronic resource] / Y. Dydyska, A. Shepelkevich, V. Kondratovich, T. Leonova, A. Portyanko, A. Subach, A. Sosedkova, A. Yurenia, T. Chakhovich, S. Smirnov // 22nd European Congress of

Endocrinology 2020 (eECE 2020) : endocrine abstracts, Bristol, 5–9 Sept. 2020. – EP453. – Mode of access: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0070/ea0070ep453>. – Date of access: 25.05.2023.

11. Features of the radical treatment of medullary thyroid cancer in the Republic of Belarus [Electronic resource] / Y. Dydyska, A. Shepelkevich, V. Kondratovich T. Leonova, A. Sosedkova, A. Portyanko, A. Subach, T. Chakhovich, S. Smirnov, A. Yurenia // 22nd European Congress of Endocrinology 2020 (eECE 2020) : endocrine abstracts, Bristol, 5–9 Sept. 2020. – EP454. – Mode of access: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0070/ea0070ep454>. – Date of access: 25.05.2023.

12. Распространенность синдрома множественной эндокринной неоплазии 2 типа в Республике Беларусь / Т. А. Чехович, С. Ю. Смирнов, А. В. Шлома, Т. А. Леонова, В. А. Кондратович, Е. И. Субоч, А. С. Портянко // Материалы VI Съезда онкологов и радиологов Республики Беларусь, Минск, 13 ноября 2020 г. [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 83.

13. Эпидемиологические аспекты медулярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь / В. А. Кондратович, Т. А. Леонова, А. Г. Жуковец, П. Е. Короткевич // Материалы VI Съезда онкологов и радиологов Республики Беларусь, Минск, 13 ноября 2020 г. [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 43-44.

14. Levels to designate progressive increase in aggressiveness of medullary thyroid cancer depending on the identified mutations in the Republic of Belarus [Electronic resource] / Y. Dydyska, A. Shepelkevich, V. Kondratovich, T. Leonova, A. Subach, A. Portyanko, A. Gradusha, A. Sosedkova // 24th European Congress of Endocrinology 2022 (ECE 2022) : endocrine abstracts, Milan, 21–24 May 2022. – EP 597. – Mode of access: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0081/ea0081ep597>. – Date of access: 25.05.2023.

15. Популяционные особенности мутационного спектра гена RET у пациентов с медулярным раком щитовидной железы в Республике Беларусь / С. Ю. Смирнов, А. В. Шлома, Т. А. Чехович, Т. А. Леонова, В. А. Кондратович, Ю. В. Дыдышко, А. П. Шепелькевич, Е. И. Субоч, А. С. Портянко // Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей : материалы Респ. науч.-практ. конф., Минск, 24 дек. 2021 г. / Белорус. о-во онкологов. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 3, прил. – С. 56.

16. Formation of a database of relatives of patients of the first degree of kinship operated on for medullary thyroid cancer [Electronic resource] / A. Shepelkevich, Y. Dydyska, V. Kondratovich, T. Leonova, A. Sosedkova // 25th European Congress of Endocrinology 2023 (eECE 2023) : endocrine abstracts, Istanbul, Turkey, 13–16 May 2023. – EP1036. – Mode of access: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0090/ea0090ep1036>. – Date of access: 25.05.2023.

17. Test for determination of stimulated calcitonin level [Electronic resource] /

T. Leonova, V. Kondratovich, A. Sosedkova, A. Shepelkevich, Y. Dydyska // 25th European Congress of Endocrinology 2023 (eECE 2023) : endocrine abstracts, Istanbul, Turkey, 13–16 May 2023. – EP1060. – Mode of access: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0090/ea0090ep1060>. – Date of access: 25.05.2023.

### **Клинический протокол**

18. Рак щитовидной железы (C73) / В. А. Кондратович, Ю. Е. Демидчик, А. Г. Жуковец, Д. П. Клименко, Т. А. Леонова, А. М. Писаренко, М. В. Фридман // Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол / утв. Постановлением м-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 06.07.2018 № 60 ; под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск, 2019. – Гл. 37. – С. 510–527.

### **Рационализаторские предложения**

1. Метод профилактики и раннего выявления медуллярного рака щитовидной железы путем превентивной тиреоидэктомии у носителей герминальных мутаций в протоонкогене RET: рационализат. предложение: утв. УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»: удостоверение № 361/14 от 18.05.2023 / Т. А. Леонова, В. А. Кондратович, А. М. Писаренко; утв. УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» № 89 от 25.05.2023 / Т. А. Леонова, В. А. Кондратович, А. М. Писаренко.

2. Метод прогнозирования вероятности развития рецидива заболевания у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы после хирургического лечения: рационализат. предложение: утв. УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»: удостоверение № 360/13 от 18.05.2023 / Т. А. Леонова, В. А. Кондратович; утв. УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» № 87 от 12.04.2023 / В. А. Кондратович, Т. А. Леонова.

3. Алгоритм обследования на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET у родственников первой линии родства пациентов с медуллярным раком щитовидной железы рационализат. предложение: утв. УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»: удостоверение № 362/15 от 18.05.2023 / Т. А. Леонова, В. А. Кондратович; утв. УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» № 88 от 19.04.2023 / В. А. Кондратович, Т. А. Леонова.

## РЭЗЮМЭ

Кандратовіч Віктар Аляксандравіч

### Папуляцыйныя, клінічныя і малекулярна-генетычныя характарыстыкі медулярнага раку шчытападобнай залозы ў Рэспубліке Беларусь

**Ключавыя словы:** медулярны рак шчытападобнай залозы (МРШЗ), агульная выжывальнасць (АВ), пухліна-спецыфічная выжывальнасць (ПСВ), выжывальнасць без рэцыдыву (БРВ), прэвентыўная тырэаідэктамія.

**Мэта даследавання:** павысіць эфектыўнасць прагназавання зыходу МРШЗ, ранняй дыягностыкі і прафілактыкі спадчынных формаў захворвання за кошт выяўлення клініка-эпідэміялагічных, малекулярна-генетычных характарыстык МРШЗ на папуляцыйным узроўні.

**Матэрыял і метады даследавання:** матэрыялам даследавання паслужылі дадзеныя аб 658 пацыентах з МРШЗ, зарэгістраваных з 1980 г. па 2019 г. Разлікі праводзіліся ў статыстычным пакеце R, версія 4.1.

#### Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна:

Рэгіструемыя сярэднія пяцігадовыя ўзроўні захворвання МРШЗ у Рэспубліке Беларусь у перыяд з 1980 г. па 2019 г. павялічыліся ў 8 разоў (0,03 і 0,24 на 100 000 насельніцтва), апошнія 25 гадоў паказчык смяротнасці стабільны і вар'іруе ад 0,03 да 0,04 на 100 000 насельніцтва.

Выкарыстанне клінічных пратаколаў лячэння РШЗ (1997 г.) істотна палепшыла ПСВ і знізіла паказчык запусчанасці (III – IV стадыі захворвання) з 74,2 % да 41,8 %. Найбольш значны ўплыў на ПСВ аказалі распаўсюджанасць пухліны (дэскрыптар T) і наяўнасць аддаленых метастазаў; на БРВ – распаўсюджанасць пухліны (дэскрыптар T) і наяўнасць рэгіянальных метастазаў.

Генетычна дэтэрмінаваных МРШЗ выяўлены ў 19 % ад усіх назіранняў і асацыіраваны з мутацыямі, якія адносяцца ў 3 % да «найбольш высокай» (918 кадон), у 34 % да «высокай» (883 і 634 кадоны) і ў 63 % да «ўмеранай» (усе астатнія кадоны) групам рызыкі агрэсіўнасці захворвання. У выніку праведзеных прэвентыўных тырэаідэктаміяў МРШЗ у дарослых пацыентаў выяўлены значна часцей, чым у дзяцей і падлеткаў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** медыястынальную лімфадысекцыю варта праводзіць пры наяўнасці пухліннага пашкоджання лімфатычных вузлоў міжсцення; рэкамендавана выкарыстоўваць метады прагназавання верагоднасці развіцця рэцыдыву захворвання ў пацыентаў пасля хірургічнага лячэння праз 3, 5 і 10 гадоў з выкарыстаннем намаграмы; алгарытм абследавання сваякоў першай лініі сваяцтва пацыентаў з МРШЗ на наяўнасць патагенных мутацый у протаанкагене RET.

**Вобласць ужывання:** анкалогія.

## РЕЗЮМЕ

Кондратович Виктор Александрович

### ПОПУЛЯЦИОННЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ), общая выживаемость (ОВ), опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ), безрецидивная выживаемость (БРВ), превентивная тиреоидэктомия.

**Цель исследования:** повысить эффективность прогнозирования исхода МРЦЖ, ранней диагностики и профилактики наследственных форм заболевания за счет выявления клинико-эпидемиологических, молекулярно-генетических характеристик МРЦЖ на популяционном уровне.

**Материал и методы исследования:** материалом исследования послужили данные о 658 пациентах с МРЦЖ, зарегистрированных с 1980 г. по 2019 г. Расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1.

#### **Полученные результаты и их научная новизна:**

Регистрируемые средние пятилетние уровни заболеваемости МРЦЖ в Республике Беларусь в период с 1980 г. по 2019 г. увеличились в 8 раз (0,03 и 0,24 на 100 000 населения), последние 25 лет показатель смертности стабилен и варьирует от 0,03 до 0,04 на 100 000 населения.

Внедрение клинических протоколов лечения РЦЖ (1997 г.) существенно улучшило ОСВ и снизило показатель запущенности (III – IV стадии заболевания) с 74,2 % до 41,8 %. Наиболее значимое влияние на ОСВ оказали распространенность опухоли (дескриптор T) и наличие отдаленных метастазов; на БРВ – распространенность опухоли (дескриптор T) и наличие регионарных метастазов.

Генетически детерминированный МРЦЖ выявлен в 19 % от всех наблюдений и ассоциирован с мутациями, относящимися в 3 % к «наиболее высокой» (918 кодон), в 34 % к «высокой» (883 и 634 кодоны) и в 63 % к «умеренной» (все остальные кодоны) группам риска агрессивности заболевания. В результате проведенных превентивных тиреоидэктомий МРЦЖ у взрослых пациентов выявлен значимо чаще, чем у детей и подростков.

**Рекомендации по использованию:** медиастинальную лимфодиссекцию следует проводить при наличии опухолевого поражения лимфатических узлов средостения; рекомендовано использовать метод прогнозирования вероятности развития рецидива заболевания у пациентов после хирургического лечения через 3, 5 и 10 лет с использованием номограммы; алгоритм обследования родственников первой линии родства пациентов с МРЦЖ на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET.

**Область применения:** онкология.

## SUMMARY

Kondratovich Victor Alexandrovich

### POPULATIONAL, CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF MEDULLARY THYROID CANCER IN THE REPUBLIC OF BELARUS

**Key words:** medullary thyroid cancer (MTC), overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), recurrence-free survival (RFS), preventive thyroidectomy.

**Objective of the study:** to improve the efficiency of predicting MTC outcome, of early diagnosing and preventing hereditary forms of the disease by identifying MTC clinical and epidemiological, molecular and genetic characteristics at the populational level.

**Material and methods of investigation:** the material of the study was data about 658 MTC patients registered within 1980 – 2019, the calculations were performed in the statistical package R, version 4.1.

**Obtained results and scientific novelty thereof:**

The registered average five-year MTC incidence rates increased 8 times (0.03 and 0.24 per 100000 population) in the Republic of Belarus within 1980-2019, the mortality rate has been stable for the last 25 years and varies from 0.03 to 0.04 per 100000 population. The introduction of clinical protocol for treating thyroid cancer (1997) improved TSS significantly and reduced rate of III-IV stages of the disease from 74.2 % to 41.8 %.

CSS was most significantly influenced by tumour spreading (T descriptor) and distant metastases existing; RFS - by tumour spreading (T descriptor) and regional metastases existing.

Genetically determined MTC detected in 19 % of all cases and associated with mutations that were 3 % of "highest" (918 codons), 34 % of "high" (883 and 634 codons) and 63 % of "moderate" (all other codons) disease aggressiveness risk groups. As a result of preventive thyroidectomies, MTC was significantly oftener detected in adults than in children and adolescents.

**Recommendations for use:** to perform mediastinal lymph node dissection when there is a tumor lesion of mediastinal lymph nodes; to use the method for predicting the likelihood of disease recurrence in patients undergone surgery in 3, 5 and 10 years using a nomogram; to perform an algorithm for examining first-line relatives of MTC patients for the presence of pathogenic mutations in the RET proto-oncogene.

**Application area:** oncology.