

*А.А. Семенов, Д.М. Бузанаков, Р.А. Черников, И.В. Слепцов, В.А. Макарыш,  
А.А. Успенская, Н.И. Тимофеева, И.К. Чинчук, Ю.В. Карелина, К.Ю. Новокшионов,  
Е.А. Федоров, Ю.Н. Малюгов, С.А. Алексеева, И.В. Саблин, Н.А. Горская, А.В. Золотуха,  
Д.В. Реброва, Е.А. Валдина, А.Н. Бубнов*

## **Предоперационная оценка риска агрессивного течения медуллярной карциномы щитовидной железы**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург

**Цели:** изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных с медуллярной карциномой щитовидной железы и оценить значимость прогностических факторов.

**Материалы и методы:** в сплошное ретроспективное исследование были включены 169 пациентов с гистологически подтвержденным МК, первично прооперированных в Северо-Западном центре эндокринологии и эндокринной хирургии КВМТ им Н.И. Пирогова СПбГУ с 2010 по 2016 гг. Они были разделены на прогностические группы в соответствии с уровнем и динамикой послеоперационного кальцитонина и клиническими проявлениями болезни.

**Результаты:** проведенное исследование позволило оценить влияние прогностических факторов на риски прогрессирования и рецидива при медуллярном раке щитовидной железы.

Так, размер первичной опухоли более 2 см значимо увеличивает риск прогрессирования заболевания (OR=6,56 (0,52-17,96) p=0,00001495). Инвазия капсулы ЩЖ и метастазы в региональные лимфоузлы имеют еще более важное прогностическое значение (OR=49,08 (10,72-224,89), p=0,00000011 и OR=30,63 (9,75-96,27), p<0,0000001 соответственно).

Регионарные метастазы МРЩЖ представляют значимую угрозу для жизни пациента. Это обстоятельство является принципиальным отличием МРЩЖ от ДРЩЖ, регионарные метастазы которого практически не влияют на прогноз.

В данном исследовании не удалось связать прогноз с возрастом пациента.

Уровень базального кальцитонина >600 пг/мл отчетливо влияет на прогноз МРЩЖ (OR=6,65 (2,53-17,59) p=0,01055). Его прогностическая ценность сопоставима с таковой у размеров первичной опухоли и заметно меньше, чем у наличия регионарных и отдаленных метастазов.

**Выводы:** Неблагоприятный прогноз у 21 (12,4%) наблюдаемого пациента обусловлен не только наличием отдаленных метастазов, но и во многом — регионарных.

**Ключевые слова:** медуллярная карцинома щитовидной железы, кальцитонин, прогноз

Медуллярная карцинома щитовидной железы (МК) — относительно редкая опухоль, развивающаяся из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы, характеризующаяся более агрессивным течением по сравнению с дифференцированными карциномами из фолликулярного эпителия. Хотя доля МК в структуре заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) составляет всего 1-7%, на данную опухоль приходится до 13% всей смертности от рака ЩЖ [1, 2]. В последнее время доля медуллярной карциномы среди злокачественных опухолей щитовидной железы снижается, что может быть во многом связано со значительным увеличением выявляемости папиллярной карциномы ЩЖ. В абсолютных цифрах, однако, заболеваемость МК незначительно, но стабильно возрастает, хотя и значительно медленнее других видов рака ЩЖ [3].

Исторически прогноз при МК расценивался как крайне неблагоприятный, ввиду способности опухоли к раннему метастазированию [4]; в последние годы такое заключение изменилось в связи с совершенствованием методов диагностики и выявлением заболевания на более ранних стадиях. По опубликованным данным 5-летняя выживаемость составляла 89% для всех пациентов, 91% — для пациентов с локорегиональным распространением заболевания и 51% — для пациентов с отдаленными метастазами [5]. Сейчас течение большинства случаев МК описывают как индолентное, при этом опухоль мало чувствительна к системной терапии, что указывает на необходимость оценки показателей 10-летней выживаемости среди пациентов с остаточной болезнью — она заметно меньше и составляет

около 65% [6]. Хирургическое лечение остается единственным методом, способным обеспечить полное излечение [7]. В связи с этим крайне важной представляется задача стратификации пациентов по группам риска для оптимизации наблюдения и лечения.

Цель: изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных с МК и оценить значимость прогностических факторов.

## Материалы и методы

### *Характеристика пациентов*

В сплошное ретроспективное исследование были включены 169 пациентов с гистологически подтвержденным МК, первично прооперированных в Северо-Западном центре эндокринологии и эндокринной хирургии КВМТ им Н.И. Пирогова СПбГУ с 2010 по 2016 гг. Из них — 130 женщин (76,9%), 39 — мужчин. На момент операции женщины были старше мужчин ( $54,7 \pm 16,7$  лет и  $49,1 \pm 15,9$  соответственно), однако разница не была статистически достоверной ( $p=0,075$ ).

Большинство случаев МК составляет спорадическая форма — до 75%, оставшиеся приходятся на семейную форму, связанную с наследованием аутосомно-доминантной мутации гена *RET* [8]. В большинстве случаев исключение герминативной природы опухоли в силу длительности исследования происходит после первичного лечения. Спорадические опухоли в большинстве случаев обусловлены такими же мутациями гена *RET* и в меньшей степени мутациями *RAS* [9, 10]. Поэтому в данное исследование включались все случаи первичного лечения МК, кроме профилактических тиреоидэктомий. Разделение на группы по критерию семейной или не семейной формы намеренно не проводилась. Частота семейных форм в данной когорте составила 11,8%.

### *Критерии включения и исключения*

Критерием включения был морфологически подтвержденный диагноз медулярная карцинома щитовидной железы после первичного оперативного лечения.

Критериями исключения были длительное симптомное течение заболевания у пациентов намеренно отказывавшихся от специализированной помощи, специфическое лечение медулярной карциномы под маской иного заболевания, психические заболевания влияющие на комплаентность.

### *Характеристика методов обследования*

Были изучены данные предоперационного УЗ-исследования на аппарате Medison Accuvix V10 (линейный датчик 38 мм, 7-16 МГц), данные цитологического исследования ТАБ узлов ЩЖ с и без использования смыва на кальцитонин, данные планового гистологического исследования операционного материала с использованием рутинных методик проводки и окраски, в ряде случаев проведение иммуногистохимическое исследование), биохимические маркеры (кальцитонин, РЭА), а также оценивалась динамика кальцитонина и РЭА в послеоперационном периоде (Определение уровня кальцитонина и РЭА производилось на аппаратах Liasson XL (Diasorini) и Abbot Architect). Первые 4 точки уровня кальцитонина и РЭА определялись с интервалом 2 месяца, для расчета скорости удвоения, далее интервал мог увеличиваться в зависимости от отсутствия динамики, но не реже одного раза в год.

### *Характеристика методов лечения*

Всем были выполнены резекция щитовидной железы в объеме тиреоидэктомии и центральная шейная лимфодиссекция, в 30 случаях (17,8%) была выполнена боковая шейная лимфодиссекция.

### *Статистическая обработка данных*

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием пакетов и сред Statsoft Statistica 9.0, OpenEpi 3.11, R-studio 1.2.1 (с компилятором R версии 3.0.1).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При попарном сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался  $t$ -критерий Стьюдента. При сравнении нескольких групп использовался метод ANOVA. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов ( $OR$ ).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом ( $ДИ$ ) и уровня статистической значимости.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

## Результаты

Данные безрецидивной выживаемости для всей когорты отображены на рис. 1, временем рецидива считали время от первичной операции до повторной, до времени назначения системной терапии или смерти пациента.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам прогноза и основным исследуемым параметрам (N=169)

|                                   | группы прогноза |                 |                 |                  | Chi2/ANOVA F | p           |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|-------------|
|                                   | 1               | 2               | 3               | 4                |              |             |
| Количество пациентов              | 115             | 33              | 14              | 7                |              |             |
| Пол                               |                 |                 |                 |                  |              |             |
| Ж                                 | 96 (83,5%)      | 25 (75,8%)      | 7 (50,0%)       | 2 (28,6%)        | 17.74        | 0.0004965   |
| М                                 | 19 (16,5%)      | 8 (24,2%)       | 7 (50,0%)       | 5 (71,4%)        |              |             |
| Возраст на момент первой операции | 54,06±15,82     | 51,73±17,51     | 51,29±12,33     | 62,71±8,14       | 1.08084      | 0.358805    |
| Размер доминантного очага опухоли | 1,55±0,90       | 1,67±1,33       | 2,38±1,20       | 3,27±1,76        | 7.88807      | 0.000059608 |
| Базальный кальцитонин до операции | 969,77±2918,42  | 1678,92±4138,49 | 3939,12±4542,54 | 8086,46±18885,92 | 5.91193      | 0.00074065  |
| Количество пораженных лимфоузлов  | 0,26±0,90       | 5,39±8,65       | 17,71±19,34     | 11,57±11,39      | 31.0621      | <0.0000001  |
| Мультифокальная опухоль           |                 |                 |                 |                  |              |             |
| односторонняя                     | 6               | 4               | 5               | 0                | 17.33        | 0.008148    |
| двусторонняя                      | 15              | 4               | 3               | 1                |              |             |
| Инвазивный рост первичной опухоли |                 |                 |                 |                  |              |             |
| Отсутствие инвазии                | 108             | 16              | 1               | 1                | 92.2         | <0.0000001  |
| Инвазия капсулы железы            | 7               | 14              | 9               | 3                |              |             |
| Инвазия в окружающие ткани        | 0               | 3               | 4               | 3                |              |             |
| Отсутствие сосудистой инвазии     | 109             | 31              | 11              | 4                | 15.83        | 0.001226    |
| Сосудистая инвазия                | 6               | 2               | 3               | 3                |              |             |
| лимфоузлы                         |                 |                 |                 |                  |              |             |
| N0                                | 101             | 8               | 1               | 1                | 104          | <0.0000001  |
| N1a                               | 11              | 14              | 2               | 1                |              |             |
| N1b                               | 3               | 11              | 11              | 5                |              |             |
| метастазы                         |                 |                 |                 |                  |              |             |
| M0                                | 115             | 32              | 12              | 4                | 40.56        | <0.0000001  |
| M1                                | 0               | 1               | 2               | 3                |              |             |

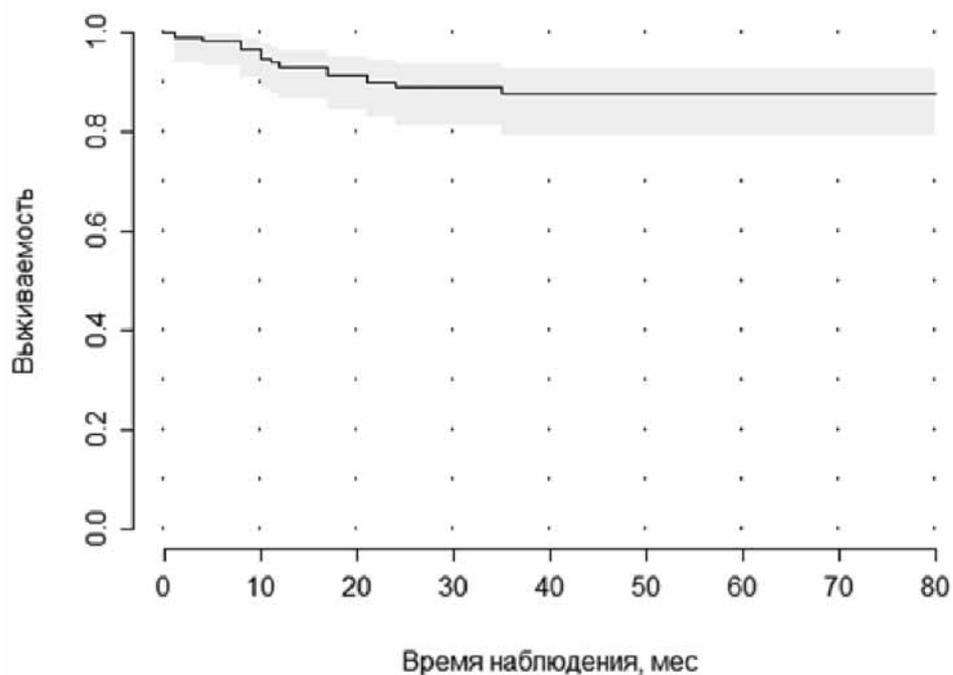


Рис. 1. Кривая без рецидивной выживаемости

Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от динамики уровня кальцитонина и исхода:

1) пациенты с уровнем кальцитонина, не превышающим референтных значений на момент последнего контакта;

2) пациенты с повышенным уровнем кальцитонина без его роста на протяжении времени наблюдения, либо с периодом удвоения кальцитонина более 12 мес. [11];

3) пациенты, имевшие период удвоения кальцитонина менее 12 мес., либо признаки прогрессии по критериям RECIST, либо пациенты с сохранением клинических симптомов (в основном диареи);

4) пациенты, погибшие от прогрессии медуллярной карциномы щитовидной железы.

Часть пациентов 3-й группы в период наблюдения получали терапию вандетанибом, однако даже при значительном регрессе опухоли прогностическая группа не менялась.

Распределение основных параметров выборки по группам прогноза приведено в табл. 1.

Возраст, вопреки ожиданиям [12], на прогноз достоверно не влиял.

В связи с малочисленностью групп 3 и 4 для адекватности сравнения отношение шансов рассчитывалось для объединенных групп с «хорошим» (1-я и 2-я) и «плохим» (3-я и 4-я) прогнозом. Мужской пол оказался неблагоприятным прогностическим фактором (OR=5,98 (2.29-15.60),  $p=0.0007839$ ). Вероятно, это обусловлено не связью с половыми гормонами, а низким процентом случайно выявленных микрокарцином у мужчин и более поздним обращением за медицинской помощью.

Важным фактором, влияющим на прогноз, считается размер первичной опухоли. По полученным данным по мере увеличения размера опухоли достоверно ухудшался прогноз. Для определения порогового значения максимального размера опухоли, ассоциированного с риском прогрессирования, был выполнен ROC-анализ (рис. 2): AUC=0,863, оптимальная чувствительность составила 86,7%, а специфичность — 77,7% для порога в 2 см, что совпадает с границей T1/T2.

Прогноз у пациентов с первичной опухолью более 2 см был достоверно хуже (OR=6,56 (0.52-17.96)  $p=0,00001495$ ). На рис. 3 отображено влияние размера опухоли на безрецидивную выживаемость. Обращает на себя внимание то, что через 5 лет кривые вновь начинают сближаться. Вероятно, это следствие того, что способность метастазировать у медуллярной карциномы проявляется еще в начале заболевания.

Мультифокальное поражение в три раза увеличивало вероятность неблагоприятного прогноза (OR=3,08 (1.18-8.00),  $p=0,008435$ ). Причем при одностороннем поражении — за счет внутриорганного метастазирования, а при двустороннем (ассоциированным с наследственными формами) — с более ранним дебютом заболевания. Наличие инвазии капсулы железы ожидаемо достоверно влияло на прогноз (OR=49,08 (10.72-224.89),  $p=0,00000011$ ), хотя нельзя исключить прямую связь с размером опухоли. Удивительно, что сосудистая инвазия в меньшей степени влияла на прогноз OR=7 (2,14-22,89),  $p=0.0001566$ . Впрочем, анализ причин гибели пациентов с медуллярной карциномой, показывает, что нередко причинами являлись рецидивы на шее и в верхнем средостении, что практически не наблюдается при папиллярных карциномах.

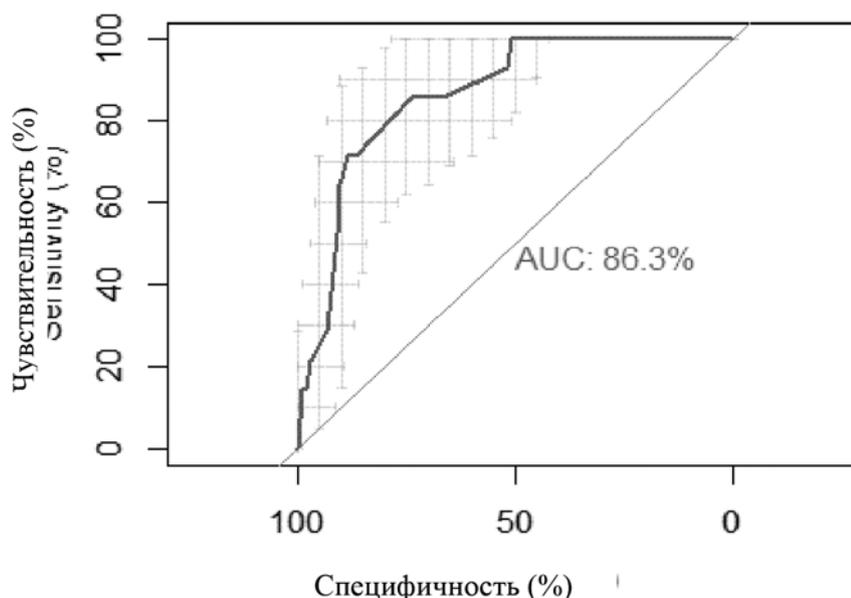


Рис. 2. ROC анализ прогностической значимости размера опухоли

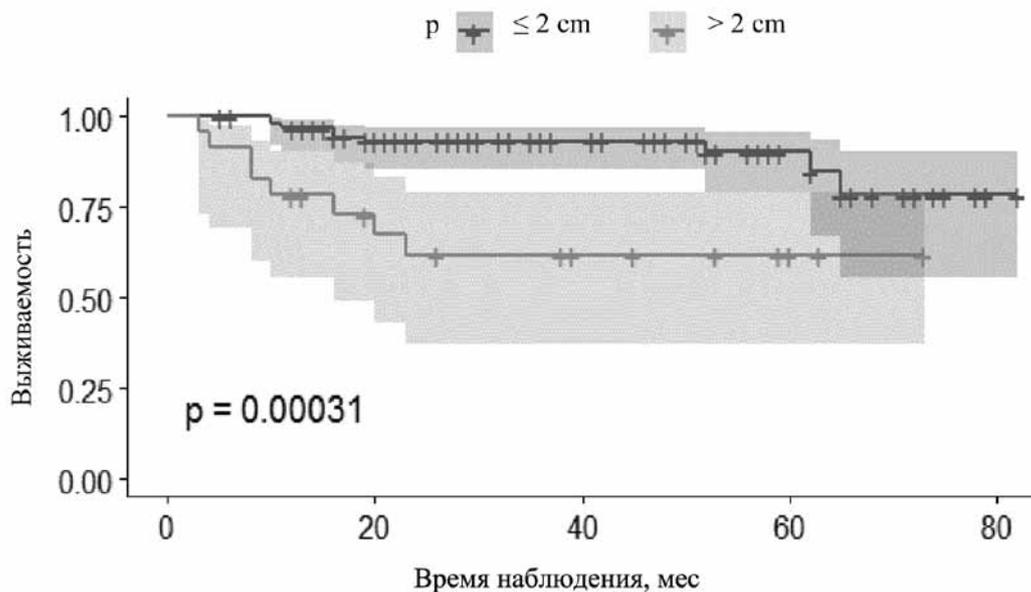


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости для опухолей не более 2 см и более

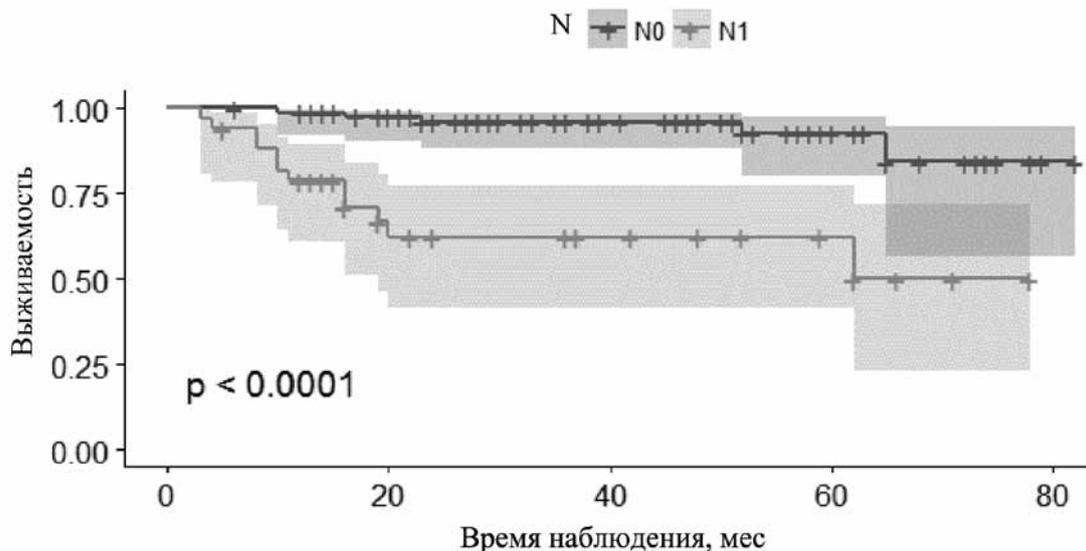
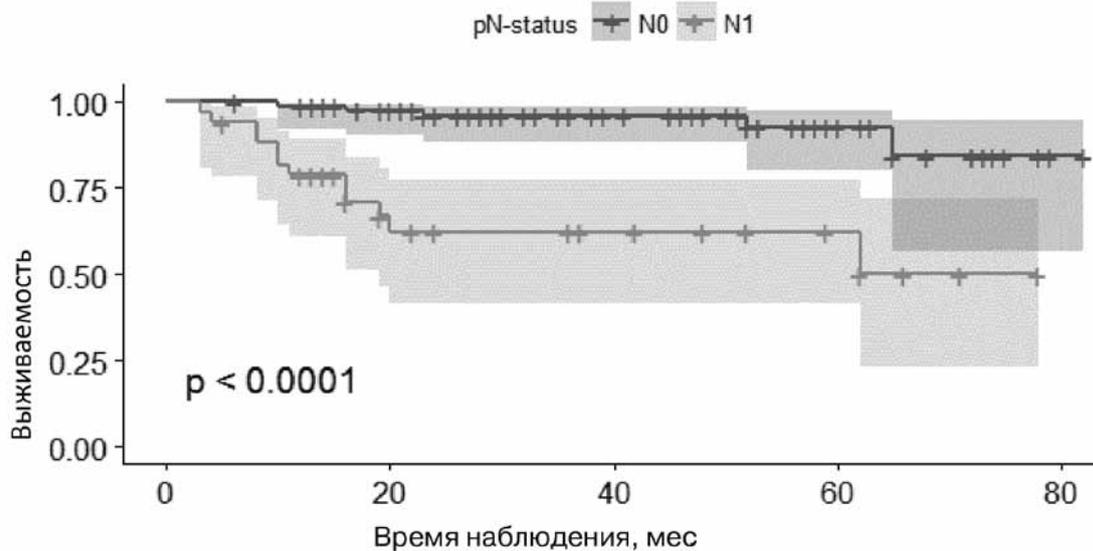


Рис. 4. Кривые безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия лимфогенных метастазов

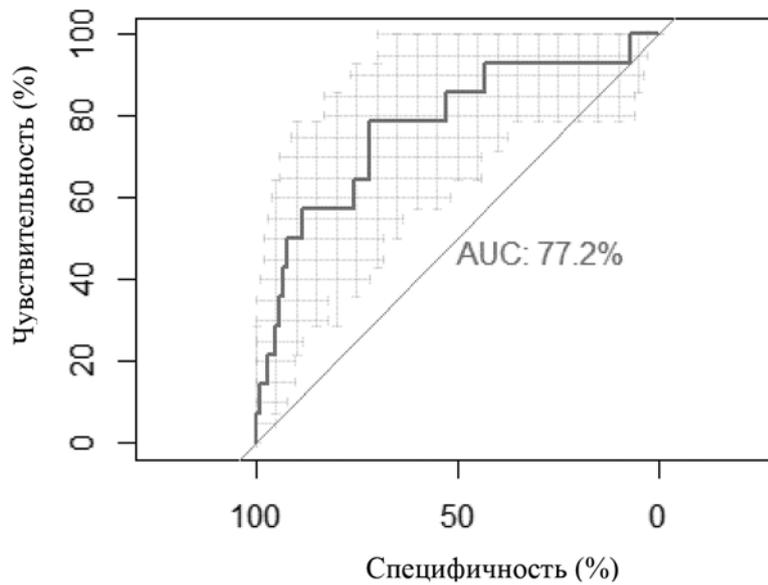


Рис. 5. ROC анализ прогностической значимости изначального уровня кальцитонина

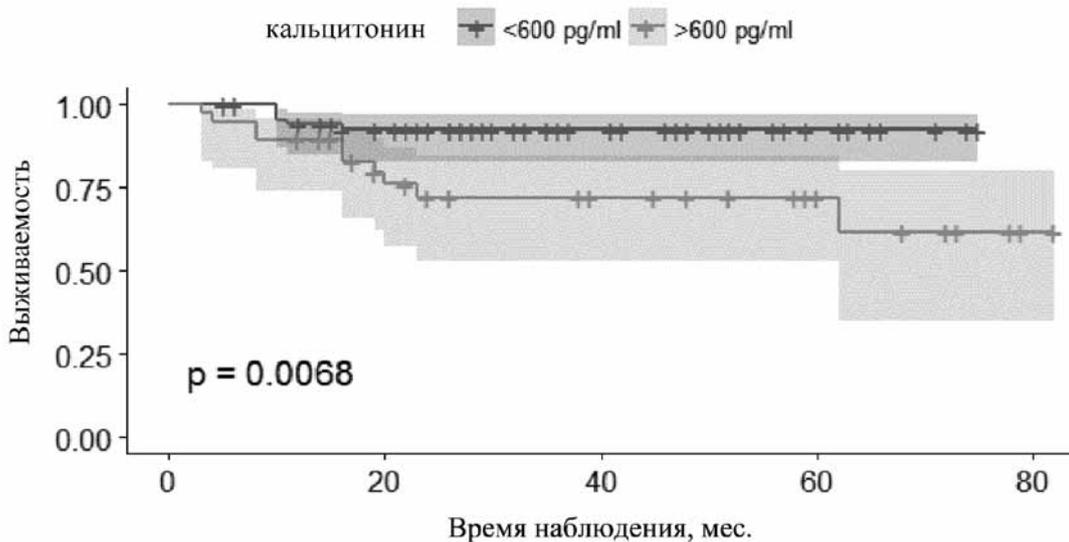


Рис. 6. Кривые безрецидивной выживаемости для пациентов и изначальным кальцитонином не более 600 пг/мл и более

Примечательно, что экстратиреоидный рост опухоли является не более значимым фактором, чем просто инвазия капсулы железы (OR=24.16 (5.62-104.01),  $p=0.000001$ ). Скорее всего, это объясняется тем, что для медуллярной карциномы это достаточно редкое явление.

Всем пациентам до операции неоднократно (на догоспитальном этапе и перед операцией) выполнялось УЗИ шеи, при наличии подозрительных или увеличенных лимфоузлов в боковой клетчатке выполнялась ТАБ со смывом на кальцитонин. При этом вероятность неблагоприятного прогноза у пациентов с метастазами в боковой клетчатке, выявленными при УЗИ до первой операции, была многократно выше, чем у пациентов с визуально неизмененными узлами (OR=30,63 (9,75-96,27),  $p<0.0000001$ ). На-

личие лимфогенных метастазов в центральной или боковой клетчатке шеи значительно увеличивало вероятность неблагоприятного прогноза (OR=26,55 (5,91-119,26),  $p<0.0000001$ ). Вероятно, разница обусловлена благоприятным прогнозом пациентов с единичными микрометастазами в центральной клетчатке. Для оценки влияния статуса регионарных лимфатических узлов на безрецидивную выживаемость были построены следующие кривые Каплана-Майера (рис. 4). Наличие лимфогенных метастазов эффективно предсказывало большую вероятность повторных операций, однако отсутствие метастазов не гарантировало отсутствия риска их отсроченного выявления.

Наличие отдаленных метастазов также достоверно ухудшало прогноз (OR=45.94 (5,048-418,00),  $p<0.0000001$ ).

При оценке влияния уровня базального кальцитонина на прогноз было выявлено, что высокие уровни кальцитонина достоверно увеличивали риск прогрессирования медуллярной карциномы и гибели пациента. Однако влияние это было менее интенсивное, нежели изменение размера опухоли и количество пораженных лимфоузлов.

Для определения порогового уровня кальцитонина, ассоциированного с риском прогрессирования, был выполнен ROC-анализ (рис. 5): AUC=0,772, оптимальная чувствительность составила 76,5%, а специфичность — 79,8% для отсечки в 600 пг/мл, отношение шансов для этой отсечки составило 6,65 (2,53-17,59)  $p=0.01055$ . При исследовании влияния уровня изначального кальцитонина на безрецидивную выживаемость были построены следующие кривые Каплана-Майера (рис. 6).

Уровень кальцитонина в большей степени дает долгосрочный прогноз выживаемости, нежели размер узла. Наиболее простое объяснение этому у пациентов с небольшими опухолями — значительный вклад в уровень кальцитонина со стороны лимфогенных метастазов.

### Заключение

Исследование прогностических факторов агрессивного течения медуллярной карциномы, проводившееся при анализе сведений о больных, прооперированных в период с 2010-2016 гг., было направлено, в первую очередь, на получение актуальных представлений о прогнозе пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы в условиях «не сплошного» скрининга УЗИ и кальцитонина.

Полученные данные, с одной стороны, в значительной мере подтверждают общепринятые положения: мужской пол ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, размер первичной опухоли более 2 см увеличивает риск прогрессирования более чем в 6 раз, в то время как инвазия капсулы в 10 раз, а метастазы в регионарных узлах в 26,5 раз. В отличие от исследований [12, 13], в данном не была выявлена связь возраста плохим прогнозом, как и в работе De Groot [14]. Однако есть и менее очевидные наблюдения: так в отличие от дифференцированного рака щитовидной железы [15], где регионарные метастазы в меньшей степени влияют на прогноз, для медуллярной карциномы способность к регионарному метастазированию — значимая угроза жизни пациента. В других работах прямое сравнение не выполнялось [16].

При сравнении кривых безрецидивного дожития отмечается продолжающееся расхождение

кривых только для уровня базального кальцитонина; вероятно это связано с его значительным увеличением у больных с маленькими опухолями. При этом сам по себе уровень кальцитонина в данной работе обладает прогностическим значением, сопоставимым с таковым значением при учете размера опухоли [17, 18].

Выполнение расширенных и в определенном смысле «агрессивных» центральных и боковых лимфодиссекций — потенциально важнейший на данный момент элемент, способный повлиять на прогноз пациентов с медуллярной карциномой. Это заставляет искать возможности снижения рисков осложнений (влияющих на качество жизни пациентов) в использовании таких технологий, как нейромониторинг [19], визуализация околощитовидных желез [20] или уменьшение объема резекции щитовидной железы до гемитиреоидэктомии у пациентов со спорадическими формами, как это рекомендовано некоторыми азиатскими руководствами [21].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kebebew E., Ituarte P.H.G., Siperstein A.E. et al. Medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000; 88: 1139-1148. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000301\)88:5<1139::AID-CNCR26>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000301)88:5<1139::AID-CNCR26>3.0.CO;2-Z).
2. Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A. et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-1348. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2719>.
3. Oh C.M., Jung K.W., Won Y.J. et al. Age-period-cohort analysis of thyroid cancer incidence in Korea. *Cancer Research and Treatment*. 2015;47(3):362-369. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.110>.
4. Hazard J.B., Hawk W.A., Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid—a clinicopathologic entity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1959;19(Issue 1):152-161. <https://doi.org/10.1210/jcem-19-1-152>.
5. Randle R.W., Balentine C.J., Levenson G.E. et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery*. 2017; 161(1): 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.04.053>.
6. Elisei R., Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:466-475. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.38>.
7. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6): 567-610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>.
8. Lodish M.B., Stratakis C.A. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer, Expert Review of Anticancer Therapy. 2008; 8(4): 625-632. <https://doi.org/10.1586/14737140.8.4.625>.

9. Elisei R., Cosci B., Romei C. et al. Prognostic Significance of Somatic RET Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A 10-Year Follow-Up Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(3): 682-687. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1714>.
10. Ciampi R., Romei C., Ramone T. et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience*. 2019 Oct 25;20:324-336. doi: 10.1016/j.isci.2019.09.030.
11. Meijer J.A.A., le Cessie S., van den Hout W.B. et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72(4):534-542. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03666.x.
12. Hyer S.L., Vini L., A'Hern R. et al. Medullary thyroid cancer: Multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *European Journal of Surgical Oncology*. 2000; 26(7):686-690. <https://doi.org/10.1053/ejso.2000.0981>.
13. Kuo E.J., Sho S., Li N. et al. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surgery*. 2018; 153(1): 52-59. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.3555>.
14. De Groot J.W.B., Plukker J.T.M., Wolffenbuttel B.H.R. et al. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clinical Endocrinology*. 2006; 65: 729-736. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02659.x.
15. Черников Р.А., Валдина Е.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., Семенов А.А., Чинчук И.К., и др. Отдаленные результаты хирургического лечения при папиллярном раке щитовидной железы и сравнительная оценка тактики лечения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(1):31-37. <https://doi.org/10.14341/CET201410131-37>.
16. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2006; 107: 2134-2142. doi:10.1002/cncr.22244.
17. Медведев В.С., Исаев П.А., Ильин А.А. и др. Медуллярная карцинома щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2013;(2):31-36. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2013-0-2-31-36> [Medvedev V.S., Isayev P.A., Ilyin A.A. et al. Medullary thyroid carcinoma. *Head and Neck Tumors* 2013;(2):31-36 (In Russ.)].
18. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Факторы клинического прогноза медуллярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2011; 4: 48-54 [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumyantseva U.V. et al. Clinical prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. *Head and Neck Tumors* 2011; 4; 48-54 (In Russ.)].
19. Макарын В.А., Успенская А.А., Семенов А.А., и др. Потеря сигнала (loss of signal) при интраоперационном нейромониторинге гортанных нервов как предиктор послеоперационного пареза гортани: анализ 1065 последовательных операций на щитовидной и околощитовидных железах. Тактика хирурга. Эндокринная хирургия, 10(3), 15-24. doi:10.14341/serg2016315-24 [Makarın V., Uspenskaya A., Semenov A. et al. Loss of signal during intraoperative neuromonitoring of laryngeal nerves as a predictor of postoperative larynx paresis: Analysis of 1065 consecutive thyroid and parathyroid operations. *Surgeons' algorithm (tactics)*. *Endocrine Surgery*. 2017 10(3), 15-24. doi: 10. 15. 10.14341/serg2016315-24 (In Russ.)].
20. Слепцов И.В., Бубнов А.Н., Черников Р.А. и др. Фотодинамическая визуализация околощитовидных желез — результаты клинического применения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009;5(1):35-40. doi: 10.14341/ket20095135-40 [Slepzov I.V., Bubnov A.N., Chernikov R.A. et al. Photodynamic Visualization of Parathyroid Glands — Results of Clinical use *Eng. Clinical and experimental thyroidology*. 2009;5(1):35-40. <https://doi.org/10.14341/ket20095135-40> (In Russ.)].
21. Takami H., Ito Y., Noguchi H. et al. (eds.). *Treatment of Thyroid Tumor: Japanese Clinical Guidelines*. doi:10.1007/978-4-431-54049-6.

Поступила в редакцию 01.04.2020 г.

*A.A. Semenov, D.M. Buzanakov, R.A. Chernikov, I.V. Sleptsov, V.A. Makarin, A.A. Uspenskaya, N.I. Timofeeva, I.K. Chinchuk, I.V. Karelina, K.Y. Novokshonov, E.A. Fedorov, I.N. Maliugov, S.A. Alekseeva, I.V. Sablin, N.A. Gorskaya, A.V. Zolotukho, D.V. Rebrova, E.A. Valdina, A.N. Bubnov*

### **Quantitative assessment of preoperative risk factors for aggressive course of medullary thyroid carcinoma**

St. Petersburg University, Medical Clinic

**Objectives:** to study the long-term results of surgical treatment of patients with medullary thyroid carcinoma and evaluate the significance of prognostic factors.

**Materials and methods:** the continuous retrospective study included 169 patients with histologically confirmed medullary cancer who were initially operated at the Northwestern Center for Endocrinology and Endocrine Surgery of the SPbSU University Clinic from 2010 to 2016. They were divided into prognostic groups according to the level and dynamics of postoperative calcitonin and clinical manifestations of the disease.

**Results:** The study allowed to assess the effect of predictive factors on the risks of progression and recurrence in medullary thyroid cancer.

Size of the primary tumor more than 2 cm significantly increases the risk of disease progression (OR=6,56 (0.52-17.96) p=0,00001495). Invasion of the thyroid capsule and metastases to regional lymph nodes are even more important prognostic value as OR=49,08 (10.72-224.89), p=0,00000011 и OR=30,63 (9,75-96,27), p<0.0000001 respectively.

Regional MTC metastases are a significant threat to the life of the patient. This fact is a fundamental difference with differentiated thyroid carcinoma were regional metastases do not affect the prognosis.

This study failed to link the prognosis to the patient's age. As expected the level of basal calcitonin >600 pg/ml affects the prognosis (OR=6,65 (2,53-17,59) p=0.01055). Its prognostic value is comparable to the size of the primary tumor and significantly less than the presence of regional and distant metastases.

**Conclusions:** Unfavorable prognosis in 21 (12.4%) observed patients is associated not only with the presence of distant metastases, but also and independently with regional ones.

**Key words:** medullary thyroid cancer, calcitonin, prognosis