УДК 616.441: 616-006: 612.4
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2021-4-9

Рівень кальцитоніну в післяопераційний період як чинник ризику персистенції медулярного раку щитоподібної залози

О. А. Товкай[1], В. О. Паламарчук[1], В. А. Смоляр[1], В. В. Куц[1, 2], Р. М. Січінава[1]

[1] Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

[2] ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) походить з парафолікулярних клітин, які продукують кальцитонін (КТ), що є специфічним маркером цього захворювання. Будучи відносно рідкісним, але складним у лікуванні злоякісним захворюванням, МРЩЗ характеризується раннім як локорегіонарним, так і віддаленим метастазуванням. У цих випадках біохімічні та структурні ознаки не завжди збігаються [1—3]. Топічна діагностика метастазування на доопераційному етапі ускладнена, тому методи, які застосовують для візуалізації метастазів (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія), не завжди мають необхідну діагностичну ефективність [4, 5]. Можливо, саме недосконалість доопераційної ультрасонографії шиї є однією з основних причин виявлення в післяопераційний період підвищеного рівня КТ у більше ніж половини пацієнтів з метастатичним МРЩЗ [6—8].

Спрогнозувати результат лікування, який значною мірою залежить від стадії захворювання та адекватності обсягу хірургічного втручання, можна за рівнем післяопераційного сироваткового КТ. Клінічні рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (ATA) та National Comprehensive Cancer Network (NCCN) пропонують використовувати післяопераційний вміст КТ як для первинної оцінки якості проведеного хірургічного лікування, так і для моніторингу результатів лікування та розвитку захворювання [9—14]. Однак ці рекомендації радять оцінювати первинну відповідь на хірургічну операцію через 2—3 міс, тоді як у деяких дослідженнях продемонстровано, що після операції рівень КТ у сироватці крові починає швидко знижуватися протягом кількох діб, це дає змогу раніше спрогнозувати розвиток захворювання [15, 16].

Крім визначення КТ як маркера радикальності хірургічної операції, в літературі ми не знайшли оцінки ймовірності персистенції (рецидиву) МРЩЗ залежно від рівня післяопераційного кальцитоніну.

Мета роботи — оцінити можливість застосування базального рівня кальцитоніну в післяопераційний період для оцінки ефективності хірур-

©Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія
©Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., професор, ст. наук. співроб. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, директор. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1329-279X; ©Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., зав. відділу ендокринної хірургії. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. E- mail: paldoc@i.ua. http://orcid.org/0000-0001-9554-4817; ©Смоляр Віктор Андрійович, лікар-хірург, мол. наук. співроб. відділу ендокринної хірургії. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. ORCID: http://orcid.org/000-0001-6721-2292; ©Куц Володимир Васильович, ст. наук. співроб. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». E- mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. https://orcid.org/0000-0002-4434-7298; ©Січінава Реваз Мірянович, д. мед. н. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, пров. наук. співроб. відділу ендокринної хірургії. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2163-8460.

гічного лікування медулярного раку щитоподібної залози та ймовірності його персистенції (рецидиву).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Групи пацієнтів і методи лікування

У період з січня 2009 р. до лютого 2021 р. в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 194 пацієнтам (144 (74,2 %) жінки і 50 (25,8 %) чоловіків) виконано хірургічне лікування МРЩЗ. Із цих пацієнтів 148 (76,3 %) мали первинні форми захворювання (перша група), решта — рецидивні (друга група). Під час первинної операції виконували тиреоїдектомію, доповнену центральною (рівень VI) і латеральною або білатеральною (рівень IIa, III, IV, Va) дисекцією шиї. Пацієнтів першої групи розподілили на дві підгрупи залежно від післяопераційного рівня КТ: нормальний вміст (≤ 18 пг/мл, група 1А) і гіперкальцитонінемія (> 18 пг/мл, група 1Б). Усі групи (1А, 1Б і 2) проаналізували за стадією захворювання, локалізацією і розміром пухлини, її мультифокальністю, наявністю екстратиреоїдної інвазії, наявністю та кількістю метастазів, рівнем доопераційного та післяопераційного базального КТ.

Методи дослідження

Визначення рівня КТ у сироватці крові проводили на автоматичному імунохемілюмінесцентному аналізаторі «MAGLUMI» (виробник «Snibe Diagnostic», Китай) з використанням реагентів того самого виробника. Базальний КТ вимірювали через 1 тиж та 1 рік після операції. Норма — ≤ 18,00 пг/мл.

Статистичний аналіз

Накопичення і первинну обробку даних здійснювали у програмі MS Excel 2013, статистичну обробку виконували за допомогою програми StatPlus 7 (ліц. 21735752) з використанням описової статистики, непараметричних методів перевірки статистичних гіпотез (критерію Манна—Уїтні, кутового перетворення Фішера), аналізу таблиць спряженості, ROC-аналізу. Залежно від виду розподілу варіаційних рядів результати розрахунків наведено у вигляді середнього арифметичного значення і стандартної похибки (M ± SE) або медіани і 25-го та 75-го процентилів (Me (Q25; Q75)). Для операційних характеристик діагностичних тестів розраховували 95 % довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими вважали результати при рівні значущості (p) < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-патологічна характеристика пацієнтів

Середня тривалість спостереження становила 67,5 міс (медіана — 58 міс, мода — 54 міс, діапазон — 2–147 міс). Середній вік у загальній групі на момент установлення діагнозу становив 48,7 року, у групі 1 (первинний МРЩЗ) — 48,2 року, у групі 2 (персистенція) — 46,7 року (p > 0,05). У загальній групі та підгрупах переважали жінки (p < 0,01) (табл. 1).

У загальній групі переважав спорадичний тип МРЩЗ (у 66,0 % випадків), доведений спадковий (ізольований та як складова МЕН-синдромів) — у 13,9 %. Унілатеральне розташування первинної пухлини траплялося набагато частіше, ніж білатеральне (82,5 і 17,5 %). Монофокусні пухлини переважали у загальній групі та у групі 1А (77,8 та 22,2 %, 76,4 і 23,6 % відповідно, p < 0,01). В інших підгрупах статистично значущих відмінностей за частотою монофокусних і багатофокусних пухлин не було. Множинні та білатеральні пухлини частіше, але без статистичної значущості, спостерігали в групі 1Б (29,6 і 22,2 % відповідно p > 0,05). У 44 (22,7 %) пацієнтів другої групи (повторні операції при рецидивних формах МРЩЗ) використано розсічні види дисекцій шиї.

Більше половини пацієнтів першої групи мали пухлину категорії T1 (58,1 %) і не мали метастазів (67,6 %). Середній рівень доопераційного КТ у загальній групі становив 520,7 пг/мл (діапазон 4,92 — 21239,0 пг/мл), у групі 1 — 456,4 пг/мл (діапазон 4,92 — 21239,0 пг/мл), у групі 1А — 220,00 пг/мл (діапазон 4,92 — 6000,0 пг/мл), у групі 1Б — 1293,50 пг/мл (діапазон 373,20 — 5633,00 пг/мл), у групі 2 — 790,80 пг/мл (діапазон 38,50 — 3500,00 пг/мл). Між групами 1А та 1Б виявлено статистично значущу відмінність (p < 0,001).

Саме рівень базального КТ визначав частоту виникнення рецидиву захворювання: у групі 1А зафіксовано 2 (2,1 %) випадки, у групі 1Б — 11 (20,4 %). Летальних наслідків не було. У другій групі у післяопераційний період зафіксовано 24 (52,2 %) випадки локального рецидиву, а два пацієнти з метастазами у легені померли.

Хірургічна операція досі є найефективнішим методом лікування МРЩЗ [17], але її ефективність обмежена і залежить від стадії процесу. Загалом, за нашими результатами та даними з інших джерел, більше половини всіх випадків мають підвищений рівень післяопераційного КТ із клінічними ознаками рецидиву захворювання від 36 % до 52 % залежно

Таблиця 1

Клініко-патологічні характеристики пацієнтів

Показник		**Загальна група**	**Група 1**	**Група 1А**	**Рецидиви в групі 1А**	**Група 1Б**	**Рецидиви в групі 1Б**	**Група 2**	**Рецидиви в групі 2**
Разом		194	148 (76,3 %)	94 (63,5 %)	2 (2,1 %)	54 (36,5 %)	11 (20,4 %)	46 (23,7 %)	29 (63,1 %)
Вік, роки	середній	48,7	48,2	46,8	24,0	50,6	51,6	46,7	45,7
	< 45	72 (37,1 %)	53 (35,8 %)	37 (39,4 %)	2 (100,0 %)	16 (29,6 %)	3 (27,3 %)	19 (41,3 %)	10 (34,5 %)
	≥ 45	122 (62,9 %)	95 (64,2 %)	57 (60,6 %)	0	38 (70,4 %)	8 (72,7 %)	27 (58,7 %)	19 (55,5 %)
Стать	чоловіча	50 (25,8 %)	34 (23,0 %)	17 (18,1 %)	1 (16,6 %)	17 (31,5 %)	5 (45,5 %)	16 (34,8 %)	11 (33,3 %)
	жіноча	144 (74,2 %)	114 (77,0 %)	77 (81,9 %)	2 (100,0 %)	37 (68,5 %)	6 (54,5 %)	30 (65,2 %)	18 (66,7 %)
Множинність пухлини	Одно-фокусна	151 (77,8 %)	113 (76,4 %)	76 (80,9 %)	1 (50,0 %)	38 (70,4 %)	8 (72,7 %)	38 (82,6 %)	20 (83,3 %)
	Багато-фокусна	43 (22,2 %)	35 (23,6 %)	18 (19,1 %)	1 (50,0 %)	16 (29,6 %)	3 (27,3 %)	8 (17,4 %)	9 (16,7 %)
Обсяг операціїї	ТЕ + ЦД	53 (27,3 %)	53 (35,8 %)	48 (51,1 %)	1 (50,0 %)	4 (7,4 %)	1 (9,1 %)	0	0
	ТЕ + ЦД + ЛД	97 (50,0 %)	95 (64,2 %)	46 (48,9 %)	1 (50,0 %)	50 (92,6 %)	4 (36,4 %)	2 (4,3 %)	0
	ЦД+ЛД	44 (22,7 %)	0	0	0	0	6 (54,5 %)	44 (95,7 %)	29 (100,0 %)
Т-стадія	Т1а	33 (17,0 %)	33 (22,3 %)	31 (33,0 %)	1 (50,0 %)	1 (1,8 %)	0	0	0
	Т1в	63 (32,5 %)	53 (35,8 %)	40 (42,5 %)	1 (50,0 %)	13 (24,1 %)	1 (9,1 %)	10 (21,7 %)	5 (20,8 %)
	Т2	40 (20,6 %)	27 (18,2 %)	15 (16,0 %)	0	12 (22,2 %)	3 (27,3 %)	13 (28,3 %)	6 (25,0 %)
	Т3	41 (21,1 %)	24 (16,2 %)	6 (6,4 %)	0	19 (35,2 %)	5 (45,4 %)	17 (37,0 %)	11 (45,8 %)
	Т4а	15 (7,7 %)	10 (6,8 %)	2 (2,1 %)	0	8 (14,8 %)	2 (18,2 %)	5 (10,9 %)	2 (8,3 %)
	Т4в	2 (1,0 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	0	1 (1,8 %)	0	1 (2,2 %)	0
N-стадія	N 0	100 (51,5 %)	100 (67,6 %)	83 (88,3 %)	1 (50,0 %)	17 (31,5 %)	1 (9,1 %)	0	0
	N1a	11 (5,7 %)	10 (6,8 %)	4 (4,3 %)	1 (50,0 %)	6 (11,1 %)	3 (27,3 %)	1 (2,2 %)	0
	N1в	83 (42,8 %)	38 (25,7 %)	7 (7,4 %)	0	31 (57,4 %)	7 (63,6 %)	45 (97,8 %)	29 (100,0 %)
Післяопера-ційний рівень КТ	Me (Q25; Q75)	16,15 (2,00; 160,5)	9,70 (2,00; 54,55)	2,00 (2,00; 8,70)	12,40 (4,53; 13,65)	120,65 (49,78; 369,95)	358,00 (72,76; 1156,5)	166,55 (37,33; 555,3)	326,50 (58,87; 839,5)
	min — max	0,20—2000,0	0,20—2000,0	0,20—17,76	2,00—12,5	18,10—2000,0	32,20—2000,0	1,16—2000,0	12,70—2000,0

Примітка. ТЕ — тиреоїдектомія; ЦД — центральна дисекція шиї; ЛД — латеральна дисекція шиї.

від стадії процесу та кількості проведених операцій, причому адекватна дисекція шиї може сприяти стійкішій біохімічній ремісії та зменшити ризик локального рецидиву [18—20].

Таблиця 2

Частка пацієнтів із нормокальцитонінемією (можливою стійкою ремісією захворювання) та верифікованим рецидивом медулярного раку щитоподібної залози

Показник	Усі типи раку, n = 194	Первинні форми				
		Усі, n = 148	N0, n = 96	N1a, b, n = 48	N1a, n = 10	N1b, n = 38
КТ ≤ 18 пг/мл у ранній післяопераційний період	101 (52,1 %)	94 (63,1 %)	81 (84,4 %)	14 (29,2 %)	6 (60,0 %)	7 (18,4 %)
КТ ≤18 пг/мл через 1 рік	130 (67,0 %)	116 (78,4 %)	93 (96,9 %)	22 (45,8 %)	7 (70,0 %)	14 (36,8 %)
Клінічний рецидив через 2 роки	2 (1,9 %; 1,5 %) *	2 (2,1 %; 1,7 %) *	1 (1,2 %; 1,1 %) *	1(7,1 %; 4,5 %) *	1 (1,6 %; 1,4 %) *	0

Примітка. * Частка клінічного рецидиву серед пацієнтів через 5 днів та 1 рік.

Якщо підвищений рівень післяопераційного КТ був предиктором рецидиву (персистенції) захворювання, то стійка нормокальцитонінемія — значущим прогностичним чинником безрецидивного виживання ($p < 0,001$).

Рівень базального післяопераційного кальцитоніну як предиктор персистенції захворювання

За даними попередніх спостережень, після хірургічної операції вміст КТ у сироватці крові швидко знижується і майже завжди досягає стабільного рівня протягом п'яти діб: площа під ROC-кривою (AUC) — 0,963 (95 % ДІ — 0,936–0,990), індекс Юдена (J) — 0,829, чутливість – 0,970 (95 % ДІ — 0,928—1,000), специфічність — 0,859 (95 % ДІ — 0,799—0,920). Хоча для повної стабілізації вмісту КТ може знадобитися більше часу, 52 % пацієнтів досягли нормальних значень протягом п'яти діб після операції [5]. З огляду на ці дані, для оцінки результатів операції та прогнозу персистенції (рецидиву) досліджено рівень КТ на п'яту добу після операції.

У групі 1А проаналізували зміну частки пацієнтів з нормальним рівнем КТ залежно від терміну спостереження та стадії захворювання. У загальній групі виявлено більше половини (52,1 %) пацієнтів з нормальною концентрацією сироваткового КТ у ранній післяопераційний період. Через 1 рік спостереження цей показник становив 67,0 % у загальній групі, 96,9 % — у групі первинного МРЩЗ без метастазів, 30,0 % — у групі рецидивного МРЩЗ. Відсутність гіперкальцитонінемії не гарантує відсутності клінічного рецидиву у вигляді локорегіонарних метастазів. Загалом зафіксовано 2 таких випадки через 2 роки спостереження. В одного пацієнта була нормокальцитонінемія (табл. 2).

Спостереження інших дослідників виявили схожі результати. Так, у 4 із 6 пацієнтів рівень кальцитоніну нормалізувався через 2 тиж після операції [21], а у 15 із 33 — протягом трьох днів [22]. Також повідомлено про нормалізацію вмісту КТ у 15 із 22 пацієнтів з МРЩЗ через 4 тиж після операції [16].

В іншій роботі порівнювали значення КТ через 6—8 тиж після операції з подальшим його вимірюванням у період між третім і дванадцятим місяцями [23]. Таким чином, отримані нами дані узгоджуються з результатами інших дослідників і дають підставу припустити, що рівень КТ, який не відрізняється від референсних значень у ранній післяопераційний період, є цінним інструментом для стратифікації пацієнтів за ризиком для подальшого спостереження.

У групі з підвищеним рівнем післяопераційного КТ клінічний рецидив відзначено у 53,7—74,4 % випадків залежно від стадії та кратності захворювання. Пацієнти з рецидивуючим МРЩЗ, зокрема із шийною локалізацією, мають найвищий ризик рецидиву захворювання і більшість операцій не сприятимуть стійкій біохімічній та структурній ремісії (табл. 3).

У нашому дослідженні понад 70 % пацієнтів із рецидивним МРЩЗ після повторних операцій не мали стійких ознак лабораторної та структурної ремісії. Отримані результати узгоджуються з висновками інших дослідників [14, 24].

Частота лабораторного рецидиву дещо більша, ніж число випадків клінічного рецидиву не тільки в ранній післяопераційний період (+16,9 %), а і через 1 рік спостереження (+14,9 %). Це пов'язано не лише

Таблиця 3

Частка пацієнтів із гіперкальцитонінемією (можливою стійкою ремісією захворювання) та верифікованим рецидивом медулярного раку щитоподібної залози

Показник	Усі типи раку, n = 194	Первинні форми					Рецидивні форми N1a, b, n = 46
		Усі, n = 148	N0, n = 96	N1a, n = 10	N1b, n = 38	N1a, b, n = 48	
КТ > 18 пг/мл у ранній післяопераційний період	93 (47,9 %)	54 (36,5 %)	15 (15,6 %)	4 (40,0 %)	31 (81,6 %)	34 (70,8 %)	39 (84,8 %)
КТ > 18 пг/мл через 1 рік	64 (32,9 %)	32 (21,6 %)	3 (3,1 %)	3 (30,0 %)	24 (63,2 %)	26 (54,2 %)	32 (69,6 %)
Min—max	0,20—2000,00	0,20—2000,00	0,20—2000,00	0,20—2000,00	0,20—2000,00	0,20—2000,00	1,16—2000,00
Клінічний рецидив через 2 роки	57 (61,3 %; 89,0 %) *	29 (53,7 %; 90,6 %) *	2 (13,3 %; 66,7 %) *	3 (75,0 %; 100 %) *	12 (38,7 %; 50,0 %) *	23 (67,4 %; 88,5 %) *	29 (74,4 %; 90,6 %) *
N1a	12 (12,9 %; 18,7 %) *	4 (7,4 %; 13,3 %) *	2 (13,3 %; 66,7 %) *	0	1 (3,2 %; 41,6 %) *	3 (8,8 %, 11,5 %) *	8 (24,4 %; 25,0 %) *
N1b	32 (34,4 %; 50,0 %) *	17 (31,5 %; 53,1 %) *	0	3 (75,0 %; 100 %) *	6 (19,3 %; 25,0 %) *	16 (47,0 %; 61,5 %) *	15 (38,5 %; 46,9 %) *
N1a+b	44 (47,3 %; 68,7 %) *	21 (38,9 %; 65,9 %) *	(13,3 %; 66,7 %) *	3 (75,0 %; 100 %) *	7 (22,6 %; 29,2 %) *	19 (55,9 %; 73,0 %) *	23 (58,9 %; 71,9 %) *
M1	13 (13,9 %; 20,3 %) *	8 (14,8 %; 12,5 %) *	0	0	5 (16,1 %; 20,8 %) *	4 (11,8 %; 15,4 %) *	6 (15,4 %; 18,7 %) *

Примітка. * Частка клінічного рецидиву через 5 днів та 1 рік.

з недосконалістю топічної діагностики, а і з природним поступовим зниженням рівня базального КТ після радикальної операції (див. табл. 3).

Таким чином, як нормокальцитонінемія, так і гіперкальцитонінемія в ранній післяопераційний період не дають однозначної відповіді щодо прогнозу рецидиву МРЩЗ.

Наявність значної різниці за рівнем післяопераційного КТ у хворих з наявністю рецидивів і без них (284,8 (44,3; 384,1) і 2,0 (2,0; 2,0) пг/мл, $p < 0,001$) спонукала нас до застосування ROC-аналізу для оцінки можливості застосування цього показника для прогнозу рецидиву (персистенції) МРЩЗ та визначення його порогового значення для диференціювання цих категорій хворих.

На рис. 1 наведено ROC-криву, яка характеризує зв'язок післяопераційного рівня КТ з наявністю рецидиву (персистенції) МРЩЗ. Високе значення AUC (0,928 (0,867; 0,989)) свідчить про те, що якість такого тесту з урахуванням 95 % ДІ можна вважати позитивною. Індекс Юдена (J), який відповідає найкращому співвідношенню чутливості та специфічності тесту, — 0,429, поріг (точка відсікання) — ≥ 28,1 пг/мл, чутливість — 0,938 (0,854; 1,000), специфічність — 0,855 (0,789; 0,920), прогностична значущість позитивного результату (PPV) — 0,699, прогностична значущість негативного результату (NPV) — 0,991).

Залежність іншої важливої операційної характеристики тесту, — контрачутливості, яка показує, наскільки часто спостерігаються негативні результати тесту у пацієнтів з наявністю рецидиву, від післяопераційного рівня КТ, ілюструють дані табл. 4 та рис. 2.

Дані табл. 1 демонструють зміну ймовірності отримання негативного результату тесту у хворих з підтвердженим рецидивом від 0 до 1 при зміні післяопераційного рівня КТ від мінімального зафіксованого значення — 2,0 до максимального.

Таким чином, вміст КТ у сироватці крові є високочутливим маркером поширеності захворювання. Його можна використовувати не лише на доопераційному етапі, а і після операції для значущої оцінки результатів лікування та прогнозу ймовірності досягнення ремісії захворювання і рецидиву (персистенції) МРЩЗ [25—27].

Як і будь-яке ретроспективне дослідження, наше дослідження має деякі обмеження: лише

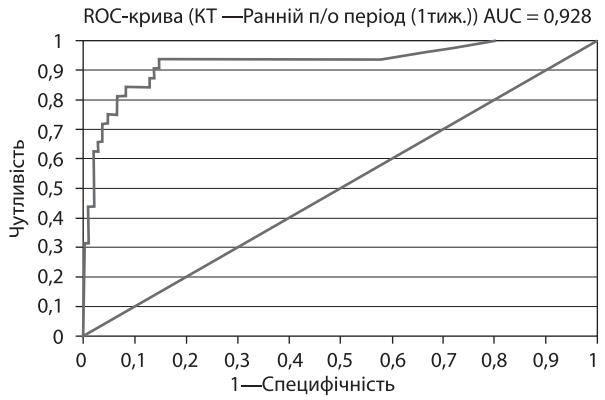

Рис. 1. *ROC-крива післяопераційного рівня кальцитоніну*

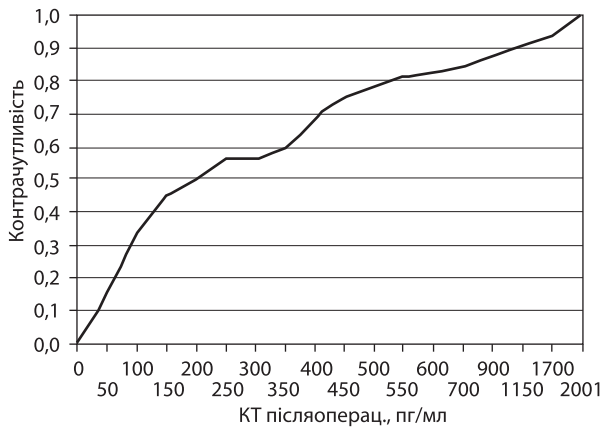

Рис. 2. *Залежність контрачутливості від післяопераційного рівня кальцитоніну*

Таблиця 4

Відповідність післяопераційного рівня кальцитоніну в сироватці крові контрачутливості запропонованого тесту у хворих на медулярний рак щитоподібної залози

КТ, пг/мл	Контрачутливість	КТ, пг/мл	Контрачутливість
2,0	0,000	216,9	0,531
2,2	0,063	255,5	0,563
29,1	0,094	354,5	0,594
30,6	0,125	361,5	0,625
35,1	0,156	369,3	0,656
53,1	0,188	384,3	0,688
55,7	0,219	411,9	0,719
59,8	0,250	469,9	0,750
89,6	0,281	518,5	0,781
99,6	0,313	586,5	0,813
108,9	0,344	720,5	0,844
141,6	0,375	888,5	0,875
167,5	0,406	1156,5	0,906
181,5	0,438	1662,5	0,938
194,6	0,469	2001,0	1,000

перше дослідження КТ у ранній післяопераційний період проводили у фіксовані терміни та в одній лабораторії, наступні вимірювання — в різних лабораторіях, хоча з порівнянними референсними значеннями, а терміни не були строго фіксованими. Припускаємо, що з подібними труднощами стикається більшість дослідників [2]. У поодиноких випадках (це стосується змішаних папілярно-медулярних форм раку) до операції зафіксовано нормальний рівень КТ у сироватці крові [25].

ВИСНОВКИ

Післяопераційний рівень кальцитоніну через 5 діб після операції можна використовувати для оцінки ефективності оперативного лікування (AUC — 0,928 (0,867; 0,989), J — 0,429).

Прогноз безрецидивного перебігу захворювання не залежить від стадії. У разі рівня КТ < 18 пг/мл клінічні ознаки персистенції (рецидиву) захворювання виявлено у 1,5 % випадків (NPV — 0,991).

Значущість прогнозу рецидиву захворювання залежить від стадії та кількості операцій (PPV —

0,612 при первинних формах без метастазів, PPV — 0,825 при рецидивних формах).

Вміст кальцитоніну < 28,1 пг/мл можна вважати «відносно безпечним».

Етичне схвалення. *Усі процедури проведеного дослідження із залученням пацієнтів відповідали етичним стандартам установи з клінічної практики та вимогам Гельсінської декларації 1964 року з поправками. Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди на лікування та проведення всіх необхідних діагностичних процедур.*

Гонорар: *не задекларовано.*

Конфлікт інтересів: *автори заявляють, що стосовно публікації цієї статті не існує конфлікту інтересів.*

Участь авторів: *концепція та дизайн дослідження — В. О. Паламарчук, В. А. Смоляр, О. А. Товкай; обстеження/підбір хворих — Р. М. Січінава, В. А. Смоляр; збір та обробка матеріалу — Р. М. Січінава, В. А. Смоляр, В. В. Куц; написання тексту — В. О. Паламарчук, В. В. Куц, В. А. Смоляр; редагування — О. А. Товкай, В. О. Паламарчук.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 2000 Mar 1;88(5):1139-48. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139::aid-cncr26>3.0.co;2-z. PMID: 10699905.
2. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. Thyroid. 2015 Feb;25(2):242-9. doi: 10.1089/thy.2014.0277.
3. Yang JH, Lindsey SC, Camacho CP, et al. Integration of a postoperative calcitonin measurement into an anatomical staging system improves initial risk stratification in medullary thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Dec;83(6):938-42. doi: 10.1111/cen.12657.
4. Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, et al. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. J Surg Oncol. 2003 Jun;83(2):80-4. doi: 10.1002/jso.10248. PMID: 12772200.
5. Tovkai OA, Palamarchuk VO, Lishchynskyi PO, et al. Possibilities of ultrasound imaging in the detection of central lymph nodes metastases of papillary thyroid cancer. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;3:7-15. doi: 10.30978/CEES-2020-3-7 (in Ukrainian).
6. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg. 1999 Nov;230(5):697-707. doi: 10.1097/00000658-199911000-00013.
7. Gimm O, Dralle H. Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? Surgery. 1997 Dec;122(6):1124-30; discussion 1130-1. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90217-8. PMID: 9426428.
8. Van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. Ann Surg. 1990 Oct;212(4):395-400; discussion 400-1. doi: 10.1097/00000658-199010000-00002.
9. Filimon S, Payne RJ, Black MJ, Hier MP, Mlynarek AM, Forest VI, Tamilia M. Calcitonin secretory index and unsuspected nodal disease in medullary thyroid carcinoma. Endocr Pract. 2018 May;24(5):460-7. doi: 10.4158/EP-2017-0236. PMID: 29847167.
10. Alci E, Makay O. Impact of healthcare resources on management of indeterminate thyroid tumors. Annals of Thyroid. 2021;6. doi: 10.21037/aot-20-44.
11. Ho AS, Wang L, Palmer FL, Yu C, Toset A, Patel S, Kattan MW, et al. Postoperative Nomogram for Predicting Cancer-Specific Mortality in Medullary Thyroid Cancer. Ann Surg Oncol. 2015 Aug;22(8):2700-6. doi: 10.1245/s10434-014-4208-2.
12. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. Thyroid. 2015 Feb;25(2):242-9. doi: 10.1089/thy.2014.0277.
13. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. Br J Surg. 2008 May;95(5):586-91. doi: 10.1002/bjs.6075.
14. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, 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 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
15. Faggiano A, Milone F, Ramundo V, Chiofalo MG, et al. A decrease of calcitonin serum concentrations less than 50 percent 30 minutes after thyroid surgery suggests incomplete C-cell tumor tissue removal. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):E32-6. doi: 10.1210/jc.2010-0045.
16. Ismailov SI, Piulatova NR. Postoperative calcitonon study in medullary thyroid carcinoma. Endocrine-related cancer. 2004;11(2):357-363. doi: 10.1677/etc.0.0110357.

17. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Sep;69(3):497-505. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03229.x.
18. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2001 Jul;11(7):637-45. doi: 10.1089/105072501750362709. PMID: 11484892.
19. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. Br J Surg. 2008 May;95(5):586-91. doi: 10.1002/bjs.6075. PMID: 18300267.
20. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Sep; 16(9):1108-35. doi: 10.6004/jnccn.2018.0071. PMID: 30181422.
21. Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H. Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2001 Nov;386(6):434-9. doi: 10.1007/s004230100252.
22. Girelli ME, Dotto S, Nacamulli D, et al. Prognostic value of early postoperative calcitonin level in medullary thyroid carcinoma. Tumori. 1994 Apr 30;80(2):113-7. PMID: 8016900.
23. Bümming P, Ahlman H, Nilsson B, Nilsson O, Wängberg B, Jansson S. Can the early reduction of tumour markers predict outcome in surgically treated sporadic medullary thyroid carcinoma? Langenbecks Arch Surg. 2008 Sep;393(5):699-703. doi: 10.1007/s00423-008-0375-6.
24. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 2000 Mar 1;88(5):1139-48. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139: aid-cncr26>3.0.co;2-z.
25. Cohen R, Campos JM, Salaün C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb;85(2):919-22. doi: 10.1210/jcem.85.2.6556. PMID:10690910.
26. 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 Feb;92(2):450-5. doi: 10.1210/jc.2006-1590.
27. 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 Jan;89(1):163-8. doi: 10.1210/jc.2003-030550. PMID: 14715844.
28. Trimboli P, Giovanella L. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a systematic review of the literature. Clin Chem Lab Med. 2015 Sep 1;53(10):1507-14. doi: 10.1515/cclm-2015-0058. PMID: 25781697.

РЕЗЮМЕ

Рівень кальцитоніну в післяопераційний період як чинник ризику персистенції медулярного раку щитоподібної залози

О. А. Товкай[1], В. О. Паламарчук[1], В. А. Смоляр[1], В. В. Куц[1, 2], Р. М. Січінава[1]

[1] Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

[2] ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Мета роботи — оцінити можливість застосування базального рівня кальцитоніну в післяопераційний період для оцінки ефективності хірургічного лікування медулярного раку щитоподібної залози та ймовірності його персистенції (рецидиву).

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне моноцентрове дослідження результатів хірургічного лікування 194 пацієнтів (74,2 % жінок і 25,8 % чоловіків), з них 148 (76,3 %) мали первинні форми захворювання (1-ша група), 46 (23,7 %) — рецидивні (2-га група). Під час первинної операції виконували тиреоїдектомію, доповнену центральною та латеральною дисекцією шиї. Пацієнтів 1-ї групи розподілили на дві підгрупи залежно від післяопераційного вмісту кальцитоніну: норма (≤ 18 пг/мл) і гіперкальцитонінемія (> 18 пг/мл). Визначення рівня кальцитоніну в сироватці крові проводили на автоматичному імунохемілюмінесцентному аналізаторі «MAGLUMI» («Snibe Diagnostic», Китай) через 1 тиждень та 1 рік після операції. Накопичення і первинну обробку даних здійснювали в програмі MS Excel 2013, статистичну обробку виконували за допомогою програм

StatPlus з використанням описової статистики, параметричних і непараметричних методів перевірки статистичних гіпотез (критеріїв Стьюдента, Манна—Уїтні, кутового перетворення Фішера), аналізу таблиць спряженості, ROC-аналізу. Статистично значущими вважали результати при рівні значущості (p) < 0,05.

Результати. Середня тривалість спостереження становила 67,5 міс. Проаналізовано результати хірургічної операції (відсутність або наявність клінічного рецидиву). Як предиктор використовували рівень кальцитоніну в ранній післяопераційний період (на 5-ту добу). Нормокальцитонінемія супроводжувалася появою рецидиву через 2 роки спостереження у близько 2 % випадків, гіперкальцитонінемія — у 61—74 % залежно від стадії та кратності проведених операцій. Встановлено зв'язок післяопераційного рівня кальцитоніну з наявністю рецидиву (персистенції) медулярного раку щитоподібної залози (площа під ROC-кривою (AUC) — 0,928 (0,867; 0,989, індекс Юдена — 0,429, поріг (точка відсікання) ≥ 28,1 пг/мл, чутливість — 0,938 (0,854; 1,000), специфічність — 0,855 (0,789; 0,920), прогностична значущість позитивного результату (PPV) — 0,699, прогностична значущість негативного результату — 0,991). Також були розраховані показники контрачутливості та частота виникнення негативних результатів тесту у пацієнтів з рецидивом залежно від післяопераційного рівня кальцитоніну.

Висновки. Рівень післяопераційного кальцитоніну через 5 діб після операції може бути використаний для оцінки ефективності оперативного лікування (AUC — 0,928 (0,867; 0,989), індекс Юдена — 0,429)). Прогнозування безрецидивного перебігу захворювання не залежить від стадії захворювання. При рівні кальцитоніну < 18 пг/мл клінічні ознаки персистенції (рецидиву) захворювання виявляють у 1,5 % випадків (прогностична значущість негативного результату — 0,991). Достовірність прогнозу рецидиву захворювання залежить від стадії та кількості проведених операцій (PPV = 0,612 при первинних формах без метастазів, PPV = 0,825 при рецидивних формах). Вміст кальцитоніну < 28,1 пг/мл можна вважати «відносно безпечним».

Ключові слова: кальцитонін, медулярний рак щитоподібної залози, лімфатичні вузли, щитоподібна залоза.

ABSTRACT

Calcitonin level in the postoperative period as a risk factor for persistence of medular thyroid cancer

O. A. Tovkai[1], V. O. Palamarchuk[1], V. A. Smolyar[1, 2], V. V. Kuts[1, 2], R. M. Sichinava[1]

[1] Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

[2] SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskiy NAMS of Ukraine», Kyiv

Aim — to evaluate the possibility of using basal calcitonin levels in the postoperative period to assess the effectiveness of surgical treatment of medullary thyroid cancer and the likelihood of its persistence (recurrence).

Materials and methods. A single-site retrospective study was conducted to assess results of surgical treatment of 194 patients (74.2 % women and 25.8 % men), from them148 (76.3 %) patients had primary forms of the disease (group 1) and 46 (23.8 %) the recurrent form (group 2). Primary surgery included thyroidectomy, supplemented with thecentral and lateral dissection of the neck. Patients in group 1 were divided into two subgroups depending on the postoperative calcitoninlevels: group 1A with normal calcitonin levels (≤ 18 pg/ml)and group 1B with hypercalcitoninemia (> 18 pg/ml). The quantitative-determination of blood serum calcitonin levels was performed using automatic immunochemiluminescent analyzer «MAGLUMI» («Snibe Diagnostic», China) in 1 week and 1 year after surgery. Accumulation and primary data processing were performed in MS Excel 2013, statistical processing was performed using StatPlus programs with descriptive statistics, parametric and nonparametric methods for testing statistical hypotheses (Student's criteria, Mann-Whitney, Fisher angular transformation), analysis of conjugation tables, ROC-analysis. The results were considered statistically significantat p < 0.05.

Results. The average duration of follow-up was 67.5 months. The results of surgery were analyzed in terms of absence or presence of clinical recurrence, calcitoninlevels in the early postoperative period (5 days) were used as a predictor. After 2 years of follow-up,normocalcitoninemiawas accompanied by recurrence in almost 2 % of cases, while hypercalcitoninemia — in 61 % to 74 %, depending on the stage and frequency of the disease. The correlationsbetween postoperative calcitonin levels

and presence of recurrence (persistence) of medullary thyroid cancer has been established: AUC = 0.928 (0.867; 0.989, Juden index (J) = 0.429, threshold (cut-off point) ≥ 28.1 pg/ml, sensitivity = 0.938 (0.854; 1,000), specificity = 0.855 (0.789; 0.920), predictive value of positive result(PPV) = 0.699, predictive value of negative resultPNV = 0.991. Moreover, countersensitivity scores and incidence of negative test results in patients with relapse depending on the level of postoperative calcitonin were calculated.

Conclusions. Postoperative calcitonin levels in 5 days after surgery can be used for assessment of efficacy of the surgical treatment (AUC — 0,928 (0,867; 0,989), Juden index — 0,429)). The prognosis of recurrence-free disease does not depend on the disease stage. At calcitonin levels < 18 pg/ml, clinical signs of the disease persistence (recurrence) were detected in 1.5 % of cases (PNV = 0.991). The reliability of predicting the disease recurrence depended on the stage and frequency of surgery: PRV = 0.612 in primary forms without metastases, PRV = 0.825 in recurrent forms. Calcitonin values < 28.1 pg/ml can be considered a relatively «safe» level.

Keywords: calcitonin, medullary thyroid cancer, lymph nodes, thyroid gland.

Дата надходження до редакції 17.11.2021 р.
Дата рецензування 26.11.2021 р.
Дата підпису статті до друку 01.12.2021 р.