

Рівень кальцитоніну в крові хворих на медулярний рак щитоподібної залози: зв'язок із характеристикою карциноми



Б. Б. Гуда, І. І. Комісаренко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Біологічне значення антагоніста паратгормону — кальцитоніну (КЦ) для регуляції кальцієвого гомеостазу в людей значно поступається його ролі як маркера медулярного раку щитоподібної залози (ЩЗ). Кальцитонін секретується С-клітинами ЩЗ, які не втрачають секреторної здатності, коли стають неопластичними. Саме ця особливість привернула увагу до змін вмісту гормону в крові пацієнтів як при діагностиці медулярної карциноми (МК), так і під час ведення пацієнтів, які перенесли тотальну тиреоїдектомію з приводу медулярного раку.

Хоча КЦ є чутливим і постійним маркером МК, немає загальноприйнятого діапазону рівня КЦ для встановлення наявності МК, метастазування карциноми, виникнення рецидиву. Кожний центр використовує в клінічній практиці свій діапазон базальної концентрації КЦ [1]. Так, вважають, що порогове значення рівня КЦ для прогнозування необхідності виконання хірургічного втручання при МК ЩЗ (тиреоїдектомія з центральною лімфодисекцією) становить 50 пг/мл [2]. В інших дослідженнях найкращими пороговими значеннями рівня КЦ у сироватці крові для ідентифікації МК визначили 43 пг/мл для чоловіків і 23 пг/мл для жінок, 46 і 35 пг/мл відповідно [3] або 15,0 та 7,95 пг/мл [4]. На думку деяких авторів, концентрація КЦ > 5 пг/мл є критичним значенням для проведення обстеження та визначення часу хірургічного втручання [5].

Хоча результати численних досліджень, зокрема багатофакторного логістичного регресійного аналізу, довели, що доопераційний рівень КЦ у сироватці крові хворих на МК ЩЗ корелює з розміром пухлини [2] та наявністю метастазів у лімфовузлах ший [6], дані інших сучасних досліджень свідчать про відсутність зв'язку між цими параметрами [7, 8].

Вважають, що рівень КЦ < 50 пг/мл асоціюється з низькою ймовірністю метастазів у лімфатичних вузлах ший, > 500 пг/мл — із високою ймовірністю, > 1000 пг/мл — із дуже імовірним віддаленим метастатичним захворюванням [9, 10]. За іншими висновками, передбачити метастази в бічних шийних лімфатичних вузлах можна за базального рівня КЦ > 100 пг/мл для чоловіків і > 23 пг/мл для жінок [3].

Якщо дискусія про діагностичну цінність рівня КЦ стосується діапазону підвищення його концентрації за наявності метастазів різної локалізації, то значенню інших характеристик агресивної поведінки МК приділяють незначну увагу. Проте така інформація може бути корисною для прогнозу виникнення рецидиву чи залишкової метастатичної хвороби.

Мета роботи — визначити можливий зв'язок між агресивними характеристиками медулярної карциноми щитоподібної залози та рівнем кальцитоніну в сироватці крові хворих на медулярний рак щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення ретроспективного дослідження була сформована когорта із 84 хворих на МК ЩЗ, які були обстежені та прооперовані в хірургічному відділі Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України в 2000—2024 рр. Серед хворих було 62 жінки віком 14—74 роки і 22 чоловіків віком 26—83 роки.

При проведенні цього дослідження не враховували природи МК (спорадична чи спадкова).

Ретроспективно дані про пацієнтів були отримані з клінічного реєстру: рівень КЦ у сироватці крові до та після операції, розміри пухлин, локалізація метастазів (категорії N і M), наявність таких характеристик, як мультифокальність, інвазійність чи асоціація з хронічним аутоімунним тиреоїдитом (ХАІТ). Оцінювали також кількість хворих, в яких після хірургічного лікування діагностували неповну біохімічну ремісію.

Наявність двох пухлинних вогнищ ПК і більше незалежно від локалізації (однобічна чи двобічна) визначали як мультифокальність. За ступенем інвазії на підставі результатів патоморфологічних досліджень виділяли капсульну, інтратиреоїдну чи екстратиреоїдну. Хронічний аутоімунний тиреоїдит підтверджено результатами патоморфологічних експертиз про наявність лімфоцитарного тиреоїдиту.

Статистичну обробку даних для категоріальних змінних проводили з використанням точного критерію Фішера ($P\chi^2$), для безперервних змінних застосовували незалежний t-тест Стюдента (Pt). Статистичні розрахунки виконано з використанням пакета комп'ютерних програм «Statistica 12 by StatSoft, Inc.». За критичний рівень значущості приймали 0,05.

Ретроспективний характер дослідження не потребував узгодження з комісією з питань біоетики Інституту.

РЕЗУЛЬТАТИ

Середній рівень КЦ у сироватці крові пацієнтів із МК ЩЗ становив $(1358,1 \pm 29,1)$ пг/мл. Після тиреоїдектомії він суттєво знижувався $((179,5 \pm 7,1)$ пг/мл). Із хворих 8 мали віддалені метастази МК (переважно в печінку). Середня концентрація КЦ у них майже в 4 рази перевищувала таку у хворих без віддалених метастазів $((4495,3 \pm 638,9)$ і $(1027,9 \pm 22,7)$ пг/мл відповідно). Високим рівень КЦ у хворих із віддаленими метастазами МК залишався і після видалення карцином $((1509,6 \pm 167,8)$ пг/мл), тоді як у хворих без метастазів зниження цього показника було значно

суттєвішим $((40,1 \pm 1,5)$ пг/мл). Стабільно високий рівень КЦ у крові пацієнтів із віддаленими метастазами МК ЩЗ, пов'язаний переважно з їх наявністю, маскує зв'язок між іншими онкологічними характеристиками, що зумовлюють агресивність МК, та концентрацією КЦ у крові пацієнтів. Тому в подальшому такий аналіз проведено в групі пацієнтів без віддалених метастазів МК ЩЗ ($n = 76$).

Результати аналізу показали існування чіткої залежності рівня КЦ у сироватці крові від розміру МК, яка зберігається і для залишкового вмісту КЦ після тиреоїдектомії (табл. 1). Якщо до оперативного втручання кореляційний зв'язок між розміром карциноми та рівнем КЦ у сироватці крові був середньої сили ($r = 0,64$), то після видалення пухлини такий зв'язок був менш значим ($r = 0,43$), бо в більшості хворих із пухлинами невеликого розміру після тиреоїдектомії рівень КЦ перебував на межі чутливості методу (≤ 2 пг/мл) (рисунки).

Концентрація КЦ у крові хворих із карциномами, що метастазують, перевищувала таку у хворих із МК категорії N0 (табл. 2). У разі локалізації метастазів у центральних чи латеральних лімфовузлах ступінь зростання рівня КЦ був однаковим, але при широкому метастазуванні (категорія N1ab) підвищення концентрації гормону було меншим ($p < 0,05$). Після тиреоїдектомії на тлі зниження концентрації КЦ у сироватці крові середній його рівень у хворих із МК суттєво не відрізнявся залежно від локалізації метастазів (категорії N1a-Na1b, $p > 0,1$, див. табл. 2).

У крові хворих із мультифокальними чи інвазивними карциномами рівень КЦ перевищував такий у крові хворих з уніфокальними чи неінвазивними пухлинами відповідно (див. табл. 2). В останньому

Таблиця 1

Концентрація кальцитоніну в сироватці крові у пацієнтів із медулярною карциномою щитоподібної залози різного розміру ($M \pm m$), пг/мл

Розмір карциноми, мм	До операції	Після операції
< 10 (n = 18)	107,1 $\pm$ 7,1	4,4 $\pm$ 0,5
11—20 (n = 27)	434,6 $\pm$ 13,0*	10,1 $\pm$ 1,2*
21—30 (n = 11)	829,9 $\pm$ 65,7*	19,8 $\pm$ 1,9*
31—40 (n = 9)	2133,8 $\pm$ 279,2*	64,9 $\pm$ 10,7*
> 40 (n = 11)	3384,3 $\pm$ 228,2*	172,0 $\pm$ 24,3*

Примітка. * Статистично значуща різниця щодо показників попередньої групи ($p < 0,05$).

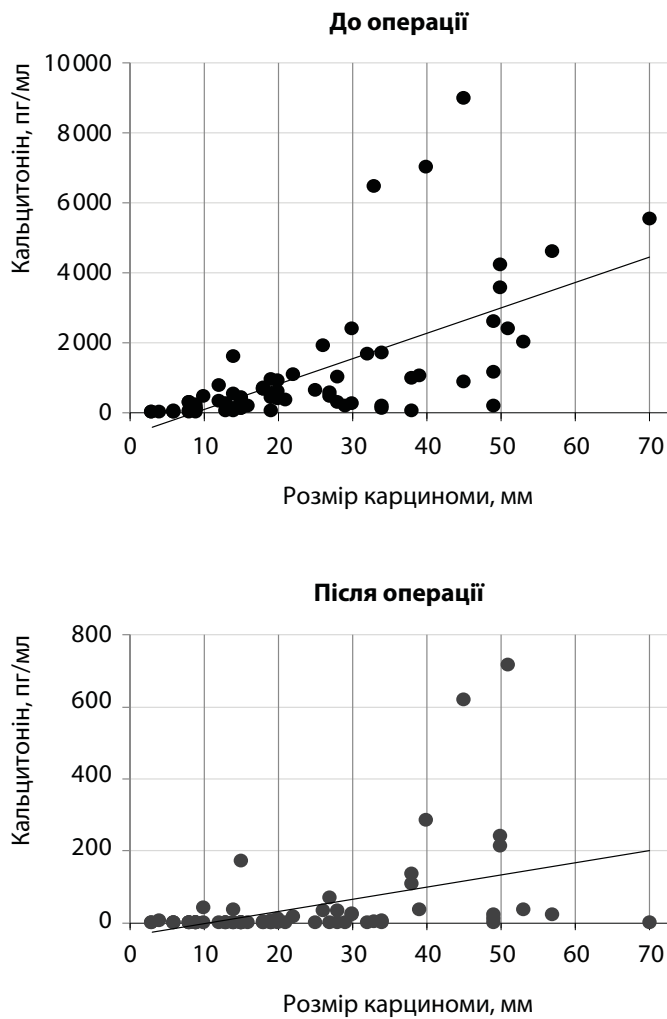


Рисунок. Залежність рівня кальцитоніну в сироватці крові хворих від розміру медулярної карциноми щитоподібної залози

випадку найбільший підйом рівня гормону як до, так і після оперативного втручання спостерігали за екстратиреоїдної інвазії ($p < 0,05$). Натомість збільшення концентрації КЦ у крові хворих із МК ЩЗ не залежало від асоціації карциноми та ХАІТ, хоча нормалізація його рівня після операції була виразнішою за наявності останнього.

Неповну біохімічну ремісію діагностують, якщо після видалення карциноми та її метастазів рівень КЦ у крові залишається підвищеним. Результати дослідження частоти неповної біохімічної ремісії серед хворих когорти показали, що найчастіше її реєструють у хворих, які мали пухлини з агресивнішими характеристиками МК, — розміром > 20 мм, за наявності метастазів і інвазивних чи мультифокальних пухлин (табл. 3).

Таблиця 2

Концентрація кальцитоніну в сироватці крові пацієнтів із медулярною карциномою щитоподібної залози з різними онкологічними та морфологічними характеристиками ($M \pm m$), пг/мл

Характеристика карциноми	До операції	Після операції
Категорія		
N0	(n = 47) $489,9 \pm 19,5$	$7,5 \pm 0,5$
N1a	(n = 6) $2185,8 \pm 227,3^*$	$135,8 \pm 47,4^*$
N1b	(n = 10) $2298,3 \pm 316,5^*$	$102,9 \pm 21,4^*$
N1ab	(n = 13) $1461,4 \pm 149,1^*$	$65,6 \pm 7,0^*$

* Статистично значуща різниця щодо категорії N0 ($p < 0,05$).

Уніфокальна	(n = 62) $619,8 \pm 15,5$	$26,0 \pm 1,5$
Мультифокальна	(n = 14) $3969,5 \pm 208,0^*$	$143,6 \pm 13,3^*$

* Статистично значуща різниця щодо уніфокальних карцином ($p < 0,05$).

Без ХАІТ	(n = 57) $970,3 \pm 29,4$	$48,6 \pm 2,3$
З ХАІТ	(n = 19) $1149,6 \pm 98,8$	$12,0 \pm 1,6^*$

* Статистично значуща різниця щодо карцином без ХАІТ ($p < 0,05$).

Отже, рівень КЦ у крові хворих із МК ЩЗ значною мірою залежить від наявності агресивних характеристик МК. Це ілюструє порівняння рівня КЦ у хворих із уніфокальними неінвазивними карциномами розміром < 10 мм і без метастазів у лімфовузлах та хворих із мультифокальними інвазивними карциномами категорії T4N1abM0 — ($60,5 \pm 4,3$) і ($2992,3 \pm 755,1$) пг/мл відповідно. Після операції середня концентрація КЦ у крові становила відповідно $\leq 2,0$ і ($146,0 \pm 31,5$) пг/мл. Хворі з першої групи мали повне біохімічне виліковування, яке було відсутнє в усіх хворих другої групи. У когорті було 18 (23,7 %) хворих із неповною біохімічною ремісією.

ОБГОВОРЕННЯ

Попри те що через нейроендокринне походження МК пухлинні клітини можуть секретувати низку біологічно активних речовин (наприклад, хромогранін А, амілоїд, нейронспецифічну енолазу, соматостатин, адренкортикотропний гормон тощо), КЦ є найінформативнішим високочутливим біохімічним онкомаркером, який використовують для діагностики МК і під час поопераційного ведення пацієнтів [11, 12].

Таблиця 3

Кількість хворих з неповною біохімічною ремісією після видалення медулярної карциноми щитоподібної залози з різними онкологічними та морфологічними характеристиками

Характеристика карциноми	Неповна біохімічна ремісія
Розмір пухлини, мм	
< 10 (n = 18)	1 (5,6 %)
11—20 (n = 27)	3 (11,1 %)
21—30 (n = 11)	5 (45,5 %)*
31—40 (n = 9)	4 (44,4 %)*
> 40 (n = 11)	5 (33,3 %)*
* p < 0,05 щодо пацієнтів з розміром пухлини < 10 мм.	
Категорія	
N0 (n = 47)	3 (6,3 %)
N1a (n = 6)	3 (50,0 %)*
N1b (n = 10)	5 (50,0 %)*
N1ab (n = 13)	7 (53,8 %)*
* p < 0,01 щодо категорії N0.	
Уніфокальні (n = 62)	12 (19,4 %)
Мультифокальні (n = 14)	6 (42,9 %)
Неінвазивні (n = 21)	2 (9,5 %)
Інвазія	
Капсульна (n = 53)	18 (34,0 %)*
Інтра tireoїдна (n = 42)	14 (33,3 %)*
Екстратиреоїдна (n = 13)	8 (61,5 %)*
* p < 0,05 щодо неінвазивних карцином.	
Без ХАІТ (n = 57)	16 (27,6 %)
З ХАІТ (n = 19)	2 (10,5 %)

Рівень КЦ значно вищий у чоловіків, ніж у жінок, і корелює з індивідуальними антропометричними характеристиками, а також із розміром ЩЗ. Ці параметри вважають єдиними, які слід враховувати при коливанні вмісту КЦ, а роль інших чинників є незначною чи взагалі відсутня, незважаючи на інформацію про вплив на вміст КЦ аутоімунних захворювань ЩЗ, деяких інших захворювань, лікарських препаратів, куріння, споживання алкоголю (підвищення рівня КЦ за цих обставин не досягає величини, яка спостерігається при медулярному раку) тощо. Для жінок найчастіше приймають як референтний рівень КЦ < 5,0—6,5 пг/мл, для чоловіків

< 8,4—9,4 пг/мл. Щодо змін рівня тиреотропного гормону (ТТГ), то вони майже не впливають на концентрацію КЦ, а отже, роль ТТГ у клінічній діагностиці МК несуттєва [13].

Підвищення рівня КЦ у крові пацієнтів із МК ЩЗ залежить від розміру пухлини та її метастатичного потенціалу. Щодо першого висновку, то отримані нами дані підтверджують його і свідчать про прогресування зростання концентрації гормону в сироватці крові зі збільшенням розміру пухлини. Щодо другого висновку, то ступінь підвищення рівня КЦ за метастатичних МК обговорюють через значну різницю у висновках у різних дослідженнях. Зроблена спроба диференціювати величину КЦ залежно від локалізації метастазів МК. Деякі автори доводять, що рівень КЦ > 20, 50, 200 і 500 пг/мл вказує на метастазування в іпсилатеральних лімфовузлах (центральної і латеральної), контралатеральних центральної, контралатеральної латеральної та лімфовузлах верхнього середостіння відповідно [14]. Є дані, що в разі ураження метастазами латеральних лімфовузлів рівень КЦ вищий, ніж за їх локалізації в центральній зоні лімфовідтоку [6]. На думку деяких авторів, передбачити метастази в бічні шийні лімфатичні вузли можна за базального рівня КЦ > 100 пг/мл для чоловіків і > 23 пг/мл для жінок [3]. Інші автори вважають, що концентрація КЦ > 53 пг/мл асоціюється з низькою ймовірністю метастазів у лімфатичних вузлах ший, а > 500 пг/мл — із високою ймовірністю [9, 10].

За нашими даними, підвищення рівня КЦ у крові хворих за наявності метастазів у центральних чи бічних лімфовузлах ший значне, але не відрізняється, а за широкого метастазування навіть менше, ніж за локалізації метастазів окремо в центральних чи латеральних лімфовузлах. Такий характер змін рівня КЦ за різної локалізації метастазів може свідчити про те, що останні є не єдиним чинником, який впливає на ступінь підвищення концентрації КЦ. Деякі автори заперечують зв'язок між наявністю метастазів у лімфовузлах і ступенем підвищення концентрації КЦ. Базальний рівень КЦ не відрізнявся в крові пацієнтів із метастазами в лімфатичних вузлах чи без них [7, 8].

Аналізуючи результати зв'язку між іншими характеристиками МК і підвищенням рівня КЦ у сироватці крові хворих можна дійти висновку про наявність такої асоціації, причому найбільша концентрація КЦ спостерігається в разі мультифокальних карцином та пухлин з екстратиреоїдною інвазією,

а найменша — у пацієнтів із неінвазивними карциномами. Отже, комбінація різних клініко-онкологічних характеристик МК (зокрема її розміру) впливає на ступінь підвищення рівня КЦ у крові пацієнтів, про що свідчить 50-разова різниця між концентрацією КЦ у хворих з уніфокальними метастазівними та неінвазивними мікрокарциномами та хворих із карциномами більшого розміру за наявності усіх характеристик, що визначають агресивність пухлини.

Після оперативного видалення карциноми рівень КЦ у крові хворих суттєво знижується, найменше (у кількісному відношенні) — у хворих із пухлинами розміром > 40 мм, метастазами в центральні лімфовузла, мультифокальними МК та карциномами з екстратиреоїдною інвазією.

Припускають, що за рівнем КЦ (ступінь і швидкість зниження/нормалізації) після операції можна прогнозувати віддалені ризики біохімічних і структурних рецидивів, що надає корисну прогностичну інформацію в режимі реального часу [15]. За даними літератури, у 27—65 % прооперованих хворих досягти біохімічного одужання не вдається. Підвищений рівень КЦ спостерігають за відсутності клінічних ознак метастазів, рецидиву чи персистенції пухлини [15, 16]. Збереження підвищеного вмісту КЦ у крові свідчить про наявність залишкового захворювання, яке, з огляду на схильність медулярного раку до тривалого торпідного перебігу, потребує тривалого спостереження за хворими і в разі зростання концентрації КЦ — проведення обстеження та відповідного лікування.

У дослідженні нами когорті чверть хворих мали неповну біохімічну ремісію. Найчастіше її спостерігали за наявності метастазів первинної пухлини та МК з екстратиреоїдною інвазією. Варто уваги, що частота неповної біохімічної ремісії не залежить від локалізації метастазів у лімфовузлах ший та є мінімальною за пухлин розміром < 20 мм, відсутності метастазів та неінвазивних МК.

Прогнозують, що концентрація КЦ, а саме співвідношення рівнів КЦ після та до тиреоїдектомії (Calcitonin Ratio (CR)) може бути чутливим і специфічним маркером стратифікації ризику для пацієнтів із неповною біохімічною ремісією [17]. Результати багатофакторного аналізу засвідчили, що CR є незалежним предиктором розвитку рецидивів, а при значенні $CR < 0,15$ виживання хворих навіть із пухлинами категорії T3-T4 є значно кращим порівняно з пацієнтами, в яких значення CR було $\geq 0,15$ [17]. Застосування цих висновків для хворих когорти

показало, що за відсутності віддалених метастазів величина CR у хворих із різними характеристиками МК, навіть якщо в подальшому в них виникали рецидиви (6 хворих), була $< 0,15$, тоді як у хворих із віддаленими метастазами МК, більшість з яких померла, — удвічі перевищувала цей показник. Отже значення CR як предиктора виживання хворих підтверджено, а як предиктора розвитку рецидивів потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

Комбінація різних клініко-онкологічних та морфологічних характеристик МК (розмір, наявність метастазів, особливо віддалених, а також таких характеристик пухлин, як інвазивність та мультифокальність, але не наявність ХАІТ) відповідає за ступінь підвищення рівня КЦ у крові пацієнтів із медулярним раком ЩЗ.

Частота неповної біохімічної ремісії у хворих після оперативного лікування не залежить від локалізації метастазів у лімфовузлах ший та є мінімальною за пухлин розміром < 20 мм та неінвазивних, найчастіше її реєстрували в разі МК з екстратиреоїдною інвазією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Б. Б. Гуда; збір та опрацювання матеріалу, статистична обробка — І. І. Комісаренко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pelizzo MR, Mazza EI, Mian C, Merante Boschini I. Medullary thyroid carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2023 Jul-Dec;23(9):943-57. doi: 10.1080/14737140.2023.2247566. PMID: 37646181.
2. Zhang H, Zhang D, Sui C, Li J, Li C, He Q, Du R, Zhao Y, Fu Y, Zhou L, Wang T, Dionigi G, Liang N, Sun H. Does pretreatment elevated calcitonin level cause the poor prognosis in patients with medullary thyroid cancer? Ann Transl Med. 2022 Jun;10(12):709. doi: 10.21037/atm-22-2737. PMID: 35845523; PMCID: PMC9279776.
3. Niederle MB, Scheuba C, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Niederle B. Early diagnosis of medullary thyroid cancer: Are calcitonin stimulation tests still indicated in the era of highly sensitive calcitonin immunoassays? Thyroid. 2020 Jul;30(7):974-84. doi: 10.1089/thy.2019.0785. PMID: 32056502.
4. Weber T, Poplawski A, Vorländer C, et al. Preoperative calcitonin testing improves the diagnosis of medullary thyroid carcinoma in female and male patients. Eur J Endocrinol. 2022 Jan 6;186(2):223-31. doi: 10.1530/EJE-21-1015. PMID: 34871180.
5. Frisco NA, Gunn AH, Thomas SM, Stang MT, Scheri RP, Kazaure HS. Medullary thyroid cancer with RET V804M mutation: more indolent than expected? Surgery. 2023 Jan;173(1):260-7. doi: 10.1016/j.surg.2022.05.005. PMID: 36150924.

6. Kim J, Park J, Park H, Choi MS, Jang HW, Kim TH, Kim SW, Chung JH. Metastatic Lymph Node Ratio for Predicting Recurrence in Medullary Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 21;13(22):5842. doi: 10.3390/cancers13225842. PMID: 34830996; PMCID: PMC8616059.
7. Giusca SE, Andriescu EC, Caruntu ID, Ciobanu D. Clinicopathological profile of medullary thyroid carcinoma—Could we predict aggressive behavior? *Biomedicines*. 2023 Jan 3;11(1):116. doi: 10.3390/biomedicines11010116. PMID: 36672624; PMCID: PMC9855433.
8. Apaydin T, İmre E, Yavuz D. Determinants of remission in a case series of medullary thyroid carcinoma. *Turk J Med Sci*. 2021 Aug 30;51(4):2050-6. doi: 10.3906/sag-2011-281. PMID: 33984892.
9. Fussey JM, Vaidya B, Kim D, Clark J, Ellard S, Smith JA. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Dec;91(6):697-707. doi: 10.1111/cen.14060. PMID: 31301229.
10. Costante G, Meringolo D. Calcitonin as a biomarker of C cell disease: recent achievements and current challenges. *Endocrine*. 2020 Feb;67(2):273-80. doi: 10.1007/s12020-019-02183-6. PMID: 31925733.
11. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; 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. PMID: 25810047; PMCID: PMC4490627.
12. Corsello A, Ramunno V, Locantore P, Pacini G, Rossi ED, Torino F, Pontecorvi A, De Crea C, Paragliola RM, Raffaelli M, Corsello SM. Medullary Thyroid Cancer with Ectopic Cushing's Syndrome: A Case Report and Systematic Review of Detailed Cases from the Literature. *Thyroid*. 2022 Nov;32(11):1281-1298. doi: 10.1089/thy.2021.0696. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35833793.
13. Trimboli P, Peloni G, Confalonieri D, et al. Determinants of circulating calcitonin value: analysis of thyroid features, demographic data, anthropometric characteristics, comorbidities, medications, and smoking habits in a population with histological full exclusion of medullary thyroid carcinoma. *Front Oncol*. 2024 Jan 29;14:1278816. doi: 10.3389/fonc.2024.1278816. PMID: 38347847; PMCID: PMC10859508.
14. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2655-63. doi: 10.1210/jc.2009-2368. PMID: 20339026.
15. Guo F, Fu G, Li F, Hua Y, Wang Z, Zheng X, Zhao J, Gao M. Time Kinetics and prognosis roles of calcitonin after surgery for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2024 May 6;22(1):121. doi: 10.1186/s12957-024-03397-3. PMID: 38711029; PMCID: PMC11071271.
16. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Daniels GH, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY, Ehya H, Farrar WB, Haddad RI, Kandeel F, Kloos RT, Kopp P, Lamonica DM, Loree TR, Lydiatt WM, McCaffrey J, Olson JA Jr, Parks L, Ridge JA, Shah JP, Sherman SI, Sturgeon C, Waguespack SG, Wang TN, Wirth LJ; National Comprehensive Cancer Network. Medullary carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 May;8(5):512-30. doi: 10.6004/jnccn.2010.0040. PMID: 20495082.
17. Chen L, Sun W, Qian K, et al. High ratio of early postoperative calcitonin to preoperative calcitonin could be a novel indicator of poor prognosis in patients with biochemical incomplete responses in sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2020 Jul;26(7):738-47. doi: 10.4158/EP-2019-0404. PMID: 33471642.

РЕЗЮМЕ

Дані літератури про існування зв'язку між рівнем кальцитоніну (КЦ) і наявністю та локалізацією метастазів медулярної карциноми (МК) щитоподібної залози (ЩЗ) у лімфовузлах шийї суперечливі. Якщо дискусія про діагностичну цінність визначення рівня КЦ сто-сується з'ясування діапазону підвищення його кон-центрації за наявності метастазів різної локалізації, то значенню інших характеристик агресивної поведінки МК приділяють незначну увагу. Проте така інформація може бути корисною для прогнозу виникнення реци-диву чи залишкової метастатичної хвороби.

Мета роботи — визначити можливий зв'язок між агресивними характеристиками МК ЩЗ та рівнем КЦ у сироватці крові хворих з медулярним раком ЩЗ.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз даних 82 хворих із медулярним раком ЩЗ, які були обстежені та прооперовані в період із 2000 до 2024 р. Аналізували рівень КЦ у сироватці крові до та після операції, розміри пухлин, локалізацію метастазів у лімфовузлах шийї, наявність мультифокальності, інва-зивності, асоціації МК із хронічним автоімунним тиреої-дитом, а також кількість хворих, в яких після хірургічно-го лікування діагностували неповну біохімічну ремісію.

Результати. Підтверджено існування кореляції між розміром МК і рівнем КЦ у сироватці крові хворих, сила якої зменшується для залишкового вмісту КЦ після тиреоїдектомії. Підвищення рівня КЦ у крові хворих за наявності метастазів у цен-тральних чи бічних лімфовузлах шийї значне, але не відрізняється, а за широкого метастазування навіть менше, ніж за локалізації метастазів окре-мо в центральних чи латеральних компартментах. Установлено асоціацію між характеристиками МК і підвищенням рівня КЦ у сироватці крові хворих: найбільша концентрація КЦ спостерігається в разі мультифокальних карцином та за пухлин з екстра-тиреоїдною інвазією, а найменша — у пацієнтів з неінвазивними карциномами. Найчастіше непов-ну біохімічну ремісію реєстрували за наявності метастазів та МК з екстратиреоїдною інвазією.

Висновки. Комбінація різних клініко-онкологіч-них та морфологічних характеристик МК відпові-дає за різний ступінь підвищення рівня КЦ у крові

пацієнтів із медулярним раком ЩЗ. Частота неповної біохімічної ремісії у хворих після оперативного лікування не залежить від локалізації метастазів у лімфовузлах шиї та є мінімальною за пухлин розміром < 20 мм та неінвазивних, найчастіше її реєстрували за наявності МК з екстратиреоїдною інвазією.

Ключові слова: медулярна карцинома щитоподібної залози, кальцитонін, метастази, розмір пухлин, інвазія, неповна біохімічна ремісія.

ABSTRACT

Calcitonin level in the blood of patients with medullary thyroid cancer: association with carcinoma characteristics

B. B. Guda, I. I. Komisarenko

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The literature data on the existence of a relationship between the level of calcitonin (CT) and the presence and localization of metastases of medullary thyroid carcinoma (MTC) in the lymph nodes of the neck are ambiguous. While discussions about the diagnostic value of determining the level of CT focus on clarifying the range of its concentration increase 021 in its concentration in the presence of metastases of different localization, the significance of other aggressive characteristics of MTC has received limited attention. However, such information may be useful for the prediction of recurrence or residual metastatic disease.

Objective — to determine the possible relationship between the aggressive characteristics of MTC and the level of CT in the patients' serum with medullary cancer.

Materials and methods. A retrospective analysis of data from 82 patients with MTC who were examined and operated on between 2000 and 2024 was conducted. We analyzed the level of CT in the blood serum

before and after surgery, tumor size, localization of metastases in the lymph nodes of the neck, the presence of multifocality, invasiveness and association of MTC with chronic autoimmune thyroiditis, as well as the number of patients who were diagnosed with incomplete biochemical remission after surgical treatment.

Results. The existence of a clear correlation between the size of the MTC and the level of CT in the serum of patients has been confirmed, which decreases for the residual CT content after thyroidectomy. The increase in the level of CT in the blood of patients with metastases in the central or lateral lymph nodes of the neck is significant, but does not differ from each other, and with extensive metastasis it is even less than with the localization of metastases separately in the central or lateral compartments. An association has been established between the characteristics of MTC and an increase in the level of CT in the blood serum of patients: the highest concentration of CT is observed in the case of multifocal carcinomas and tumors with extrathyroidal invasion, and the lowest in patients with non-invasive carcinomas. Incomplete biochemical remission was most often observed in the presence of metastases and in MTC with extrathyroidal invasion.

Conclusions. The combination of different clinico-oncological and morphological characteristics of MTC is responsible for the varying degrees of elevation of CT levels in the blood of patients with medullary cancer. The frequency of incomplete biochemical remission in patients after surgical treatment does not depend on the localization of metastases in the lymph nodes of the neck and is minimal for tumors up to 20 mm in size and non-invasive; it was most often observed in the case of MTC with extrathyroidal invasion.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, calcitonin, metastases, tumor size, invasion, incomplete biochemical remission.

Дата надходження до редакції 25.09.2024 р.

Дата рецензування 27.11.2024 р.

Дата підписання статті до друку 02.12.2024 р.