

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.355

Клініко-онкологічні характеристики спорадичних медулярних карцином щитоподібної залози у хворих різної статі

Б.Б. Гуда,
І.І. Комісаренко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Спорадична медулярна карцинома щитоподібної залози (МК ЩЗ) є гетерогенним орфанним захворюванням зі змінним та непередбачуваним перебігом, що асоціюється з гетерогенними генетичними порушеннями, зокрема різною роллю низки соматичних мутацій генів *RET*, *RAS*, а також мутованих варіантів інших генів, які є причинами виникнення карцином. Клінічний перебіг МК варіює від надзвичайно «млявої» пухлини, яка може залишатися незмінною роками, до агресивного варіанту, який призводить до високого рівня летальності. Однією з причин таких особливостей розглядають різницю в частоті мутацій генів серед жінок та чоловіків і, отже, вплив статі на агресивність МК. **Мета.** Визначити онкологічні та клінічні характеристики хвороби в пацієнтів різної статі зі спорадичними МК ЩЗ. **Матеріал і методи.** Ретроспективний аналіз клінічних даних 66 хворих на спорадичну МК ЩЗ. Дані про пацієнтів включали вік, стать, розміри пухлин та їх класифікацію за системою TNM, наявність агресивних характеристик, супутнього хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ), обсяг хірургічного втручання, рівень кальцитоніну (КЦ) у сироватці крові до та після операції, кількість рецидивів, повторних операцій, а також поопераційний стан здоров'я (здорові, *prolongatio morbi*, померлі). **Результати.** Пік захворюваності в жінок припадає на вік 51-60 років, у чоловіків на 10 років раніше. У хворих чоловіків порівняно з жінками розмір карцином суттєво збільшений, що підтверджено також більшою часткою чоловіків у когорті, які мали пухлини категорії T3 і T4. У чоловіків МК утричі частіше, ніж у жінок метастазують одночасно в центральні та латеральні лімфовузли шиї (N1ab) та у 18,5 разів частіше віддалено (найчастіше в печінку). Частота мультифокальних спорадичних МК не різниться серед чоловіків та жінок як і частота інвазії МК до капсули пухлини та наявності ХАІТ, тоді як інтра- та екстратиреоїдна інвазія зустрічалася частіше у хворих чоловічої статі. У всіх пацієнтів до операції рівень КЦ у сироватці крові був вищим за верхню межу норми; у чоловіків майже утричі вищим, ніж у жінок. Практично всім пацієнтам незалежно від статі була виконана тотальна тирео-

Оригінальні дослідження

їдектомія одночасно з центральною та латеральною лімфодисекцією, проте в п'ятій частині хворих жінок лімфодисекція була обмежена лише центральним відсіком шії (у чоловіків таку операцію не проводили). У поопераційний період у третини хворих чоловіків відмічали рецидиви, у зв'язку з чим виникала необхідність у проведенні повторних операцій; необхідність їх у жінок була уп'ятеро нижчою. У 14,6% жінок та 27,7% чоловіків при повторних оглядах реєстрували неповну біохімічну ремісію, про що свідчили результати визначення концентрації КЦ у сироватці крові. У жінок поопераційна концентрація КЦ зменшувалася у 21 раз, у чоловіків у 3,7 раза. Водночас нормалізація поопераційної концентрації КЦ залежала від наявності віддалених метастазів чи неповної біохімічної ремісії. Суттєвіше ця залежність проявлялась у хворих чоловіків. Шестеро з 18 хворих чоловіків зі спорадичною МК померли; серед жінок летальність у 4 рази нижча. Середній термін, який пройшов між видаленням карциноми й смертю хворих чоловіків, був на 3 роки меншим, ніж у жінок. Водночас середній вік останніх був на 20 років більшим, ніж у померлих чоловіків. **Висновки.** Агресивніша поведінка МК у чоловіків (ніж у жінок) охоплює більший розмір пухлини, частішу інтра- та екстратиреоїдну інвазію, широкі метастазування в лімфатичні вузли шії, частіше віддалене метастазування, вищий рівень КЦ у сироватці крові, часті післяопераційні рецидиви та вищу летальність. Для хворих жінок, які частіше хворіють на МК, ніж чоловіки, і для яких пік захворюваності припадає на 10 років пізніше, ніж у чоловіків, негативним чинником щодо перебігу хвороби може бути вік понад 60 років.

Ключові слова: спорадична медулярна карцинома щитоподібної залози, характеристики пухлин, кальцитонін, рецидиви, летальність, хворі різної статі.

Спорадична форма МК ЩЗ становить 75-80% усіх випадків МК, який, зважаючи на його рідкість, справедливо вважають орфанним захворюванням, а карциному, що виникає з парафолікулярних клітин ЩЗ, які мають походження від нервового гребінця, – нейроендокринною пухлиною [1]. Через нейроендокринне походження МК пухлинні клітини зберігають здібність до секреції низки біоактивних сполук, серед яких КЦ і раковомембрональний антиген є чутливими онкомаркерами МК; зміну їх концентрації в сироватці крові використовують як для діагностики МК, так і в період поопераційного ведення пацієнтів [2, 3].

З погляду біологічних характеристик спорадична МК ЩЗ є гетерогенним захворюванням зі змінною та непередбачуваною поведінкою, що асоціюється з гетерогенними генетичними порушеннями, які є причинами виникнення карцином. Клінічний перебіг МК варіює від надзвичайно млявої пухлини, яка може залишатися незмінною роками, до агресивного варіанта, за якого спостерігається високий рівень летальності.

Пухлинний патогенез МК, в основному, пов'язаний з активацією протоонкогена *RET* (REarranged-during-Transfection), який кодує трансмембранний білок, що належить до надродини кадгеринів, із функцією рецепторної тирозинкінази [4, 5]. Спадкові МК (20-25%) спричинені патогенними варіантами *RET* зародкової

лінії; вони присутні в усіх клітинах організму, успадковуються за автосомно-домінантним типом і поділяються на сімейну карциному та МК у складі синдрому множинної ендокринної неоплазії 2 типу (MEN2). У спорадичній МК генетичні зміни є соматичними, виникають *de novo* в окремих мутованих С-клітинах ЩЗ, виявляються лише в пухлині пацієнтів із негативним сімейним анамнезом. Спорадичні МК не пов'язані з ендокринними синдромами [2, 6].

Клінічні характеристики спорадичних МК ЩЗ здебільшого досліджені за карцином із мутаціями *RET*, проте навіть для них результати та висновки часто суперечливі. Так, дані про різницю частоти мутацій *RET* серед жінок та чоловіків неоднозначні: за одними, порівняно з чоловіками жінки, які мають МК ЩЗ, частіше є позитивними щодо онкогенних мутацій *RET* [7], тоді як за іншими, порівнюючи пацієнтів із мутацією *RET* M918T із хворими з іншими мутаціями *RET*, а також хворими з *RET/RAS* дикого типу, не було зазначено відмінностей у їх статі [8]. Такі ж різні висновки стосуються і частоти захворюваності на МК у жінок та чоловіків [9, 10], а також агресивності МК у хворих різної статі [11, 12].

Мета роботи – визначити онкологічні та клінічні характеристики хвороби в пацієнтів різної статі зі спорадичними МК ЩЗ.

Матеріал і методи

Для проведення досліджень була сформована когорта пацієнтів зі спорадичним МК ЩЗ, які були обстежені та прооперовані у хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2000-2024 рр. У когорті увійшло 66 хворих, із них 48 жінок у віці 14-74 років і 18 чоловіків у віці 26-83 років. Діагноз спорадичного МК ЩЗ базувався на даних анамнезу: відсутність у родині пацієнта хворих на рак ЩЗ, захворювань надниркових і парацитоподібних залоз та особливостей ознак зовнішнього вигляду, які мають діагностичне значення для спадкової МК. Рівень КЦ у сироватці крові членів родини хворих був у межах норми.

Ретроспективно дані про пацієнтів були отримані з клінічного реєстру хворих та включали вік, стать, розміри пухлин та їх класифікацію за системою TNM (8 редакція), наявність агресивних характеристик (мультифокальність, інвазія), супутнього ХАІТ, обсяг хірургічного втручання, рівень КЦ у сироватці крові до та після операції, кількість рецидивів, повторних операцій, а також поопераційний стан здоров'я (здорові, *prolongatio morbi*, померлі).

Наявність двох і більше пухлинних вогнищ ПК незалежно від локалізації (однобічна чи двобічна) визначали як мультифокальність. За ступенем інвазії на основі результатів патоморфологічних досліджень виділяли окремо капсульну, інтра- чи екстратиреоїдну. ХАІТ був підтверджений результатами патологоанатомічних експертиз про наявність лімфоцитарного тиреоїдиту. Не застосовували новітню класифікацію МК, що рекомендована нещодавно [13], бо необхідна інформація про відповідні характеристики, на яких базується поділ МК (високий/низький ступінь злоякісності), відсутня для більшості хворих, прооперованих у 2000-2020 рр.

Статистичну обробку даних проводили за використання критерію узгодженості розподілів χ^2 Пірсона (P_χ) та незалежного t-тесту (критерій Стьюдента, P_t). Статистичні розрахунки виконані при використанні пакета комп'ютерних програм «Statistica 12 by StatSoft, Inc.». Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

Ретроспективний характер дослідження не потребує узгодження з Комісією з питань біоетики Інституту.

Результати та обговорення

Середній вік хворих жінок і чоловіків на момент діагностики МК суттєво не різнився (48,3 року і 50,4 року відповідно для жінок і чоловіків). Пік захворюваності в жінок припадає на вік 51-60 років, у чоловіків дещо раніше (на 41-50 років) (рис.). Співвідношення між кількістю хворих жінок і чоловіків становило 2,67:1.

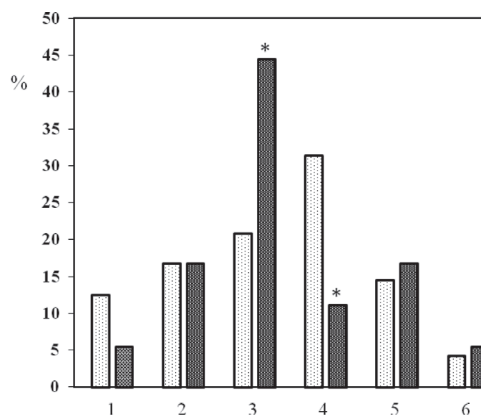


Рисунок. Розподіл хворих різної статі залежно від віку на момент діагностики МК ЩЗ.

Примітка. Світлі стовпчики – жінки, темні – чоловіки; 1 – до 30 років; 2 – 31-40 років; 3 – 41-50 років; 4 – 51-60 років; 5 – 61-70 років; 6 – 71 рік і більше. * – різниця за даними для жінок вірогідна ($P_\chi < 0,05$).

Figure. Distribution of patients of different sexes depending on age at the time of diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland.

Note. Light bars are women, dark bars are men; 1 – up to 30 years; 2 – 31-40 years old; 3 – 41-50 years old; 4 – 51-60 years old; 5 – 61-70 years old; 6 – 71 years and older. * – the difference with the data for women is significant ($P_\chi < 0,05$).

У хворих чоловіків порівняно з жінками розмір карцином суттєво більший ($34,4 \pm 0,98$ мм і $27,8 \pm 0,47$ мм відповідно в чоловіків і в жінок, $p < 0,001$). Це також підтверджено більшою часткою чоловіків у когорті (порівняно з відсотком жінок), які мали пухлини категорії T3 і T4, дещо меншою часткою хворих чоловіків із карциномами категорії T1 і відсутністю таких із пухлинами категорії T2 (табл. 1). Зазначаємо, що як у жінок, так і в чоловіків не реєстрували мікрокарцином.

У чоловіків МК утрічі частіше, ніж у жінок метастазували одночасно в центральні та латеральні лімфовузли ший (N1ab) та у 18,5 раза частіше віддалено. Найчастіше віддалені метастази діагностували в печінці. Натомість у жінок у 2 рази частіше реєстрували неметастазуючі карциноми (див. табл. 1).

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Характеристики спорадичних МК ЩЗ у хворих різної статі, n (%)**Table 1.** Characteristics of sporadic medullary carcinomas of the thyroid gland in patients of different sexes, n (%)

Характеристики пухлин Tumor characteristics	Жінки Women (n=48)	Чоловіки Men (n=18)	P _x
Категорія: Category:			
T1	28 (58,3)	6 (33,3)	0,070
T2	13 (27,1)	0 (0,0)	0,013
T3	6 (12,5)	8 (44,4)	0,004
T4	1 (2,1)	4 (22,2)	0,005
N0	35 (72,9)	7 (38,8)	0,010
N1a	5 (10,4)	3 (16,7)	0,488
N1b	5 (10,4)	3 (16,7)	0,488
N1ab	3 (8,3)	5 (27,8)	0,017
N1a-N1ab	13 (29,1)	11 (61,2)	0,010
M	1 (2,1)	7 (38,9)	0,001
Мультифокальні Multifocal	3 (6,3)	0 (0,0)	0,277
Інвазія: Invasion:			
капсульна capsule	32 (66,7)	15 (83,3)	0,182
інтратиреоїдна intrathyroid	24 (50,0)	14 (77,8)	0,041
екстратиреоїдна extrathyroid	5 (10,4)	8 (44,4)	0,001
ХАІТ Chronic autoimmune thyroiditis	15 (31,3)	2 (11,1)	0,095

Частота мультифокальних спорадичних МК не різнилася серед чоловіків та жінок як і частота інвазії МК до капсули пухлини та наявності ХАІТ, тоді як інвазія пухлинних клітин у тканину ЩЗ та екстратиреоїдна інвазія зустрічалася частіше у хворих чоловічої статі (див. табл. 1). У всіх пацієнтів рівень КЦ у сироватці крові був вищим за верхню межу норми – від помірного підвищення до значного (табл. 2). У чоловіків середній рівень КЦ до операції був майже утричі вищим, ніж у жінок.

Таблиця 2. Концентрація КЦ у сироватці крові хворих різної статі зі спорадичною карциномою ЩЗ до та після видалення пухлини, пг/мл**Table 2.** Concentration of calcitonin in blood serum of patients of different sexes with sporadic carcinoma of the thyroid gland before and after tumor removal, pg/mL

Концентрація КЦ Concentration of calcitonin	Жінки Women (n=48)	Чоловіки Men (n=18)
До операції Before the operation	816,1±28,3	2372,4±214,9*
Після операції After surgery	37,9±4,4**	643,1±62,7*,**

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником у жінок, ** – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником до операції; референтний рівень КЦ у крові здорових осіб становить для чоловіків – не більше 9,4 пг/мл, для жінок – не більше 6,5 пг/мл.

Note. * – $p < 0,001$ compared to the corresponding indicator in women, ** – $p < 0,001$ compared to the corresponding indicator before surgery; the reference level of calcitonin in the blood of healthy individuals is no more than 9.4 pg/ml for men, and no more than 6.5 pg/ml for women.

Практично усім пацієнтам незалежно від статі була виконана тотальна тиреоїдектомія – у 97,9% жінок та 94,4% чоловіків (табл. 3). У п'ятій частині хворих жінок одночасно з тиреоїдектомією виконували лише лімфодисекцію центрального відсіку ший, тоді як у чоловіків таку операцію не проводили. Натомість центральну та латеральну лімфодисекцію виконували в більшості хворих зі спорадичною МК ЩЗ.

У поопераційний період у третини хворих чоловіків відмічали рецидиви, у зв'язку з чим виникала необхідність у проведенні повторних операцій (селективна дисекція ший, видалення метастазів середостіння); необхідність їх у жінок була вп'ятеро нижчою. Двоє хворих чоловіків отримали сеанси променевої терапії на область ший, а двоє приймають (і понині) інгібітори тирозинкіназ – вандетаніб (Капрелса, 7 міс.) чи сунітініб (Сутент, 2,5 роки). Жінки поопераційне лікування не отримували. У 14,6% жінок та 27,7% чоловіків при повторних оглядах реєстрували неповну біохімічну ремісію, про що свідчили результати визначення концентрації КЦ у сироватці крові.

Назагал середній рівень КЦ у сироватці крові після оперативного видалення карциноми та дисекції лімфовузлів ший був суттєво нижчим, ніж до операції: у жінок концентрація КЦ зменшувалася у 21 раз, у чоловіків у 3,7 раза (див.

Таблиця 3. Характер проведеного лікування хворих різної статі зі спорадичними МК ЩЗ, n (%)**Table 3.** The nature of the treatment of patients of different sexes with sporadic medullary carcinomas of the thyroid gland, n (%)

Клінічні показники Clinical indicators	Жінки Women (n=48)	Чоловіки Men (n=18)	P _x
Гемітиреоїдектомія/резекція ЩЗ Hemithyroidectomy/thyroid resection	1 (2,1)	1 (5,6)	0,490
Тотальна тиреоїдектомія Total thyroidectomy	4 (8,3)	2 (11,1)	0,726
Тиреоїдектомія та лімфодисекція * Thyroidectomy and lymphodissection *	9 (18,8)	0 (0,0)	0,048
Тиреоїдектомія та лімфодисекція ** Thyroidectomy and lymphodissection **	34 (70,8)	15 (83,3)	0,301
Рецидиви Relapses	1 (2,1)	6 (33,3)	<0,001
Повторні операції Repeat operations	2 (4,2)	4 (22,2)	0,023
Неповна біохімічна ремісія Incomplete biochemical remission	7 (14,6)	5 (27,7)	0,215
Поопераційне лікування *** Postoperative treatment ***	0 (0,0)	4 (22,2)	<0,001
Летальність Lethality	4 (8,3)	6 (33,3)	0,011

Примітка. * – центральна лімфодисекція, ** – центральна та латеральна лімфодисекція, *** – двоє хворих отримують таргетну терапію (до цього часу), двоє – отримували променеву терапію.

Note. * – central lymphodissection, ** – central and lateral lymphodissection, *** – two patients receive targeted therapy (so far), two – received radiation therapy.

табл. 2). Водночас нормалізація поопераційної концентрації КЦ залежала від наявності віддалених метастазів чи неповної біохімічної ремісії. Суттєвіше ця залежність проявлялась у хворих чоловіків. Так, рівень КЦ у крові хворих чоловіків, які не мали цих чинників у поопераційний період, становив $2,80 \pm 0,35$ пг/мл, тоді як за наявності неповної біохімічної ремісії – $88,3 \pm 12,9$ пг/мл, а в разі віддалених метастазів – $1511,6 \pm 207,1$ пг/мл. Для жінок рівень КЦ у крові хворих, які не мали ускладнень, становив $2,23 \pm 0,35$ пг/мл, за наявності неповної біохімічної ремісії – $41,4 \pm 0,5$ пг/мл.

На жаль, шестеро з 18 хворих чоловіків зі спорадичною МК померли; серед жінок летальність у 4 рази нижча (див. табл. 3). Середній термін, який пройшов між видаленням карциноми й смертю хворих становив для жінок $7,8 \pm 0,4$ року, для чоловіків $5,0 \pm 0,6$ року ($<0,01$).

МК ЩЗ – рідкісний тип нейроендокринного новоутворення, є третьою за поширеністю карциномою ЩЗ після папілярної та фолікулярної [2]. Відсоток хворих із МК серед усіх пацієнтів із тиреоїдними карциномами, які обстежені та проліковані в Інституті за тривалий період (1997-2015 рр.), становила 1% [14].

Відомо, що, назагал, для тиреоїдного раку характерним є чітке переважання хворих жінок, але для МК у більшості робіт зазначена відсутність суттєвих переваг кількості хворих жіночої статі [15, 16]. З іншого боку, у деяких серіях встановлено, що співвідношення між кількістю хворих чоловіків і жінок є на користь останніх – 2,3:1-4:1 [17, 18] чи МК зустрічається частіше в чоловіків, ніж у жінок (0,41:1 чи 0,73:1 [10, 19]). За нашими даними, жінки зі спорадичними МК ЩЗ все ж мають кількісну перевагу над чоловіками (2,67:1); вірогідних змін у співвідношенні кількості жінок і чоловіків залежно від віку пацієнтів не спостерігали.

Спорадичні МК зазвичай виникають після 30 років, пік захворюваності припадає на п'яте-шосте десятиліття життя [20, 21]. Наші результати підтверджують ці висновки, уточнюючи, що пік захворюваності в чоловіків настає на 10 років раніше, ніж у жінок.

При стратифікації за статтю ми з'ясували, що хворі чоловіки мають більші за розміром карциноми, вищі категорії пухлин Т (Т3 і Т4), частішу інтра- та екстратиреоїдну інвазію пухлинних клітин, частіше широке метастазування МК у лімфовузлі ший (N1ab), а також віддалене (переважно в печінку), вищий середній доопераційний базальний рівень КЦ у сироватці крові, ніж у жінок. Подібні дані, а саме вищу в чоловіків концентрацію КЦ, частішу екстратиреоїдну інвазію пухлини та частіші метастази в більшу кількість лімфовузлів ший отримані іншими, які зазначають, що ця різниця не суттєва в пацієнтів із дуже маленькими (≤ 5 мм) пухлинами ЩЗ, але стає очевидною за МК розміром 5-40 мм. Статеві відмінності є найзначнішими для частоти метастазування й меншими для екстратиреоїдної інвазії. У разі великих пухлин (>40 мм) статева різниця зазначених характеристик

Оригінальні дослідження

зникала [18]. У когорті, яка досліджена нами, мікрокарцином не було ні у хворих жінок, ні в чоловіків, а статеві відмінності, навпаки, найзначнішими були для частоти екстратиреоїдної інвазії (4,2 раза) і меншими для метастазування (2,1 раза).

Результати аналізу, який проведений нами, підтверджує також висновок, що чоловіча стать є прогностичним чинником не тільки щодо інтенсивності метастазування в лімфовузлі, але й щодо виникнення рецидиву та/чи смерті [22, 23]. Підтверджують агресивнішу поведінку МК у чоловіків дані, що в групі пацієнтів із МК високого ступеня злоякісності співвідношення жінки : чоловіки було на користь чоловіків (0,57:1), а в групі МК низького ступеня злоякісності, навпаки, частка жінок значно превалювала (5,33:1). При цьому в першій групі відсоток рецидивів у 15 разів перевищував такий у другій, що збігається з нашими результатами. У групі, де більшість була за чоловіками, спостерігали також частішу судинну інвазію й десмоплазію; останню розглядають як маркер метастазування карцином [11]. Вважають, що переважання чоловіків у характеристиках агресивності МК значною мірою зумовлене біологічними чинниками, з'ясування яких потребує подальших досліджень [18]. Водночас згідно з іншими повідомленнями, жінки частіше мають більш прогресуючу стадію захворювання і більш несприятливий клінічний розвиток хвороби, що підтверджувалося частішим виникненням рецидивів [12, 24].

Летальність серед чоловіків із МК ЩЗ у декілька разів вища, ніж серед хворих жінок, при цьому термін, що пройшов між видаленням карциноми й смертю в чоловіків майже на 3 роки був коротшим. Зазначимо, що в п'ятьох із шести померлих чоловіків МК метастазувала віддалено, тоді як це не спостерігали серед померлих жінок. Водночас середній вік останніх був на 20 років більшим (66,5 року), ніж у померлих чоловіків (46,1 року). Про несприятливий клінічний розвиток хвороби саме в жінок, вік яких перевищує 55 років, сповіщали раніше [12, 24].

Окремо необхідно зазначити, що й дотепер у літературі існує думка, що діти та підлітки не хворіють на спорадичну МК ЩЗ [25, 26]. Проте ця усталена теза в останні роки почала піддаватися сумніву. У 2024 році опублікована робота групи дослідників із Галле-Вітенбергського університету ім. Мартина Лютера (Німеччина), в якій наведені результати ретроспективного порівняльного

дослідження лікування пацієнтів із МК ЩЗ впродовж 30-річного періоду. Серед 1252 хворих 107 (8,5%) були у віці до 18 років і лише четверо з них у віці 14-17 років мали спорадичну форму хвороби, що підтверджено результатами генетичних досліджень. Автори зробили висновок, що спорадична МК ЩЗ є винятком у дитинстві (чи взагалі виникає?) та рідкістю в підлітковому віці без залежності від статі. Вона проявляється як захворювання *de novo* і на момент встановлення діагнозу може мати таке ж широке метастазування, як і спадкові карциноми категорії найвищого ризику [27].

Про рідкісну можливість виникнення спорадичної МК у дітей і підлітків свідчать також надсучасні дані про 20 хворих (9 жіночої статі) у віці 10-21 рік, які входили в когорту, що містила пацієнтів, прооперованих впродовж 60 років. Діагноз «спорадична МК» ставили за клінічними характеристиками, концентрація КЦ у крові цих хворих суттєво перевищувала таку порівняно з хворими з MEN2. Переважна більшість хворих мали категорію пухлини T2N1b [28].

У когорті, що досліджена нами, є дві пацієнтки у віці 14 років. В одному випадку МК кваліфікована як пухлина категорії T2N0M0, у другому – T2N1bM0. Обидві пухлини без екстратиреоїдної інвазії, із високим доопераційним рівнем КЦ у сироватці крові; у другому випадку МК мультифокальна. Після операції в обох пацієнток зареєстровано біохімічне виліковування, без рецидивів. Схоже, що наше повідомлення також сповіщає про рідкісні випадки виникнення спорадичної МК ЩЗ у підлітків.

Висновки

1. Результати ретроспективного дослідження характеристик спорадичної МК ЩЗ у пацієнтів різної статі свідчать, що МК у чоловіків є суттєво агресивнішими, ніж у жінок. Агресивна поведінка МК у хворих чоловічої статі охоплює більший розмір пухлини, частішу інтра- та екстратиреоїдну інвазію, широке метастазування в лімфатичні вузли шиї, віддалені метастази, вищий рівень КЦ у сироватці крові, часті післяопераційні рецидиви й вищу летальність.

2. Для хворих жінок, які частіше хворіють на МК, ніж чоловіки, і для яких пік захворюваності припадає на 10 років пізніше, ніж у чоловіків, негативним чинником щодо перебігу хвороби може бути вік понад 60 років.

Список використаної літератури

- Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):115-54. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. 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.
- Corsello A, Ramunno V, Locantore P, Pacini G, Rossi ED, Torino F, et al. 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):1281-98. doi: 10.1089/thy.2021.0696.
- Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, 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;20:324-36. doi: 10.1016/j.isci.2019.09.030.
- Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: an update on the prevalence of germline RET mutations. *Genes (Basel).* 2019 Sep 10;10(9):698. doi: 10.3390/genes10090698.
- Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, Raderer M. How I treat medullary thyroid cancer. *ESMO Open.* 2021 Jun;6(3):100183. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100183.
- Prabhash K, Saldanha E, Patil V, Bal M, Reddy P S, Sanjeev A, et al. *RET* alterations differentiate molecular profile of medullary thyroid cancer. *JCO Precis Oncol.* 2024 May;8:e2300622. doi: 10.1200/PO.23.00622.
- Shirali AS, Hu MI, Chiang YJ, Graham PH, Fisher SB, Sosa JA, et al. Next-generation sequencing in sporadic medullary thyroid cancer patients: mutation profile and disease aggressiveness. *J Endocr Soc.* 2024 Apr 24;8(6):bvae048. doi: 10.1210/jendso/bvae048.
- Carvalho T, Ferreira MM, Madeira J, Lopes S, Saraiva J, Oliveira P, et al. Medullary thyroid carcinoma – a 22-year case series from a tertiary hospital center [abstract]. In: *Endocrine Abstracts.* 2024;99. Abstracts of the 26th European Congress of Endocrinology; 2024 May 11-14; Stockholm, Sweden. Bristol (UK): Bioscientifica; 2024. p. doi: 10.1530/endoabs.99.EP795.
- Caillé S, Debreuve-Theresette A, Vitellius G, Deguelte S, La Manna L, Zalzali M. Medullary thyroid cancer: epidemiology and characteristics according to data from the Marne-Ardenne Register 1975-2018. *J Endocr Soc.* 2024 May 13;8(6):bvae084. doi: 10.1210/jendso/bvae084.
- Ruz-Caracuel I, Caniego-Casas T, Alonso-Gordoa T, Carretero-Barrio I, Ariño-Palao C, Santón A, et al. Transcriptomic differences in medullary thyroid carcinoma according to grade. *Endocr Pathol.* 2024 Sep;35(3):207-18. doi: 10.1007/s12022-024-09817-0.
- 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.
- Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International medullary thyroid carcinoma grading system: a validated grading system for medullary thyroid carcinoma. 2022 Jan 1;40(1):96-104. doi: 10.1200/JCO.21.01329.
- Тронько МД, Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Терехова ГМ, Пушкар'єв В.В. Рак щитоподібної залози: етіопатогенез, діагностика та лікування: монографія. Біла Церква: Час Змін Інформ, 2023. 776 с. (Tronko MD, Guda BB, Pushkarev VM, Kovzun OI, Terekhova GM, Pushkarev VV. Thyroid cancer: etiopathogenesis, diagnosis and treatment: monograph. Bila Tserkva: Chas Zmin Inform, 2023. 776 p. Ukrainian).
- Zhang H, Zhang D, Sui C, Li J, Li C, He Q, et al. 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.
- de Oliveira DHA, Huning LP, Belim MC, Rodrigues PF, Nagai HM, Graf H. Is there a place for measuring serum calcitonin prior to thyroidectomy in patients with a non-diagnostic thyroid nodule biopsy? *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 1;65(1):40-8. doi: 10.20945/2359-399700000320.
- Broecker-Preuss M, Simon D, Fries M, Kornely E, Weber M, Vardarli I, et al. Update on calcitonin screening for medullary thyroid carcinoma and the results of a retrospective analysis of 12,984 patients with thyroid nodules. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 17;15(8):2333. doi: 10.3390/cancers15082333.
- Machens A, Bensch C, Wickenhauser C, Dralle H, Lorenz K. Comparing nodal with primary tumor desmoplasia uncovers metastatic patterns in multiple endocrine neoplasia 2B. *Eur J Endocrinol.* 2024 Jan 3;190(1):K21-25. doi: 10.1093/ejendo/lvad177.
- Li P, Ding Y, Liu M, Wang W, Li X. Sex disparities in thyroid cancer: a SEER population study. *Gland Surg.* 2021 Dec;10(12):3200-10. doi: 10.21037/gs-21-545.
- Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the diagnosis and management of medullary thyroid cancer: what has changed in recent years? *Cancers (Basel).* 2022 Jul 27;14(15):3643. doi: 10.3390/cancers14153643.
- Fugazzola L. Medullary thyroid cancer – an update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jan;37(1):101655. doi: 10.1016/j.beem.2022.101655.
- Zhou TH, Zhao LQ, Zhang Y, Wu F, Lu KN, Mao LL, et al. The prediction of metastases of lateral cervical lymph node in medullary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 17;12:741289. doi: 10.3389/fendo.2021.741289.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Fukushima M, Miya A. Static prognostic factors and appropriate surgical designs for patients with medullary thyroid carcinoma: the second report from a single-institution study in Japan. *World J Surg.* 2018 Dec;42(12):3954-66. doi: 10.1007/s00268-018-4738-z.
- Gogna S, Goldberg M, Samson D, Gachabayov M, Felsenreich DM, Azim A, Dong XDE. Medullary thyroid cancer in patients older than 45-epidemiologic trends and predictors of survival. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 26;12(11):3124. doi: 10.3390/cancers12113124.
- Elisei R, Matrone A, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Bottici V, et al. Fifty years after the first description, MEN 2B syndrome diagnosis is still late: descriptions of two recent cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2520-6. doi: 10.1210/je.2018-02102.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehner HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1517-25. doi: 10.1056/NEJMoa012915.
- Machens A, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Oncological features of sporadic vs. hereditary pediatric medullary thyroid cancer. *Endocrine.* 2024 Sep;85(3):1091-5. doi: 10.1007/s12020-024-03959-1.
- Hensley SG, Hu MI, Bassett RL, Ying AK, Zafereo ME, Perrier ND, et al. Pediatric medullary thyroid carcinoma: clinical presentations and long-term outcomes in 144 patients over 6 decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Aug 13;109(9):2256-68. doi: 10.1210/clinem/dgae133.

Список скорочень

- КЦ** – кальцитонін
МК – медулярна карцинома
ХАІТ – хронічний автоімунний тиреоїдит
ЩЗ – щитоподібна залоза

Clinical and oncological characteristics of sporadic medullary thyroid carcinoma in patients of different sexes

B.B. Guda, I.I. Komisarenko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Sporadic medullary thyroid carcinoma (MTC) is a heterogeneous orphan disease with a variable and unpredictable course associated with heterogeneous genetic disorders, in

Оригінальні дослідження

particular the different role of somatic mutations of the *RET*, *RAS* genes, as well as mutated variants of other genes, which are the causes of carcinomas. The clinical course of MTC varies from an extremely indolent tumor, which can remain unchanged for years, to an aggressive variant with a high mortality rate. One of the reasons for such features is considered to be the difference in the frequency of gene mutations among women and men and, therefore, the influence of gender on the aggressiveness of MTC. **The aim** is to determine the oncological and clinical characteristics of the disease in patients of different sexes with sporadic thyroid cancer. **Material and methods.** Clinical data of 66 patients with sporadic MTC were analyzed retrospectively. Patient data included age, sex, tumor size and TNM classification, presence of aggressive characteristics, concomitant chronic autoimmune thyroiditis (CAIT), extent of surgical intervention, preoperative and postoperative serum calcitonin (Ctn) levels, number of relapses, repeated operations, and as well as postoperative health status (healthy, prolongatio morbi, deceased). **Results.** The peak incidence in women occurs at the age of 51-60 years, in men – 10 years earlier. In male patients, the size of carcinomas is significantly larger than in females, which is also confirmed by a higher proportion of men in the cohort who had tumors of the T3 and T4 categories. In men, MCs metastasize simultaneously to the central and lateral lymph nodes of the neck (N1ab) three times more often than in women and are removed 18.5 times more often (most often to the liver). The frequency of multifocal sporadic MCs does not differ among men and women, as well as the frequency of MC invasion into the tumor capsule and the presence of CAIT, whereas intra- and extrathyroidal invasion was more common in male patients. In all patients the preoperative serum Ctn level was above the upper limit of normal; in men it was almost three times higher than in women. Almost all patients, regardless of gender, underwent total thyroidectomy simultaneously with central and lateral lymph node dissection, however, in in one fifth of female patients, lymph node dissection was limited to the central neck compartment only (in men, such an operation was not performed). In the postoperative period, relapses were noted in one third of male patients, which necessitated repeated operations; the need for them in women was five times lower. Incomplete biochemical remission was recorded in 14.6% of women and 27.7% of men during follow-up examinations, as evidenced by the results of determining the Ctn concentration in the blood serum. In women, the postoperative concentration of Ctn decreased by 21 times, in men by 3.7 times. At the same time, normalization of the postoperative concentration of Ctn depended on the presence of distant metastases or incomplete biochemical remission. This dependence was manifested more significantly in male patients. Six out of 18 male patients with sporadic medullary carcinoma died; among women, the mortality rate is 4 times lower. The average time between carcinoma removal and death of male patients

was 3 years less than that of female patients. At the same time, the average age of the latter was 20 years older than that of the deceased male patients. **Conclusions.** The more aggressive behavior of MTC in men (than in women) includes larger tumor size, more frequent intra- and extrathyroidal invasion, extensive neck lymph node metastasis, more frequent distant metastasis, higher serum Ctn levels, frequent postoperative recurrences, and higher mortality. For female patients, who suffer from MTC more often than men, and for whom the peak incidence occurs 10 years later than in men, a negative factor in the course of the disease may be age over 60 years.

Keywords: sporadic medullary thyroid carcinoma, characteristics of tumors, calcitonin, relapses, mortality, patients of different sexes.

Для цитування: Гуда ББ, Комісаренко ІІ. Клініко-онкологічні характеристики спорадичних медулярних карцином щитоподібної залози у хворих різної статі. Ендокринологія. 2024;29(4):355-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.355.

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури, написання статті; Комісаренко І.І. – збір та аналіз даних літератури, підготовка й оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 11.11.2024 р.; перероблена 20.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Guda BB, Komisarenko II. Clinical and oncological characteristics of sporadic medullary thyroid carcinoma in patients of different sexes. Endokrynologia. 2024;29(4):355-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.355.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Guda Bogdan Bogdanovich, Dr Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Komisarenko I.I., Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis, article writing; Komisarenko I.I. – collection and analysis of literature data, preparation and design of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received November 11, 2024; revised November 20, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.