

Факторы клинического прогноза медуллярного рака щитовидной железы

П.О. Румянцев¹, А.А. Ильин², У.В. Румянцева², Д.О. Газизова¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва;

²ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск

Контакты: Павел Олегович Румянцев rumyantsev.pavel@endocrincentr.ru

В работе анализируются отдаленные результаты хирургического лечения 125 больных медуллярным раком щитовидной железы в возрасте от 7 до 76 лет. Анализ 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) обнаружил отрицательное влияние фактора наличия метастазов в лимфатические узлы на моменты выявления заболевания (HR 2,96; $p = 0,005$), а также размера первичной опухоли (HR 1,03; $p = 0,012$). Наличие собственной капсулы опухоли, напротив, являлось благоприятным фактором прогноза БРВ (HR 0,33; $p = 0,012$). При выборе объема хирургического вмешательства у операбельных больных необходимо предельно точно оценивать обширность регионарной метастатической диссеминации, а также учитывать фактор инкапсулированности опухоли.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, лимфодиссекция, безрецидивная выживаемость

Clinical prognostic factors in medullary thyroid carcinoma

P.O. Rumyantsev¹, A.A. Ilyin², U.V. Rumyantseva², D.O. Gazizova¹

¹Endocrinology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow;

²Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk

The paper analyzes the long-term results of surgical treatment in 125 patients aged 7 to 76 years with medullary thyroid carcinoma. Analysis of ten-year relapse-free survival (RFS) revealed the negative impact of lymph node metastases at disease detection (HR 2.96; $p = 0.005$) and that of primary tumor size (HR 1.03; $p = 0.012$). On the contrary, the intrinsic tumor capsule is a favorable prognostic factor for RFS (HR 0.33; $p = 0.012$). When choosing the scope of surgical intervention in inoperable patients, it is necessary to estimate the extent of regional metastatic dissemination and to consider the encapsulated pattern of a tumor.

Key words: medullary thyroid carcinoma, thyroidectomy, lymph node dissection, relapse-free survival

Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет 3–10% всех случаев злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) [1]. В 75% случаев МРЩЖ представлен спорадическими случаями заболевания, спонтанную природу которых необходимо подтверждать молекулярно-биологическим анализом крови в целях исключения герминальной (наследуемой) онкомутации в гене *RET* [2]. В остальных 25% случаев развитие медуллярной карциномы ЩЖ генетически обусловлено и детерминируется активирующей точковой миссенс-мутацией в протоонкогене *RET*, кодирующей тирозинкиназный рецептор [3]. Тип наследования наследственного МРЩЖ — аутосомно-доминантный. Локализации мутаций в протоонкогене *RET* могут быть различными, сколь различными могут быть и клинические варианты заболевания [4]. Выделяют 3 клинических варианта наследственного (семейного) МРЩЖ:

1) семейный МРЩЖ (без неоплазий иных эндокринных органов), составляющий $\approx 35\%$ случаев;

2) синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2а типа (синдром Сиппла) $\approx 65\%$ случаев;

3) синдром МЭН 2б типа (синдром Горлина) $\approx 5\%$ случаев [5].

Клиническое течение МРЩЖ отличается агрессивностью, что выражается в высоких показателях внутри-железистой, регионарной и отдаленной диссеминации опухоли, склонности заболевания к рецидиву и прогрессированию [1, 6]. По мнению разных авторов, на прогноз клинического течения МРЩЖ в различной степени могут оказывать влияние такие факторы, как пол и возраст пациента, размер и экстратиреоидное распространение первичной опухоли, ее мультифокальность, регионарные метастазы и др. [1, 2, 7–11]. Комплексный анализ прогностических факторов позволяет оптимизировать диагностическую и лечебную тактику, подобрать оптимальный режим диспансерного наблюдения.

К сожалению, МРЩЖ слабочувствителен к дистанционной лучевой и химиотерапии, а радиоiodтерапия неэффективна ввиду отсутствия способности С-клеток накапливать йод. В последние годы клинические исследования эффективности широкого спектра мультикиназных ингибиторов у больных неоперабельным прогрессирующим МРЩЖ продемонстрировали

обнадёживающие результаты при лечении вандетанибом и кабозантинибом. Преимуществами этих таргетных препаратов является их пероральная форма; они обладают умеренной токсичностью, при этом 70 % больных отвечали стабилизацией и частичной регрессией опухоли. Вандетаниб уже одобрен в США и Европе как препарат выбора при лечении больных нерезектабельным МРЩЖ.

Материалы и методы

В нашем аналитическом исследовании изучаемую группу составили 125 больных МРЩЖ. Возраст больных варьировал от 7 до 76 лет, средний возраст составил $42,8 \pm 15,4$ года. Мужчин — 37, женщин — 88, соотношение М:Ж — 1:2,3. Период наблюдения варьировал от полугода до 24 лет и в среднем составил $9,7 (\pm 4,6)$ года. Клиническое стадирование опухолей производилось согласно международной классификации pTNM (UICC/AJCC, 6-я ред., 2002 г.) [12]. Всем больным при поступлении проводился физикальный осмотр с пальпацией ЩЖ и зон регионарного лимфоттока. Помимо общеклинических анализов (крови, мочи, электрокардиограмма и пр.), обследование включало ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи и органов брюшной полости (в частности надпочечников); тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) опухоли ЩЖ и регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (при подозрении на метастатическое поражение) с последующим цитологическим исследованием аспирата; определение в сыворотке периферической крови содержания кальцитонина и раково-эмбрионального антигена; рентгенологическое исследование легких; эндоскопические и радиоизотопные исследования (по показаниям). Для исключения/подтверждения на-

следственной этиологии у всех больных выполнен анализ на наличие герминальной мутации в протоонкогене *RET*. Всем больным изучаемой группы выполнено хирургическое лечение, диагноз подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Хирургическое вмешательство выполнялось под общим эндотрахеальным наркозом. Уровни ЛУ классифицировались согласно анатомо-хирургической классификации 2002 г. [13]. В блок удаляемых тканей при выполнении центральной шейной лимфодиссекции (ЛД) включалась жировая клетчатка с ЛУ преларингальной зоны (ЛУ Дельфиана), пре- и паратрахеальной зон с обеих сторон. При удалении ЩЖ и регионарных ЛУ принимались меры к обеспечению сохранности парашитовидных желез и ветвей двигательных нервов.

В послеоперационном периоде в целях ранней диагностики рецидива/прогрессирования опухоли центральная роль отводилась мониторингу уровня кальцитонина и раково-эмбрионального антигена в крови, а также УЗИ шеи с прицельной ТАБ и последующим цитологическим исследованием. При наличии показаний дополнительно выполнялись рентгенологические и радиоизотопные исследования. Для выявления сопутствующих эндокринных неоплазий (опухоли надпочечников, парашитовидных желез) у больных наследственным МРЩЖ выполнялись: УЗИ и компьютерная томография надпочечников, сканирование шеи с $Tc-99m-MIBI$, анализ уровня паратгормона, кальция и фосфора в сыворотке крови, а также уровня ванилил-миндальной кислоты, метанефринов и норметанефринов в моче.

С целью оценки степени влияния различных факторов на безрецидивную выживаемость (БРВ) больных МРЩЖ анализировались различные переменные (табл. 1).

Таблица 1. Переменные (факторы) влияния на БРВ 125 больных МРЩЖ

Переменные (факторы) влияния	Характеристика переменных	
	Тип переменной	Значения переменной
1. Возраст пациента	Непрерывная	< 18 лет / ≥ 18 лет
2. Мужской пол	Бинарная	Муж/Жен
3. Размер опухоли	Бинарная	> 1 см / ≤ 1 см
4. Экстратиреоидная инвазия	Бинарная	Да/Нет
5. Наличие капсулы опухоли	Бинарная	Да/Нет
6. Мультифокальность опухоли	Бинарная	Да/Нет
7. Инвазия опухоли в сосуды (ангиоинвазия)	Бинарная	Да/Нет
8. Наличие метастазов в регионарные ЛУ (стадия N1)	Бинарная	Да/Нет
Переменная результата (события): БРВ	Время до события	0,5–22 лет (цензурируемая)

Описательный анализ данных проводился с помощью программного пакета GraphPad (версия 3). Одномерный статистический анализ выполнялся с помощью таблиц сопряжения с использованием теста ранговой корреляции Спирмана и точного теста Фишера (Fisher's exact test), с вычислением отношения шансов *OR* (англ. *Odds ratio*). Все статистические расчеты проводились с оценкой границ 95 % доверительных интервалов. Многомерный анализ влияния факторов на БРВ производился с помощью регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Различие признавалось достоверным при условии $p < 0,05$ и невключения значения 1,0 в диапазон 95 % доверительных интервалов соотношения рисков *HR* (англ. *Hazard ratio*). Для статистических расчетов использовалась программа SPSS, версия 17 (SPSSInc., Chicago, IL, USA).

Результаты и обсуждение

У 93 (74,4 %) пациентов при молекулярно-биологическом исследовании крови герминальных (наследуемых) мутаций в протоонкогене *RET* не обнаружено, что подтверждало у них спорадическую природу опухоли. В крови 32 (25,6 %) больных выявлены герминальные мутации в протоонкогене *RET*. Из них в 20 из 32 наблюдений (62,5 %) МРЩЖ сочетался с неоплазией эндокринных желез в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (синдрома Сиппла и синдрома Гарднера). Подобное частотное распределение клинических вариантов наследственного МРЩЖ соответствует данным зарубежных авторов [5]. Средний возраст больных наследственным МРЩЖ был существенно ниже, чем больных спонтанным МРЩЖ (30,1 и 46,3 года соответственно; $p < 0,001$).

Таблица 2. Демографические и клиничко-морфологические характеристики

Параметры	Всего (n) 125 пациентов	Параметры	Всего (n) 125 пациентов
Демографические характеристики		Характеристики опухоли	
Возраст на момент диагноза (лет) $\pm$ СО	42,8 $\pm$ 15,4	Стадия III	23 (18,4 %)
Пол, соотношение по полу М:Ж	1:2,4	Стадия IV	43 (34,4 %)
Мужской пол	88 (70,4 %)	Ангиоинвазия	5 (4,0 %)
Женский пол	37 (29,5 %)	Мультифокальность опухоли	56 (44,8 %)
Период наблюдения (лет) $\pm$ СО	9,7 $\pm$ 4,6	Билатеральные фокусы опухоли	26 (20,8 %)
Характеристики опухоли		Экстратиреоидное распространение	12 (9,6 %)
Стадия pTNM (UICC/AJCC, 2002 г.)		Состояние собственной капсулы опухоли	
pT1 (опухоль ЩЖ $\leq$ 2 см)	71 (56,8 %)	Опухоль полностью инкапсулирована	10 (8,0 %)
pT2 (опухоль > 2 и ≤ 4 см)	21 (16,8 %)	Имеется на большем протяжении	16 (12,8 %)
pT3 (> 4 см или выход за пределы капсулы ЩЖ без обширной инвазии)	26 (20,8 %)	Окружает частично	13 (10,4 %)
pT4 (обширная экстратиреоидная инвазия)	7 (5,6 %)	Полностью отсутствует	86 (68,8 %)
Стадия N1	58 (46,4 %)	Характеристика хирургического лечения	
N1a (уровень VI)	11 (8,8 %)	Объем резекции ЩЖ	
N1b (уровни II–V)	47 (37,6 %)	Тотальная тиреоидэктомия	79 (63,2 %)
M1	11 (8,8 %)	Субтотальная тиреоидэктомия	16 (12,8 %)
Размер опухоли (см) $\pm$ СО	2,1 $\pm$ 1,3	Гемитиреоидэктомия или истмусэктомия	24 (19,2 %)
Размер опухоли ≤ 1 см	34 (27,2 %)	Частичная резекция ЩЖ	6 (4,8 %)
Размер опухоли > 1 и ≤ 2 см	49 (39,2 %)	ЛД шеи	73 (58,4 %)
Размер опухоли > 2 см	42 (33,6 %)	Центральная ЛД (уровень VI)	32 (25,6 %)
Стадия I	50 (40,0 %)	Центральная + латеральная ЛД (уровни VI + II–V)	26 (20,8 %)
Стадия II	9 (7,2 %)	Латеральная ЛД (уровни II–V)	15 (12,0 %)

В табл. 2 представлены демографические и клико-морфологические характеристики 125 больных изучаемой группы.

Средний размер опухоли составил $2,1 \pm 1,3$ см. Мультифокальность опухолевых очагов в ЩЖ отмечена у 56 (44,8 %) пациентов. У больных наследственным МРЩЖ мультифокальность выявлялась гораздо чаще — в 87,5 % случаев, причем во всех случаях с поражением обеих долей ЩЖ. Выход первичной опухоли за пределы капсулы ЩЖ и с прорастанием в окружающие ткани обнаружен в 12 (9,6 %) наблюдениях. Наличие регионарных метастазов выявлено у 58 (46,4 %) пациентов. В 39 (31,2 %) случаях первичная опухоль ЩЖ при гистологическом исследовании была окружена собственной капсулой — от полной инкапсуляции до фрагментов капсулы на периферии опухоли.

Обращает на себя внимание то, что более чем в половине случаев (52,8 %) МРЩЖ диагностирован на III или IV стадии опухоли, что свидетельствует о позднем выявлении заболевания и, одновременно, о его высокой агрессивности. У 79 (63,2 %) пациентов на этапе хирургического лечения выполнено полное удаление ЩЖ — тиреоидэктомия (ТЭ). Одномоментное удаление центральной клетчатки шеи выполнено у 58 (46,4 %) больных, удаление боковой клетчатки шеи — у 41 (32,8 %).

В процессе динамического наблюдения за пациентами изучаемой группы рецидив выявлен у 67 (53,6 %) больных. Местный рецидив в резидуальной ткани ЩЖ выявлен у 14 (24,2 %) из 46 больных, у которых не была выполнена ТЭ. Наиболее частой причиной рецидива являлись метастазы в регионарные ЛУ, которые обнаружены у 61 (91 %) из 67 больных с рецидивом. В боль-

Таблица 3. Результаты одномерного анализа влияния демографических и клико-морфологических факторов на рецидив опухоли

Факторы	Значение <i>p</i>	Отношение шансов (OR)	Границы 95 % ДИ
1. Пол (М/Ж)	0,561	1,34	0,62–2,89
2. Возраст (< 18 лет/≥ 18 лет)	0,305	0,42	0,10–1,77
3. Размер опухоли (> 1 см/≤ 1 см)	0,001	4,60	1,93–10,99
4. Экстратиреоидная инвазия (Да/Нет)	0,033	5,09	1,07–24,26
5. Наличие собственной капсулы опухоли (Да/Нет)	< 0,0001	0,16	0,07–0,37
6. Мультифокальность опухоли (Да/Нет)	0,049	2,09	1,01–4,32
7. Ангиоинвазия (Да/Нет)	0,667	0,67	0,09–3,62
8. Метастазы в ЛУ (Да/Нет)	< 0,0001	7,40	3,33–16,43

Таблица 4. Результаты многомерного анализа БРВ (по Коксу)

Факторы	Значение <i>p</i>	Отношение рисков (HR)	Границы 95 % ДИ	
			Нижняя	Верхняя
1. Возраст на момент диагноза (лет)	0,655	1,005	0,984	1,027
2. Пол (М/Ж)	0,108	0,564	0,280	1,134
3. Размер опухоли (см)	0,012	1,029	1,006	1,052
4. Экстратиреоидная инвазия (Да/Нет)	0,904	0,941	0,347	2,547
5. Наличие капсулы опухоли (Да/Нет)	0,012	0,334	0,143	0,782
6. Сосудистая инвазия (Да/Нет)	0,823	0,828	0,158	4,331
7. Мультифокальность (Да/Нет)	0,701	0,877	0,450	1,711
8. Регионарные метастазы, N1 (Да/Нет)	0,005	2,955	1,379	6,332

шинстве случаев, по всей видимости, это являлось следствием изначальной недооценки регионарной распространенности опухоли и, как следствие, выбора неадекватного объема операции. У 11 (8,8 %) больных в процессе динамического наблюдения обнаружены отдаленные метастазы, чаще поражавшие легкие.

Результаты одномерного статистического анализа влияния различных факторов на риск развития рецидива опухоли в течение 10-летнего периода наблюдения представлены в табл. 3.

В целях оценки независимого влияния вышеозначенных факторов на БРВ больных МРЩЖ нами был проведен многомерный анализ методом модели пропорциональных интенсивностей Кокса, результаты которого представлены в табл. 4.

Существенное неблагоприятное влияние на прогноз БРВ больных МРЩЖ оказывало наличие метастазов в ЛУ (HR 2,96; $p = 0,005$), а также размер первичной опухоли (HR 1,03; $p = 0,012$). Благоприятным фактором являлось наличие собственной капсулы опухоли (HR 0,33; $p = 0,012$). На практике степень инкасулированности карциномы можно оценить еще до операции при ультразвуковом исследовании ЩЖ, на разрезе опухоли во время операции, и, наконец, при срочном гистологическом исследовании Р. Miccoli et al. (2007) также обнаружили выраженное ($p = 0,005$) благоприятное влияние наличия собственной капсулы опухоли на прогноз выживаемости больных МРЩЖ [14]. Высокая частота мультифокальности МРЩЖ (44,8 %), а также часто возникающий (24,2 %) локальный рецидив опухоли в резидуальной тиреоидной ткани убедили нас в необходимости выполнения ТЭ как наиболее адекватного объема операции на первичном очаге.

В нашем исследовании регионарный рецидив являлся наиболее частой (91 %) причиной рецидива опухоли, поэтому изначально верный выбор радикального объема ЛД у больных МРЩЖ является наиболее актуальной задачей. Наш личный опыт показывает, что минимальным объемом ЛД при МРЩЖ должно являться удаление ЛУ первой линии регионарного метастазирования в объеме центральной ЛД (уровень VI) шеи. На наш взгляд, этим можно ограничиться при отсутствии подозрения на метастатическое поражение ЛУ других уровней (II–V, VII), особенно при наличии собственной капсулы первичной опухоли ЩЖ.

Анализ 10-летней выживаемости 1252 больных МРЩЖ позволил S. Roman et al. (2006) сделать вывод о том, что возраст больных старше 40 лет и стадия опухоли имеют наиболее сильное неблагоприятное влияние на выживаемость. При этом наличие регионарных метастазов на момент выявления заболевания повышало риск летального исхода в 2,69 раза [15].

В группе больных МРЩЖ молодого возраста (430 больных в возрасте до 21 года) также обнаружено негативное влияние фактора метастатического поражения

ЛУ, при этом выполнение ТЭ и регионарной ЛД достоверно улучшали показатели общей выживаемости больных [16].

Многие отечественные авторы считают при МРЩЖ обоснованной агрессивную хирургическую тактику. В.Ж. Бржезовский и В.Л. Любаев (2007) считают оправданной выполнение центральной ЛД у больных МРЩЖ, при этом показаниями к ТЭ считают размер опухоли более 4 см, распространение опухоли на перешеек ЩЖ, прорастание капсулы железы, подозрение на мультифокальность опухоли, наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии [17].

Е.Ю. Демидчик и др. (2008) на основании анализа результатов лечения и длительного наблюдения 280 больных МРЩЖ сделали вывод, что в качестве минимального объема операции необходимо планировать ТЭ, которую необходимо дополнять удалением центральных (VI уровень), медиастинальных (VII уровень) и латеральных ЛУ шеи (II–IV уровни) [18].

Необходимо отметить, что при наследственном МРЩЖ зарубежными авторами в качестве объема оперативного вмешательства рассматривается как минимум ТЭ с центральной ЛД [19]. При спорадической медулярной карциноме любого размера многие исследователи в качестве минимального объема операции также рекомендуют ТЭ с центральной ЛД [20–22].

При этом нельзя не принимать во внимание то, что чрезмерно агрессивная тактика хирургического лечения увеличивает риск инвалидизирующих осложнений, частота и тяжесть которых резко повышается, если больной оперируется не в специализированном медицинском учреждении, а также при выполнении повторных операций.

Заключение

При анализе 10-летней БРВ больных МРЩЖ обнаружено отрицательное влияние фактора наличия метастазов в ЛУ на момент выявления заболевания (HR 2,96; $p = 0,005$), а также размера первичной опухоли (HR 1,03; $p = 0,012$). Наличие собственной капсулы опухоли, напротив, являлось благоприятным фактором прогноза БРВ (HR 0,33; $p = 0,012$). При выборе объема хирургического вмешательства у операбельных больных МРЩЖ необходимо предельно точно оценивать обширность регионарной метастатической диссеминации, а также учитывать состояние собственной капсулы первичной опухоли. Минимальным объемом операции у больных МРЩЖ должна рассматриваться ТЭ, дополненная во всех случаях центральной ЛД (VI уровень ЛУ шеи). В целях определения показаний к выполнению более обширных ЛД: удаление латеральной (II–V уровни) и/или передне-верхней медиастинальной (VII уровень) клетчатки, — необходимы дальнейшие целенаправленные клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E. et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88(5):1139–48.
2. Leboulleux S., Baudin E., Travagli J.P., Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology* 2004;61(3):299–310.
3. Lodish M.B., Stratakis C.A. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(4):625–32.
4. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с.
5. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658–71.
6. Fialkowski E., DeBenedetti M., Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008;32(5):754–65.
7. Clark J.R., Fridman T.R., Odell M.J. et al. Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. *The Laryngoscope* 2005;115(8):1445–50.
8. De Groot J.W., Plukker J.T., Wolffenbuttel B.H. et al. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clin Endocrinol* 2006;65(6):729–36.
9. Grozinsky-Glasberg S., Benbassat C.A., Tsvetov G. et al. Medullary thyroid cancer: a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005. *Thyroid* 2007;17(6):549–56.
10. Kandil E., Gilson M.M., Alabbas H.H. et al. Survival implications of cervical lymphadenectomy in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(4):1028–34.
11. Leggett M.D., Chen S.L., Schneider P.D., Martinez S.R. Prognostic value of lymph node yield and metastatic lymph node ratio in medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2493–9.
12. Sobin L., Wittekind C. (eds.) TNM classification of malignant tumors, 6th edition. New York: Wiley-Liss, 2002; 239 p.
13. Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A. et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751–8.
14. Miccoli P., Minuto M.N., Ugolini C. et al. Clinically unpredictable prognostic factors in the outcome of medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(4):1099–105.
15. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107(9):2134–42.
16. Raval M.V., Sturgeon C., Bentrem D.J. et al. Influence of lymph node metastases on survival in pediatric medullary thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 2010;45(10):1947–54.
17. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л. Диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы. *Практическая онкология* 2007;8(1):29–34.
18. Демидчик Ю.Е., Колобухов А.Э., Демидчик З.Э. и др. Результаты лечения больных медулярным раком щитовидной железы. *Онкологический журнал* 2008;3(7):19–30.
19. Oskam I.M., Hoebers F., Balm A.J. et al. Neck management in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(1):71–6.
20. Lundgren C.L., Delbridg L., Learoyd D., Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):818–24.
21. Machens A., Hauptmann S., Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg* 2007;31(10):1960–5.
22. Sippel R.S., Kunnimalaiyaan M., Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *The Oncologist* 2008;13(5):539–47.