



## ПРИНЦИПИ СТАДІЮВАННЯ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА AJCC TNM 8 РЕДАКЦІЇ

Дуда О.Р.<sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-8910-7629

Сліпецький Р.Р.<sup>2</sup> ORCID: 0000-0002-5385-8014

Бойко Н.І.<sup>1</sup> ORCID: 0000-0002-8308-0071

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

<sup>1</sup> Кафедра хірургії №1

<sup>2</sup> Кафедра онкології та радіології

### PRINCIPLES OF MEDULLARY THYROID CANCER STAGING ACCORDING TO AJCC TNM 8<sup>th</sup> EDITION

O.R. Duda <sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-8910-7629

R.R. Slipetsky <sup>2</sup> ORCID: 0000-0002-5385-8014

N.I. Bojko <sup>1</sup> ORCID: 0000-0002-8308-0071

<sup>1</sup> Department of Surgery No. 1, <sup>2</sup> Department of Oncology and Radiology,  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, медулярний рак, класифікація TNM, синдром множинної ендокринної неоплазії  
**Для цитування:** Дуда О.Р., Сліпецький Р.Р., Бойко Н.І. Принципи стадіювання медулярного раку щитоподібної залози за AJCC TNM 8 редакції. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27. № 1-2. С. 101-116. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.101>

**Для кореспонденції:** Сліпецький Роман, доктор медичних наук, Львівський обласний онкологічний центр, відділення онкології голови та шиї, e-mail: [slipesky@gmail.com](mailto:slipesky@gmail.com)

**Стаття надійшла:** 3.10.2020 **Прийнята до друку:** 13.05.2021

**Keywords:** thyroid gland, medullary cancer, TNM classification, syndrome of multiple endocrine neoplasia

**For citation:** Duda OR, Slipetsky RR, Bojko NI. Principles of medullary thyroid cancer staging according to AJCC TNM 8<sup>th</sup> edition. Acta Medica Leopoliensia. 2021;27(1-2):101-116. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.1-2.101>

**For correspondence:** Roman Slipetsky, Doctor of Medical Sciences, Lviv Regional Oncology Center, Head and Neck Oncology Department, e-mail: [slipesky@gmail.com](mailto:slipesky@gmail.com)

**Received:** October 3, 2020 **Accepted:** May 13, 2021

### Реферат

**Мета.** Проаналізувати основні зміни у класифікації медулярного раку щитоподібної залози та окреслити принципи стадіювання згідно сучасних досліджень.

**Матеріал і методи.** Для аналізу відібрано фахові наукові статті з 2009 по 2019 рр., які стосувалися принципів та правил стадіювання за класифікацією TNM, а також рекомендації TNM-комітетів Американського Об'єднаного Комітету з питань раку (AJCC) та Всесвітнього протиракового союзу (IUAC). Визначено основні принципи класифікації та стадіювання за TNM 8-ї редакції, а також зміни, які відбулися у порівнянні із TNM 7-ї редакції.

**Результати й обговорення.** Медулярний рак щитоподібної залози становить лише 1-2% у структурі онкологічних пухлин щитоподібної залози проте має високу смертність порівняно з високодиференційованими формами раку щитоподібної залози. Основним радикальним методом лікування є адекватне за об'ємом хірургічне втручання, яке визначається на основі правильного стадіювання, використання засобів візуалізації та практичного досвіду лікарів. 3

### Abstract

**Aim.** The research aims at analyzing the main changes in classification of medullary thyroid cancer and outlining the principles of staging according to modern studies.

**Material and Methods.** Specific scientific articles for the period of 2009-2019 referring to the principles and rules of the TNM classification process, as well as recommendations of the TNM committees of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (IUAC) were selected for the analysis. The basic principles of classification and staging for 8<sup>th</sup> edition of TNM, as well as changes that have taken place in comparison with 7<sup>th</sup> edition of TNM It were defined.

**Results and Discussion.** Medullary thyroid cancer accounts for 1-2 percent in the structure of cancers of the thyroid gland, however it is associated with a high mortality rate compared to highly differentiated forms of thyroid cancer. The main radical method of treatment is an adequate volume of surgical intervention, which is determined on the basis of proper staging, the use of visualization methods and the practical experience of doctors. The 7<sup>th</sup> edition of the TNM was introduced to the

моменту запровадження у світі 7 редакції TNM (у 2009) пройшло вже 10 років, і на основі нових даних у доказовій медицині з'явилася нова 8-ма редакція з численними змінами та доповненнями, зокрема і для медулярного раку щитоподібної залози. З метою покращення діагностики та лікування таких пацієнтів пропонується детальний огляд та аналіз основних принципів стадіювання та класифікації медулярного раку щитоподібної залози за AJCC TNM-8.

**Висновок.** Використання сучасних принципів класифікації та стадіювання медулярного раку щитоподібної залози у клінічній практиці дозволяє краще обирати адекватну методику лікування та оцінювати прогноз у пацієнта. Поруч з цим, подальше удосконалення системи стадіювання TNM-комітетами та канцер-реєстрами буде залежати від детального зазначення у медичній документації додаткових "параметрів для збору і подальшої оцінки".

## Вступ

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) становить 1-2% у структурі онкологічних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) у США [6]. На відміну від інших типів раку ЩЗ походить з нервового гребінця - похідних парафолікулярних С-клітин ЩЗ [12]. Протягом останніх 10 років спостерігається відносно зниження частоти захворюваності на МРЩЗ, в основному через збільшення частоти захворюваності на папілярний рак. МРЩЗ може виникати спорадично або мати сімейну форму [19]. Пацієнт може виявитися пробандом сімейної форми або бути ідентифікованим під час скринінгу родичів. Спадкові види раку є компонентами синдрому множинної ендокринної неоплазії (MEN синдрому) 2 типу, включаючи варіанти MEN2A та MEN2B, а також сімейну форму МРЩЗ (FMTC) [1, 13]. Встановлено, що RET протоонкоген розташований на хромосомі 10q11 та містить гермінативну мутацію практично у всіх пацієнтів з MEN2A, MEN2B та FMTC та соматичну мутацію приблизно у 50% пацієнтів із спорадичною формою [12, 13, 19]. Множинні RET-мутації можуть траплятися у різних екзонах. Для прогнозу смертності, пов'язаної безпосередньо із МРЩЗ застосовували різні системи стадіювання. Більшість з них враховувала клініко-патоморфологічні характеристики, у тому числі розмір

пухлини, наявність/відсутність екстратиреоїдного поширення, наявність локальних та регіонарних метастазів у лімфатичні вузли (ЛВ) чи віддалених метастазів. Прогноз при МРЩЗ може залежати від генетичних мутацій, якщо вони наявні. Продукти секреції С-клітин, включаючи кальцитонін та раково-ембріональний антиген (РЕА), вважаються потенційно важливими пухлинними маркерами [13, 19, 23]. На сьогоднішні не існує консенсусу щодо належних термінів та необхідного збору пухлинних маркерів, а також їх застосування у стадіюванні TNM [9, 10, 20]. Кілька досліджень були опубліковані щодо інтеграції генетичних мутацій та циркулюючих секреторних продуктів у сучасні стандарти TNM стадіювання Американського Об'єднаного Комітету з питань раку (AJCC) та їх вплив на прогноз [19]. Однак, на даний час включення генетичних мутацій та рівня циркулюючих секреторних пухлинних маркерів у систему стадіювання МРЩЗ буде передчасним. Водночас, ці особливості слід систематично фіксувати у канцер-реєстрах з метою їх подальшого впровадження.

**Conclusions.** The use of modern principles of classification and staging of medullary thyroid cancer in clinical practice promotes choosing the adequate treatment method and estimating the patient's prognosis. In addition, further improvement of the staging system by TNM-committee and cancer registers depends on the presence of detailed information on additional "parameters for collection and further evaluation" in medical documentation.

пухлини, наявність/відсутність екстратиреоїдного поширення, наявність локальних та регіонарних метастазів у лімфатичні вузли (ЛВ) чи віддалених метастазів. Прогноз при МРЩЗ може залежати від генетичних мутацій, якщо вони наявні. Продукти секреції С-клітин, включаючи кальцитонін та раково-ембріональний антиген (РЕА), вважаються потенційно важливими пухлинними маркерами [13, 19, 23]. На сьогоднішні не існує консенсусу щодо належних термінів та необхідного збору пухлинних маркерів, а також їх застосування у стадіюванні TNM [9, 10, 20]. Кілька досліджень були опубліковані щодо інтеграції генетичних мутацій та циркулюючих секреторних продуктів у сучасні стандарти TNM стадіювання Американського Об'єднаного Комітету з питань раку (AJCC) та їх вплив на прогноз [19]. Однак, на даний час включення генетичних мутацій та рівня циркулюючих секреторних пухлинних маркерів у систему стадіювання МРЩЗ буде передчасним. Водночас, ці особливості слід систематично фіксувати у канцер-реєстрах з метою їх подальшого впровадження.

## Матеріал і методи

Для аналізу відібрано фахові наукові статті з 2009 по 2019 рр., які стосувалися принципів та правил стадіювання за класифікацією TNM, а також рекомендації TNM-комітетів

Американського Об'єднаного Комітету з питань раку (AJCC) та Всесвітнього протиракового союзу (IUAC). Визначено основні принципи класифікації та стадіювання за TNM 8-ї редакції, а також зміни, які відбулися у порівнянні із TNM 7-ї редакції.

## Результати й обговорення

### 1. Анатомія

#### 1.1. Локалізація первинної пухлини

Первинна пухлина МРЩЗ розвивається у ЩЗ, яка складається з правої та лівої частки, та сполучена перешийком, розміщена попереду від верхньої частини трахеї та стравоходу. У деяких випадках наявна пірамідальна частка, яка поширюється краніально попереду від щитоподібного хряща [13, 19].

#### 1.2. Регіонарні лімфатичні вузли

Шийні ЛВ переважно поділяються на 7 рівнів. До "центральної шиї" переважно належать рівні VI та VII, а до "латеральної шиї" - рівні II, III, IV та V.

Регіонарними ЛВ вважаються центральні та латеральні ЛВ шиї, а також верхні медіастинальні ЛВ (рівні I-VII) [9, 13].

Метастази у ЛВ шиї поширюються переважно у центральні ЛВ (рівень VI), з наступним поширенням у середні (рівень III) та нижні (рівень IV) яремні ЛВ, рідше у верхні (рівень II) яремні та надключичні ЛВ (рівень V). Верхні глибокі яремні ЛВ та ЛВ біля додаткового нерву (рівень IIВ) уражаються дуже рідко [19]. Надзвичайно рідко уража-

ються підщелепні та підборідні ЛВ (рівень I) та ретрофарингеальні ЛВ. Поширення метастазів у VII рівень можливе, однак рідко без ураження ЛВ VI рівня [13].

#### 1.3. Віддалені метастази

Клінічно видимі метастази наявні лише у 1-5% при встановленні діагнозу МРЩЗ [19]. Найчастіше уражаються печінка, легені та ЛВ середостіння. Рідко віддалені метастази можна зустріти у кістках, головному мозку та шкірі [12, 13, 17, 24].

#### 2. Шифри у класифікаціях

Для зручності та поступової інтеграції нових даних наведено зведені коди шифрування МРЩЗ, що застосовуються у практичній діяльності (табл. 1) [13].

#### 3. Клінічна класифікація

Пацієнти переважно звертаються із вузлами у ЩЗ або метастазами у ЛВ шиї, які пальпуються, з підвищеним рівнем кальцитоніну чи РЕА, які були виявлені під час скринінгу, або випадково у членів сімей з гермінативною мутацією [19]. Зміни у голосі, дисфагія або одиофагія та симптоми обструкції верхніх дихальних шляхів можуть вказувати на запущену локальну форму хвороби. Первинно віддалені метастази переважно ідентифікують у печінці або легенях [12, 13]. Пацієнти з підвищеним рівнем кальцитоніну можуть мати діарею, а хворі, у яких пухлина продукує адренкортикотропний гормон (АКТГ) - симптоми синдрому Кушинга, включаючи діарею [2].

Таблиця 1

Коди шифрування медулярного раку щитоподібної залози за нозологією, анатомічним розташуванням та гістологічним варіантом

Класифікації	Рік	Код	Позначення коду
<b>Нозологія</b>			
МКХ-10	2016	C73	Рак щитоподібної залози
МКХ-11	2018	2D10.4	Медулярний рак щитоподібної залози
<b>Анатомія</b>			
МКХ-О-3	2011	C73.9	Щитоподібна залоза
МКХ-11	2018	XA8RK3	Щитоподібна залоза
МКХ-11	2018	XA0SH3	Щитовязикова протока
<b>Гістологія</b>			
ВООЗ	2017	8345	Медулярний рак щитоподібної залози
ВООЗ	2017	8346	Змішаний медулярний та фолікулярний рак щитоподібної залози
ВООЗ	2017	8347*	Змішаний медулярно-папілярний рак

\* - гістологія у даному варіанті не є ідеальною для лікування пацієнта, оскільки описує неспецифічний або неповний діагноз. Цей код можна використовувати лише тоді, якщо є недостатня кількість медичної інформації для встановлення більш специфічного діагнозу

Діагноз МРЩЗ повинен бути виключений у будь-якого пацієнта, хто має вузли у ЩЗ та/або підвищений рівень кальцитоніну і/або РЕА з метою виключення FMTC чи MEN-синдрому [13, 19].

Детальні кроки щодо доопераційної оцінки та лікування можна знайти у рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Американської Тиреоїдної Асоціації (ATA) [1, 11-13]. Доопераційна оцінка підозрілих вузлів у ЩЗ зазвичай передбачає тонкогolkову аспіраційну біопсію (ТАБ) під контролем УЗД з наступною цитологічною оцінкою. Рівень кальцитоніну, хромограніну та РЕА може верифікувати діагноз МРЩЗ (так само як і відносна недостатність зафарбування тиреоглобуліну). Пацієнтам із встановленим до операції МРЩЗ необхідно проходити УЗД шиї з обох сторін та КТ шиї для оцінки центральних та латеральних ЛВ шиї, а також визначати сироватковий РЕА та кальцитонін. Цитологічне підтвердження підозрілих ЛВ шиї проводиться лише з метою вирішення питання про об'єм лімфодисекції шиї [12, 13, 19].

Дата встановлення діагнозу повинна бути датою гістологічного або цитологічного підтвердження МРЩЗ. Більшості пацієнтам виконують тиреоїдектомію як перший етап лікування. Інколи, пацієнти проходять неoad'ювантну терапію, включаючи дистанційну променеви терапію, хіміотерапію або інше лікування до або перед операцією. Датою початку лікування повинна бути дата тиреоїдектомії або ініціації індукційної терапії у деяких пацієнтів [19].

Встановлення категорії первинної пухлини (Т-категорії) базується на визначенні розміру найбільшого злоякісного вузла ЩЗ, виміряного при гістологічному дослідженні. Врахування розмірів вузла у стадіюванні, виміряного при засобах візуалізації, допускається у випадку, якщо пацієнт не буде оперуватися [13].

Екстратиреоїдне поширення або дуже занедбана пухлина передбачає пряме поширення пухлини за межі ЩЗ у перитиреоїдні

м'які тканини. Інвазію ідентифікують при доопераційних обстеженнях, а інколи лише як інтраопераційну знахідку [12, 19].

Клінічно категорію N1 встановлюють у пацієнтів із видимими збільшеними ЛВ, які при фізикальному обстеженні або радіологічно є дуже підозрілими на метастатичні. Цитологічне дослідження може підтвердити клінічно статус N1 [13].

МРЩЗ часто метастазує у ЛВ шиї, тому переважна більшість пацієнтів на момент встановлення діагнозу має регіонарні метастази [14]. Більшість пацієнтів із метастазами у латеральні ЛВ шиї мають також ураження центральних ЛВ. Пацієнти з екстенсивним ураженням центральних ЛВ, як правило, мають також уражені латеральні ЛВ [7, 15, 19].

Віддалені метастази підтверджуються цитологічно або гістологічно, або на основі записів у медичній документації візуальних досліджень про дуже підозрілі віддалені метастази у пацієнтів із підвищеним рівнем маркерів, включаючи кальцитонін та РЕА [12, 13].

#### **4. Візуалізація перед операцією**

##### **4.1. Первинна пухлина**

Якщо існує підозра на МРЩЗ основним методом для характеристики вузлів у ЩЗ та ЛВ шиї є УЗД. Первинні пухлини МРЩЗ є гіпоехогенними [19]. Мікрокальцифікати, підвищена васкуляризація та нечіткі краї є ознаками злоякісного походження. Водночас ці ознаки не дозволяють відрізнити МРЩЗ від диференційованих раків ЩЗ [12, 13].

Позрізове дослідження з КТ або МРТ показане лише при клінічних ознаках локальної інвазії [1].

##### **4.2. Метастази у лімфатичні вузли шиї**

Засоби візуалізації є дуже корисними для ідентифікації метастазів у ЛВ шиї, особливо якщо вони є клінічно підозрілими або рівень кальцитоніну є підвищеним. УЗД дозволяє добре діагностувати метастази у центральних та латеральних ЛВ шиї. Патологічно кругла форма, втрата жиру у воротах ЛВ, розмита капсула, мікрокальцифікати та збільшена васкуляризація є ознаками метастазів у ЛВ [12, 13, 19].

Позрізове дослідження з КТ або МРТ корисне для ідентифікації верхніх медіастинальних та ретрофарингеальних ЛВ. Окрім цього, КТ чи МРТ може бути корисним при клінічно підозрілих латеральних ЛВ для визначення об'єму лімфодисекції [13, 19].

#### **4.3. Віддалені метастази**

Якщо рівень кальцитоніну >150 пг/мл додаткові обстеження можуть бути корисними для виявлення віддалених метастазів: КТ органів грудної клітки та черевної порожнини (для метастазів у печінку), радіонуклідне сканування кісток (для кісткових метастазів), МРТ головного мозку (для метастазів у головний мозок), ПЕТ/КТ з фтордезоксиглюкозою (ФДГ) всього тіла (для будь-яких метастазів). Чутливість ПЕТ/КТ з ФДГ сягає >70% якщо рівень кальцитоніну >1000 пг/мл [1].

#### **5. Візуалізація після операції**

Обстеження після операції показане лише коли є клінічна підозра на метастази чи рецидив або рівень кальцитоніну чи РЕА постійно підвищений, особливо якщо >150 пг/мл [7, 13, 19]. Вибір методу обстеження залежить від очікуваної локалізації рецидиву: УЗД для ЛВ шиї, КТ органів грудної клітки для метастазів у легені, сцинтиграфія для метастазів у кістки, КТ органів черевної порожнини чи МРТ печінки для метастазів у печінку. ПЕТ/КТ з ФДГ всього тіла є корисним для системної оцінки, однак його чутливість є низькою, особливо якщо рівень кальцитоніну <500 пг/мл [1].

Післяопераційну оцінку МРЩЗ можна також проводити за допомогою сцинтиграфії з діетилентриамінпентаоцтовою кислотою октреотиду індію-111 (<sup>111</sup>In-DTPA), димеркаптосукциновою кислотою технецію-99m (<sup>99m</sup>Tc-DMSA) або метайодобензилгуанідином йоду-131 (<sup>131</sup>I-MIBG). MIBG також може використовуватися для таргетної терапії пухлин-позитивних випадків МРЩЗ [19].

#### **6. Патоморфологічна класифікація**

Патоморфологічна класифікація передбачає використання інформації одержаної на клінічному етапі та гістологічної оцінки будь-яких хірургічно видалених зразків. Описи хірурга про інтраопераційні знахідки та будь-

які зауваження щодо ЛВ ідентифіковані під час операції (екстрагиреоїдне поширення або об'єм резекції) повинні бути включені у протокол [9].

МРЩЗ переважно розвивається у верхніх 2/3 часток ЩЗ, оскільки там концентрується найбільша кількість С-клітин. Частота діагностики МРЩЗ при аспіраційній цитології коливається. Клітини можуть бути розпорошеними або слабо зв'язаними, веретеноподібними, плазмоцитоїдними або епітеліоїдними [12]. Інколи можна побачити дисперсні клітинні пули з трикутних або полігональних клітин, з азурофільними цитоплазматичними гранулами, ядрами розташованими ексцентрично з грубим гранулярним хроматином та амілоїдом. Пухлини переважно складаються з епітеліоїдних та веретеноподібних клітин. Пухлинна строма переважно містить ендокринний амілоїд (прокальцитонін), однак біля 25% МРЩЗ, особливо при дуже маленьких пухлинах, не містять амілоїду. МРЩЗ може розвиватися у вигляді солітарної унілатеральної пухлини, мультицентрично або білатерально [19]. Спорадичні форми МРЩЗ переважно уніфокальні, а спадкові форми частіше мультифокальні [13]. Розрізняють кілька гістологічних варіантів МРЩЗ: дрібноклітинний, великоклітинний, папілярний, онколітичний, плоскоклітинний, світлоклітинний; тому імуногістохімічне дослідження з кальцитоніном та загальними нейроендокринними маркерами, як наприклад, хромогранін А та синаптофізин, є необхідним для встановлення діагнозу. Іншими біомаркерами, що можуть бути присутні при МРЩЗ є РЕА, вазоактивний інтестинальний пептид, нейрональна молекула клітинної адгезії та соматостатин. Біля 40% МРЩЗ містить муцин, більшість якого розташована позаклітинно. У рідких випадках можна побачити муцин інтрацелюлярно [19].

Ризик метастазів у ЛВ зростає при збільшенні доопераційного базального рівня кальцитоніну. С-клітини ЩЗ продукують наступні гормони: АКТГ, кальцитонін, РЕА, хромогранін, гістаміназу, нейротензин, сома-

тостатин,  $\beta$ -меланоцит-стимулюючий гормон. Кальцитонін та РЕА є найбільш ревалентними пухлинними маркерами, оскільки їх концентрація у сироватці сильно корелює з кількістю С-клітин [19]. При дослідженні 300 пацієнтів з МРЩЗ, після тиреоїдектомії та лімфодисекції шиї, не було виявлено метастазів у ЛВ при рівні кальцитоніну менше 20 мг/мл. Також не виявлено віддалених метастазів, якщо рівень кальцитоніну був менше 500 пг/мл. Ці залежності щодо прогностичного значення кальцитоніну не є константою, а залежать також від додаткових факторів у пацієнта [7]. Пацієнти з базальним рівнем кальцитоніну менше 10 пг/мл мали 98% 10-річну виживаність, і лише 3% мали біохімічно рецидив протягом 7,5 років спостереження. Доопераційний рівень РЕА також асоційований з наявністю метастазів у ЛВ шиї, однак він менш корисний, оскільки має варіабельні базальні рівні [12, 13, 19].

Патоморфологічна категорія N1 підтверджується гістологічно після лімфодисекції шиї. У пацієнтів, яким планується резекція ЩЗ, ця категорія може встановлюватися до операційно або інтраопераційно, однак гістологічне підтвердження є обов'язковим [9].

Визначення метастазів у ЛВ передбачає мікро- та макростатичне ураження. Не існує мінімального числа уражених ЛВ, щоб встановити метастатичну хворобу. Водночас детальний опис кількості видалених та уражених ЛВ, екстранодального ураження та розміру метастатичних ЛВ має значення не стільки для стадіювання, як для прогнозу [12, 13, 19].

Пацієнти із передопераційним рівнем кальцитоніну  $> 500$  пг/мл повинні пройти дообстеження на предмет пошуку віддалених метастазів перед операцією [19]. Післяопераційний рівень кальцитоніну  $> 150$  пг/мл асоціюється з метастазами, які можна виявити.

При імуногістохімічному фарбуванні використовують цитокератин, тиреоїдний фактор транскрипції 1, хромогранін А, а також кальцитонін та РЕА [21]. У пацієнтів із спадковою формою МРЩЗ гіперплазія С-клі-

тин може ідентифікуватися у вигляді патологічної або атипової С-клітинної гіперплазії з десмопластичною стромальною відповіддю [12, 19].

Кінцева оцінка статусу категорій N/M неможлива після резекції ЩЗ. Тому, визначення метастатичної хвороби проводиться через 12-16 тижнів після хірургічного втручання для остаточного визначення категорії N та M. Відповідно до правил стадіювання AJCC формально стадія визначається протягом перших 4 місяців спостереження та вже не змінюється, навіть якщо виявлено прогресію захворювання чи рецидив. Однак, МРЩЗ може бути рестадійований, якщо появилася нова інформація протягом часу спостереження, яка використовувалася для первинного стадіювання. При рестадійуванні робиться позначка "r" перед TNM. При МРЩЗ клініцисти розрізняють структурний та біохімічний рецидив/прогрес захворювання. При структурному рецидиві наявні структурні або функціональні ознаки хвороби, а при біохімічному - патологічний рівень РЕА чи кальцитоніну без структурних або функціональних ознак захворювання. Відповідно до правил стадіювання рестадійування проводиться лише при появі нових структурних або функціональних змін, а не на основі патологічних значень біохімічних маркерів хвороби [19].

Найважливішими патоморфологічними прогностичними факторами є характеристика пухлини, наявність амілоїду, некроз та мітотична активність. Пухлини у капсулі, пухлини з великою кількістю амілоїду та пухлини з однорідною цитологією переважно мають кращий прогноз. Водночас, мультифакторний аналіз не встановив прогностичне значення будь-якого з цих факторів, тому вони не представлені у стадіюванні.

## **7. Прогностичні фактори**

### **7.1. Прогностичні фактори перед стадіюванням**

Окрім факторів, які визначені у стадіюванні для категорій T, N та M не існує інших прогностичних факторів [12, 13, 19].

### **8. Додаткові фактори рекомендовані для**

## **клінічного використання**

### **8.1. Кількість уражених лімфатичних вузлів, їх розмір та вимірювання метастатичного фокусу**

Метастази у регіонарні ЛВ є типовими для МРЦЗ. Багато досліджень доводять, що метастази у регіонарні ЛВ мають сильну прогностичну значимість [13]. Деякі дослідження вказують на асоціацію між кількістю уражених ЛВ, а також між розміром метастатичного фокусу у ЛВ та виживаністю. Важливим є також наявність екстранодального поширення. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

### **8.2. Повнота хірургічної резекції**

В операційному протоколі хірург повинен зазначити повноту проведеної резекції всіх видимих патологічних структур [12, 13]. Інколи, цю інформацію можна знайти у гістологічних висновках, коли хірург зазначив який край резекції (позитивний чи негативний) він віддав на дослідження. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

### **8.3. Біохімічні показники**

Передопераційна та післяопераційна оцінка секреції гормонів при МРЦЗ проводиться щодо наступних показників: кальцитонін у пг/мл (норма 0-5,0 пг/мл), РЕА у нг/мл (норма 0-3,0 нг/мл) та АКТГ у пг/мл (норма до 46 пг/мл).

С-клітини ЦЗ секретують кілька видів гормонів чи біогенних амінів. Кальцитонін та РЕА є пухлинними маркерами МРЦЗ та можуть визначатися перед та після операції для визначення тактики лікування та післяопераційного догляду. Інколи, рівень кальцитоніну може бути підвищений за рахунок інших захворювань та спричиняти хибно позитивну оцінку. Відомо, що рівень кальцитоніну має різні межі залежно від статі, віку, використання провокаційних тестів та методики визначення [8]. РЕА не є специфічним біомаркером та може інколи використовуватися для оцінки прогресування захворювання або післяопераційного моніторингу. Післяопераційна оцінка рівня кальцитоніну та РЕА важлива для визначення радикальності хірургічного втручання. Подвоєння рівня кальцитоніну та РЕА у сироватці крові через певні часові точки

використовується для оцінки швидкості росту МРЦЗ. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

### **8.4. Аналіз генетичних мутацій**

Ret-протоонкоген експресується у клітинах, що ростуть з нервового гребінця, бронхіогенних дуг та урогенітальної системи. Він локалізується на хромосомі 10q11 та кодує трансмембранний рецептор сімейства тирозинкіназ. Практично всі пацієнти із синдромом MEN2A, MEN2B та сімейною формою МРЦЗ мають гермінативну RET мутацію; практично половина пацієнтів із спорадичною формою МРЦЗ мають соматичну RET мутацію [18]. Також частина пацієнтів із спорадичною формою МРЦЗ мають соматичні мутації HRAS, KRAS та рідко NRAS [3, 5, 16]. Соматична RET-мутація у кодоні M918T асоційована з агресивним клінічним перебігом та поганим прогнозом. У дослідженні 160 пацієнтів із спорадичною формою МРЦЗ частота мутації > 3 см. Північноамериканське товариство нейроендокринних пухлин, NCCN та ATA у своїх керівництвах з лікування пацієнтів із МРЦЗ включили рекомендації, що базуються на специфічних RET мутаціях та скринінгу членів родини, коли виявлено першого сімейного пробанда [1, 4, 22]. До категорії найвищого ризику відносяться пацієнти із MEN2B та RET мутацією у кодоні M918T, до категорії вищого ризику відносяться пацієнти з RET мутацією у кодоні C634 та A883F, до категорії помірного ризику відносять пацієнти з іншими мутаціями. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

### **8.5. Спорадична або спадкова форма МРЦЗ**

Прогноз та клінічний перебіг у пацієнтів із спорадичною формою МРЦЗ є менш передбачуваним, ніж у пацієнтів із спадковою формою. Молекулярне генетичне тестування повинно проводитися у пацієнтів із сімейним синдромом MEN2A, а виявлені RET мутації у кодонах M918T та A883F, а бажано щоб навіть всі мутації вносилися до медичної документації [12]. Пацієнти із спорадичним МРЦЗ приблизно у 25% випадків мають спадкову форму, тому повинні проходити ге-

нетичне консультування та ДНК-аналіз. Рівень доказовості за AJCC: II [19].

### 9. Модель оцінки ризиків

AJCC розробила керівництво, яке буде застосовуватися для оцінки опублікованих статистичних предиктивних моделей з метою подальшого їх використання у клінічних потребах. Це монументальний крок до прецензійної медицини, хоча роботи з цього питання опубліковані практично недавно [19].

### 10. Параметри для збору і подальшої оцінки

1. Вік при встановленні діагнозу
2. Стать
3. Раса
4. Гістологія
5. Розмір первинної пухлини
6. Кількість уражених ЛВ
7. Наявність екстранодального поширення
8. Розмір уражених ЛВ

9. Розмір метастатичного фокусу у ЛВ

10. Повнота резекції

11. Передопераційний рівень кальцитоніну

12. Передопераційний рівень РЕА

13. Генетичні мутації, включаючи специфічну інформацію щодо кодонів при RET-мутаціях та метод виявлення. Інші мутації групи RAS (HRAS, KRAS, NRAS).

14. Спадкова чи спорадична форма МРЦЗ.

### 11. Гістологічна диференціація

Гістологічна диференціація при МРЦЗ не застосовується [9, 12, 19].

### 12. Критерії TNM 8 редакції

Детальні критерії встановлення категорій Т (первинна пухлина), N (метастази у регіонарні ЛВ) та М (віддалені метастази) представлені у табл. 2. На основі цих даних формується стадія захворювання (детальніше див. табл. 3) [19].

Таблиця 2

TNM-стадіювання раку щитоподібної залози (8-ме вид., AJCC, 2018)

<b>Первинна пухлина (T)</b>	
<i>Примітка: у всіх категоріях пухлини можна поділити на солітарні (s) та мультифокальні (m) – до класифікації береться пухлина із найбільшим розміром.</i>	
<b>Tx</b>	Первинну пухлину неможливо оцінити
<b>T0</b>	Первинна пухлина не візуалізується
<b>T1</b>	Пухлина ? 2 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
<b>T1a</b>	Пухлина ? 1 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
<b>T1b</b>	Пухлина > 1 см, але ? 2 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
<b>T2</b>	Пухлина > 2 см, але ? 4 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
<b>T3a</b>	Пухлина > 4 см в діаметрі у найбільшому вимірі, обмежена щитоподібною залозою
<b>T3b</b>	Будь-яка пухлина з мінімальним екстратиреоїдним поширенням (наприклад, поширення на грудино-ключично-соскоподібний м'яз або паращитоподібні м'які тканини)
<b>Помірно запущена пухлина</b>	
<b>T4a</b>	Пухлина будь-якого розміру із екстратиреоїдним поширенням на підшкірні м'які тканини, гортань, трахею, стравохід, поворотний гортанний нерв
<b>Дуже запущена пухлина</b>	
<b>T4b</b>	Пухлина поширюється на превертебральну фасцію або проростає у сонну артерію або медіастинальні судини
<b>Регіонарні лімфатичні вузли (N)</b>	
<i>Регіонарними лімфатичними вузлами є латеральні шийні та верхні/передні медіастинальні лімфатичні вузли</i>	
<b>Nx</b>	Регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити
<b>N0</b>	Регіонарні лімфатичні вузли без особливостей
<b>N0a</b>	Один або більше доброякісний лімфатичний вузол цитологічно або гістологічно підтверджений
<b>N0b</b>	Радіологічно або клінічно немає ознак, що локорегіонарні ЛВ уражені
<b>N1</b>	Метастази у регіонарні ЛВ
<b>N1a</b>	Метастази у ЛВ VI рівня (у претрахеальні, паратрахеальні або преларингеальні/Дельфійські ЛВ)
<b>N1b</b>	Метастази в унілатеральні, білатеральні, або контрлатеральні шийні (рівні I, II, III, IV, V), або ретрофарингеальні, або верхні медіастинальні ЛВ (рівень VII)
<b>Віддалені метастази (M)</b>	
<b>M0</b>	Віддалені метастази відсутні
<b>M1</b>	Віддалені метастази наявні
<b>Резидуальна пухлина (R)</b>	
<i>Класифікація резидуальної пухлини для оцінки впливу хірургії на результати лікування</i>	
<b>R0</b>	Немає резидуальної пухлини
<b>R1</b>	Мікроскопічна резидуальна пухлина
<b>R2</b>	Макроскопічна резидуальна пухлина
<b>Rx</b>	Наявність резидуальної пухлини неможливо оцінити



Таблиця 3  
Визначення стадії медулярного раку щитоподібної залози за TNM (8-ме вид., AJCC, 2018)

Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Стадія III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Стадія IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
	T4b	AnyN	M0
Стадія IVB	T4b	AnyN	M0
Стадія IVC	AnyT	AnyN	M1

## Introduction

Medullary thyroid cancer (MTC) is responsible for 1-2 percent of cases in the structure of thyroid cancer in the USA [6]. Unlike other types of thyroid cancer, it originates from the nerve comb - parafollicular C cells of the thyroid gland [12]. Over the past ten years, there has been a relative decrease in incidence rate of MTC, mainly due to an increase in incidence rate of papillary cancer. MTC may occur sporadically or it may be [19]. The patient can be both a proband in a family as well as identified during the screening of relatives. Hereditary forms of cancer can appear as components of the multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN syndrome) type 2, including variations of MEN2A and MEN2B, as well as the familiar form of MTC (FMTC) [1, 13]. It was found that RET protooncogene is located on chromosome 10q11 and contains germline mutation in almost all patients with MEN2A, MEN2B, FMTC and somatic mutation in approximately 50 percent of patients with sporadic form [12, 13, 19]. Multiple RET mutations can occur in different exons. There are different staging systems used to predict mortality related with MTC. Most of them involve clinical and pathomorphological characteristics, including tumor size, presence of extrathyroidal extension, regional metastasis to lymph nodes (LN) or distant metastasis. The prognosis for MTC may depend on the present genetic mutations. Products of C-cell secretion, including calcitonin and cancer-embryogenic

## Висновок

Використання сучасних принципів класифікації та стадіювання медулярного раку щитоподібної залози у клінічній практиці дозволяє краще обирати адекватну методику лікування та оцінювати прогноз у пацієнта. Поруч з цим, подальше удосконалення системи стадіювання TNM-комітетами та канцер-реєстрами буде залежати від детального зазначення у медичній документації додаткових "параметрів для збору і подальшої оцінки".

antigen (CEA), are considered potentially important tumor markers [13, 19, 23]. Currently, there is no consensus on the appropriate timing and necessary collection of tumor markers and their use in TNM staging [9, 10, 20]. Several studies published data about integration of genetic mutation and circulating secretory products into current TNM staging standards of the American Joint Cancer Committee (AJCC) and their impact on prognosis [19]. At present, the inclusion of genetic mutations and the level of circulating secretory tumor markers to the MTC staging system is untimely. However, these features should be systematically recorded in cancer registries for further implementation.

## Materials and Methods

The performed research involved analysis of specific papers referring to the principles and rules of the TNM classification process, as well as the recommendations of the TNM committees of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (IUAC) for the period of 2009-2019. The search resulted in the definition of basic classification and staging principles by the 8th edition of TNM. In addition, it highlighted changes which occurred compared with the 7th edition of TNM.

## Results and discussion

### 1. Anatomy

#### 1.1. Location of primary tumor

The primary tumor of MTC develops in the thyroid gland, which consists of the right and left lobes, connected by the isthmus, located in front of the upper part of the trachea and esophagus. In some cases, there is a pyramidal lobe, which extends cranially in front of the thyroid cartilage [13, 19].

### 1.2. Regional lymph nodes

Cervical LN is mainly divided into seven levels. The "central neck" includes levels VI and VII, and the "lateral neck" - levels II, III, IV and V. Central and lateral LN of the neck as well as upper mediastinal LN (levels I-VII) are considered to be regional LN [9, 13].

Metastasis in the LN of the neck spread mainly to the central LN (level VI), followed to the middle (level III) and lower (level IV) jugular LN, less often to upper (level IIA) jugular and supraclavicular (level V) LN. Upper deep jugular LN and LN adjacent to the accessory nerve (level IIB) are affected very rarely [19]. Submental, submandibular (level I) and retropharyngeal LN are extremely rarely affected. The spread of metastasis to the level VII is possible, but rarely without involving LN at the level VI [13].

### 1.3. Distant metastasis

Clinically visible metastases are present in only 1-5 percent at time of MTC diagnosis [19]. The liver, lungs and mediastinal LN are most often affected. Rarely, distant metastases can be found in bones, brain and skin [12, 13, 17, 24].

## 2. Codes in classifications

We applied consolidated codes of encryption MTC, which are used in practical medicine, for

convenience and following integration of new data (Table 1) [13].

### 3. Clinical classification

Patients are usually addressed with palpable thyroid nodules of metastasis in the LN of neck, with elevated level of calcitonin or CEA, detected during screening, or incidentally in family members with a germline mutation [19]. Changes in voice, dysphagia or odynophagia and symptoms of upper airway obstruction may indicate an advanced local form of the disease. Primary distant metastases are mainly identified in the liver or lungs [12, 13]. Patients with elevated calcitonin levels may have diarrhea, and patients with the tumor producing adrenocorticotropic hormone (ACTH) may have symptoms of Cushing's syndrome, including diarrhea [2].

All patients with thyroid nodules and/or elevated levels of calcitonin and/or CEA should be examined for the presence of MTC in order to exclude FMTC and MEN syndromes [13, 19]. The recommendations of the USA National Cancer Comprehensive Network (NCCN) and the American Thyroid Association (ATA) suggest detailed instructions for preoperative assessment and treatment [1, 11-13]. Preoperative assessment of suspicious thyroid nodules usually involves fine-needle aspiration (FNA) under ultrasonography control followed by cytological evaluation. Calcitonin, chromogranin and CEA levels (as well as the relative insufficiency of thyroglobulin staining) can verify the diagnosis of MTC. Patients with established MTC before surgery should undergo neck ultrasonography

Table 1

Codes for MTS by nosology, anatomical location and histological variant

Classification	Year	Code	Code description
<b>Nosology</b>			
ICD-10	2016	C73	Thyroid cancer
ICD-11	2018	2D10.4	Medullary thyroid cancer
<b>Anatomy</b>			
ICD-O-3	2011	C73.9	Thyroid gland
ICD-11	2018	XA8RK3	Thyroid gland
ICD-11	2018	XA0SH3	Thyroglossal duct
<b>Histology</b>			
WHO	2017	8345	Medullary thyroid cancer
WHO	2017	8346	Mixed medullary-follicular thyroid cancer
WHO	2017	8347*	Mixed medullary-papillary thyroid cancer

\* - histology in this variation is not ideal for treating patients as it describes a nonspecific or incomplete diagnosis. This code can be used only in case there is insufficient medical information to state a more specific diagnosis

and computer tomography (CT) to assess central and lateral neck LN, as well as to determine serum CEA and calcitonin levels. Cytological verification of suspicious neck LN is performed solely to determine the extension of neck lymph dissection [12, 13, 19].

The date of establishing diagnosis should match the date of histological or cytological confirmation for MTC. Thyroidectomy is performed for most patients as the first type of treatment. Occasionally, patients receive neoadjuvant therapy, including external beam radiation therapy, chemotherapy, or other treatment before the surgery. The date of treatment should match the date of thyroidectomy or initiation of induction therapy in some patients [19].

Establishment of the primary tumor category (category T) is based on determining the size of the largest malignant thyroid nodule, measured by histological examination. Determining the size of the nodule at staging, measured by visualization methods, is allowed if the surgery is not planned [13].

Extrathyroidal extension (ETE) or very advanced tumor means the direct spread of the tumor beyond the thyroid gland to the perithyroidal soft tissues. Invasion is identified in preoperative examinations and sometimes only as intraoperative finding [12, 19].

Clinical category N is established in patients with visible enlarged LN, if they are very suspicious for metastatic on physical examination or on radiological methods of visualization. Cytological examination can confirm the clinical status of N1 [13].

MTC can frequently metastasize to the neck LN, so the vast majority of patients at the time of diagnosis have regional metastases [14]. Most patients with metastases to the lateral neck LN also have lesions of central neck LN [7, 15, 19].

Distant metastases are confirmed cytologically or histologically. They can be also determined on the basis of medical records on very suspicious distant metastases by visualization methods in patients with elevated levels of markers, including calcitonin and CEA [12, 13].

#### **4. Imaging before surgery**

##### **4.1. Primary tumor**

If MTC is suspected, ultrasonography is the main method for characterizing nodules in the thyroid gland and neck LN. Primary tumors of MTC are hypoechoic [19]. Microcalcifications, increased vascularization and blurred borders are signs of malignant origin [12, 13].

Cross-sectional CT or MRI is indicated only at clinical signs of local invasion [1].

##### **4.2. Metastases to neck lymph nodes**

Imaging tools are very useful for identifying metastases to neck LN, especially if they are clinically suspicious or calcitonin levels are elevated. Ultrasonography enables qualitative visualization of metastases in the central and lateral neck LN. Pathologically round shape, loss of fatty hilum in the LN, blurred capsule, microcalcifications and increased vascularization are signs of metastases in the LN [12, 13, 19].

Cross-sectional CT or MRI is useful for the identification of upper mediastinal and retropharyngeal LN. In addition, CT or MRI may be useful in case of clinically suspicious lateral neck LN to determine the extent of lymph dissection [13, 19].

##### **4.3. Distant metastases**

Additional tests may be useful to detect distant metastasis if calcitonin level is more than 150 pg/ml: CT of the chest and abdomen (for liver metastases), MRI of the brain (for brain metastases), PET/CT with fluorodeoxyglucose (FDG) of the whole body (for any metastases). The sensitivity of PET/CT with FDG is >70% if calcitonin level >1000 pg/ml [1].

#### **5. Imaging after surgery**

Postoperative examination is indicated only in case of clinical suspicion of metastases, recurrence or constantly elevated level of calcitonin or CEA. Especially if the level is >150 pg/ml [7,13, 19]. The choice of examination method depends on the expected location of recurrence: ultrasonography for neck LN, chest CT for lung metastases, scintigraphy for bone metastases, CT of the abdominal organs or MRI of the liver for liver metastasis. PET/CT with FDG of the whole body is useful for systemic

evaluation, but its sensitivity is low, in particular if the calcitonin level is <500 pg/ml [1].

Postoperative assessment of MTC can be performed by scintigraphy with indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide (<sup>111</sup>In-DTPA), technetium-99m-dimercaptosuccinic acid (<sup>99m</sup>Tc-DMSA) or iodine-131 meta-iodobezylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG). MIBG can also be used for target therapy of tumor-positive cases of MTC [19].

### **6. Pathomorphological classification**

Pathomorphological classification includes the use of information obtained at the clinical round and histological evaluation of any surgically removed specimens. Description of surgeon's intraoperative findings and any remarks about the LN identified during the operation (extrathyroidal extension or resection volume) should be included in the protocol [9].

MTC develops mainly in the upper 2/3 of thyroid lobes due to the largest number of C-cells concentration. The frequency of MTC diagnosis in aspiration cytology varies. Cells can appear as dyshesive or weakly cohesive, spindle-shaped, plasmacytoid or epithelioid [12]. Dispersed cell nests with triangular or polygonal cells, with azurophilic cytoplasmic granules, eccentrically arranged nuclei with coarse granular chromatin and amyloid can sometimes be detected. Tumors mainly consist of epithelioid and spindle-shaped cells. The tumor stroma mainly contains endocrine amyloid (procalcitonin), but about 25 percent of MTC, especially in very small tumors, do not contain amyloid. MTC can develop as a solitary unilateral, multicentral or bilateral tumor [19]. Sporadic forms of MTC are mostly unifocal, and hereditary forms are often multifocal [13]. There are several histological variants of thyroid cancer: small cell, large cell, papillary, oncolytic, squamous cell and clear cell. Therefore, immunohistochemistry with calcitonin and common neuroendocrine markers, such as chromogranin A and synaptophysin, is necessary for diagnosis. Other biomarkers that may be present in MTC are CEA, vasoactive intestinal peptide, neuronal cell adhesion molecule and somatostatin. About 40 percent of MTC contains

mucin, most of which is located extracellularly. In rare cases, mucin can be observed intracellularly [19].

The risk of metastases to LN increases with increasing preoperative basal levels of calcitonin. Thyroid C-cells produce following hormones: ACTH, calcitonin, CEA, chromogranin, histaminase, neurotensin, somatostatin,  $\beta$ -melanocyte-stimulating hormone. Calcitonin and CEA are the most relevant tumor markers because their serum concentrations strongly correlate with the number of C-cells [19]. In a study of 300 patients with MTC after thyroidectomy and neck lymph dissection, no metastases were detected in LN at a calcitonin level less than 20 pg/ml. Also, no distant metastases were detected if the calcitonin level was less than 500 pg/ml. These correlations are not constant for prognosis, and also depend on additional individual factors [7]. A total of 98 percent patients with basal calcitonin levels less than 10 pg/ml had 10-year survival rate, and only 3 percent had biochemical recurrence within 7.5 years of follow-up. The preoperative level of CEA is also associated with the presence of metastases in the neck LN, but it is less useful because it has variable basal levels [12, 13, 19]. Pathomorphological category N1 is confirmed histologically after neck lymph dissection. In patients who plan to have a thyroid resection, this category can be established preoperatively or intraoperatively, but histological confirmation is mandatory [9].

Determination of metastases to LN involves detection of micro- and macrometastatic lesions. There is no minimum number of affected LN to establish metastatic disease. At the same time, a detailed description of the number of removed and affected LN and the size of metastatic LN is more important for staging than for prognosis [12, 13, 19].

Patients with preoperative calcitonin level >500 pg/ml should be examined for distant metastases before surgery [19]. Postoperative calcitonin level >150 pg/ml is associated with detectable metastases.

Cytokeratin, thyroid transcription factor

1, chromogranin A, as well as calcitonin and CEA are used in immunohistochemical staining [21]. Pathological C-cell hyperplasia or atypical C-cell hyperplasia with a desmoplastic stromal response can be identified in patients with hereditary form of MTC [12, 19].

A final assessment of the categories N or M is not possible after thyroid resection. Therefore, metastatic disease is determined 12-16 weeks after surgery for the final determination of this category. According to the AJCC staging rules, the stage is formally determined during the first 4th month of follow-up and no further changes, even if disease progression or recurrence is detected. However, MTC can be restaged if new information emerged in the follow-up period. The mark "r" is used before category T/N/M when restaging is performed. Clinicians distinguish structural and biochemical recurrence/disease progression of MTC. In structural recurrence there are structural or functional signs of the disease, and in biochemical - pathological level of CEA or calcitonin without structural or functional signs of disease. According to the rules of staging, restaging is performed only when new structural or functional changes appear, and not on the basis of pathological values of biochemical markers of the disease [19].

The most important pathomorphological prognostic factors are tumor characteristics, presence of amyloid, necrosis and mitotic activity. Tumors in the capsule, tumors with large amounts of amyloid and tumors with homogeneous cytology are generally characterized by better prognosis. However, multifactor analysis did not establish the prognostic value of any of these factors, as a result they are not represented in the staging.

## **7. Prognostic factors**

### **7.1. Prognostic factors before staging**

Apart from the factors defined in the staging for categories T, N and M, there are no other prognostic factors [12, 13, 19].

## **8. Additional factors recommended for clinical use**

### **8.1. Number of affected lymph nodes, their size and measurement of metastatic focus**

Regional LN metastases are typical for MTC. Many studies show that regional LN metastases have strong prognostic value [13]. Some studies suggest an association between a number of affected LN as well as between the size of metastatic focus in LN and survival rates. The presence of extranodal extension is also very important. AJCC level of evidence: II [19].

### **8.2. Completeness of surgical resection**

In the operative report, the surgeon has to indicate the completeness of the resection of all visible pathological structures [12, 13]. Sometimes, this information can be found in histological conclusions when the surgeon indicated the edge of resection (positive or negative) was examined. AJCC level of evidence: II [19].

### **8.3. Biochemical parameters**

Preoperative and postoperative assessment of hormone secretion in MTC is performed in relation to the following indicators: calcitonin in pg/ml (norm 0-5,0 pg/ml), CEA in ng/ml (norm 0-3,0 ng/ml) and ACTH in pg/ml (norm up to 46 pg/ml).

Thyroid C-cells produce several types of hormones or biogenic amines. Calcitonin and CEA are tumor markers of MTC and can be measured before and after surgery to determine treatment tactics and postoperative care. In some cases calcitonin level may be elevated by other diseases or lead to a false positive assessment. It is known, that the calcitonin level has different cut off depending on gender, age, use of provocative tests and methods of determination [8]. CEA is not a specific biomarker and can sometimes be used to assess disease progression or postoperative monitoring. Postoperative assessment of calcitonin and CEA levels is important to determine the radicality of surgery. Doubling the calcitonin or CEA levels in the serum at certain time points is used to assess the growth rate of MTC. AJCC level of evidence: II [19].

### **8.4. Analysis of genetic mutations**

Ret protooncogene is expressed in cells growing from the neural crest, bronchiogenic arches and urogenital system. It is located on chromosome 10q11 and encodes a transmembrane receptor

of tyrosine kinase family. Mostly all patients with MEN2A, MEN2B and familiar form of MTC have a germinative RET mutation; almost half of patients with sporadic form of MTC have a somatic RET mutation [18]. Also, some patients with sporadic form of MTC have somatic mutations like HRAS, KRAS and rarely NRAS [3, 5, 16]. The somatic RET mutation in the M918T codon is associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. In a study of 160 patients with sporadic forms of MTC the prevalence varied with tumor size ranging from 11.3 percent in 53 patients with tumors <1 cm and 58.8 percent in 17 patients with tumors >3 cm. The North American Neuroendocrine Tumor Society, NCCN, and ATA have all published guidelines on the management of patients with MTC, including recommendations based on the

specific RET mutations and for screening of family members when a familial proband is first identified [1, 4, 22].

The highest-risk category includes patients with MEN2B and RET mutation in codon M918T, the high-risk category - patients with RET mutation in codon C634 and A883F, and the moderate-risk category - patients with other mutations. AJCC level of evidence: II [19].

### 8.5. Sporadic or hereditary form of MTC

The prognosis and clinical course in patients with sporadic form of MTC is less predictable than in patients with hereditary forms. Molecular genetic testing should be performed in patients with familiar MEN2A syndrome. Desirably all mutations and detected RET mutations in codons M918T and A883F in particular, should be included in medical records [12]. Patients with

Table 2

Staging of TNM (8<sup>th</sup> ed., AJCC, 2018)

<b>Primary tumor (T)</b>	
<i>Note: in all categories tumors can be divided into solitary (s) and multifocal (m) – tumor with the largest size is selected for classification.</i>	
<b>Tx</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor
<b>T1</b>	Tumor ≤2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T1a</b>	Tumor ≤1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T1b</b>	Tumor >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T2</b>	Tumor >2 cm but ≤4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T3a</b>	Tumor >4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
<b>T3b</b>	Tumor of any size with gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid or omohyoid muscles)
<b>Moderately advanced disease</b>	
<b>T4a</b>	Tumor of any size with gross extrathyroidal extension into the nearby tissues of the neck, including subcutaneous soft tissue, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
<b>Very advanced disease</b>	
<b>T4b</b>	Tumor of any size with extension toward the spine or into nearby large blood vessels, gross extrathyroidal extension invading the prevertebral fascia, or encasing the carotid artery or mediastinal vessels
<b>Regional lymph nodes (N)</b>	
<i>Regional lymph nodes are lateral neck and upper/anterior mediastinal lymph nodes</i>	
<b>Nx</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No evidence of locoregional lymph node metastasis
<b>N0a</b>	One or more cytologically or histologically confirmed benign lymph nodes
<b>N0b</b>	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
<b>N1</b>	Metastasis to regional nodes
<b>N1a</b>	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes.
<b>N1b</b>	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes
<b>Distant metastases (M)</b>	
<b>M0</b>	No distant metastasis
<b>M1</b>	Distant metastasis
<b>Residual tumor (R)</b>	
<i>Classification of residual tumor to assess the impact of surgery on treatment outcomes</i>	
<b>R0</b>	No evidence of residual tumor
<b>R1</b>	Microscopic residual tumor
<b>R2</b>	Macroscopic residual tumor
<b>Rx</b>	Residual tumor cannot be assessed

Table 3  
Stage definition of MTC according TNM-classification  
(8th ed., AJCC, 2018)

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Stage IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stage IVB	T4b	AnyN	M0
Stage IVC	AnyT	AnyN	M1

sporadic form of MTC in approximately 25 percent of cases had hereditary form and had to undergo genetic counseling and DNA analysis. AJCC level of evidence: II [19].

### 9. Risk assessment model

AJCC established guidelines that will be used to assess published statistics prediction models for the purpose of their further use in clinics. This is a crucial step towards precision medicine, although this paper has been published recently [19].

### 10. Parameters for collection and further evaluation

1. Age at diagnosis
2. Gender
3. Race
4. Histology
5. Size of primary tumor
6. Number of involved LN
7. Presence of extranodal extension
8. Size of involved LN
9. Size of metastatic focus in the involved LN
10. Completeness of resection
11. Preoperative calcitonin level
12. Preoperative CEA level
13. Genetic mutations, including specific codon information for mutations in RET protooncogene and method of measurement. Other mutations from RAS group (HRAS, KRAS, NRAS).
14. Sporadic or hereditary form of MTC.

### 11. Histologic grade

Histologic grade is not used for MTC [9, 12, 19].

### 12. Criteria for TNM, 8<sup>th</sup> edition

Detailed criteria for establishing category T

(primary tumor), N (regional metastases to LN) and M (distant metastases) are presented in Table 2. The stage of disease is defined based on these data (for details see Table 3) [19].

### Conclusions

In clinical practice the application of modern principles of medullary thyroid cancer classification and staging facilitates a choice of an adequate treatment method and assessment of a patient's prognosis. In addition, further improvement of the staging system by TNM-committee and cancer registers depends on the presence of detailed information on additional "parameters for collection and further evaluation" in medical documentation.

### References

1. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Jun 2009;19(6):565-612.
2. Bhansali A, Walia R, Rana SS, et al. Ectopic Cushing's syndrome: experience from a tertiary care centre. *The Indian journal of medical research*. Jan 2009;129(1):33-41.
3. Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Oct 2012;97(10):E2031-2035.
4. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. Aug 2010;39(6):775-783.
5. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Jan 2013;23(1):50-57.
6. Davies L, Morris LG, Haymart M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: The Increasing Incidence of Thyroid Cancer. *Endocr Pract*. Jun 2015;21(6):686-696.
7. Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. Jan 2013;25(1):20-26.
8. Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nature*

- reviews. *Endocrinology*. Aug 2012;8(8):466-475.
9. Fetsych TG., Slipetskij RR. TNM-klasifikacija, 7-me vydannja. - Lviv, 2014. - 169 p. Ukrainian (Фещич Т.Г., Сліпецький Р.Р. TNM-класифікація, 7-ме видання. - Л., 2014. - 169 с.)
  10. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Mar 2013;23(3):294-300.
  11. Haddad RI. New developments in thyroid cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. May 2013;11(5 Suppl):705-707.
  12. Halay OO., Slipetskij RR. Klinichni rekomendaciji NCCN v onkologiji: puchlyny holovy ta schyji, schytopodibnoji zalozy i schkiru. - Lviv, 2016. - 504 p. Ukrainian (Галай О.О., Сліпецький Р.Р. Клінічні рекомендації NCCN в онкології: пухлини голови та шиї, щитоподібної залози і шкіри.- Л., 2016 - 504 с.)
  13. Halay OO., Slipetskij RR. Zlojakisni puchlyny holovy ta schyji (TNM-atlas). - Lviv, 2014. - 127 p. Ukrainian (Галай О.О., Сліпецький Р.Р. Злоякісні пухлини голови та шиї (TNM-атлас). - Л., 2014. - 127 с.)
  14. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients. *Cancer*. Feb 1 2012;118(3):620-627.
  15. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun 2010;95(6):2655-2663.
  16. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. May 2011;96(5):E863-868.
  17. Quan GM, Pointillart V, Palussiere J, Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. Feb 2012;22(2):125-130.
  18. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:69-75.
  19. Rosen JE, Lloyd RV, Brierley JD, Grogan RH, Haddad R, et al. Thyroid - Medullary. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. 2017, Corr. 3rd printing 2018 edition. Eds.: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK., Springer, 2018, 899-910.
  20. Toledo SP, Lourenco DM, Jr., Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(7):699-706.
  21. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jan 2014;80(1):135-140.
  22. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Medullary carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. May 2010;8(5):512-530.
  23. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. Jun 2015;25(6):567-610.
  24. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Aug 2011;96(8):2296-2307.