

Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy

Rak rdzeniasty tarczycy jest neuroendokrynnym nowotworem złośliwym, wywodzącym się z okołopęcherzykowych komórek C. W piśmiennictwie jego odkrycie wiąże się z nazwiskiem Hazarda (1). Należy jednak podkreślić, że pierwsze doniesienie opisujące ten typ raka zostało opublikowane w piśmiennictwie polskim, w „Nowotworach” przez prof. Laskowskiego, który nazwał ten typ nowotworu „ca hyalinicum”.

Komórki C pochodzą z grzebienia nerwowego, w czasie rozwoju płodowego migrują z V kieszonki skrzelowej do tarczycy, gdzie produkują kalcytoninę.

Kalcytonina jest hormonem peptydowym, ułatwiającym przejście wapnia z krwi do kości.

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) zlokalizowany jest najczęściej w środkowo-górnej części bocznych płatów tarczycy, gdzie nagromadzenie komórek okołopęcherzykowych jest największe. Komórki raka zwykle ułożone są w gniazda, oddzielone od siebie cienkimi warstwami włóknisto-naczyniowego zrębu, rzadziej tworzą beleczki, wysepki lub przyjmują utkanie lite. W otaczającym mięszu tarczycy mogą być widoczne cechy hiperplazji komórek C. Cechą charakterystyczną, ale nie zawsze stwierdzaną, jest obecność amyloidu, dlatego rozpoznanie histopatologiczne raka rdzeniastego wymaga, obok klasycznego badania mikroskopowego, badania immunohistochemicznego, przede wszystkim zastosowania przeciwciał przeciw kalcytoninie. W ponad 90% przypadków obecność RRT wiąże się ze znacznym wzrostem stężenia kalcytoniny (Ct) w surowicy krwi. Dlatego oznaczenie kalcytoniny we krwi u chorych z podejrzeniem RRT ułatwia jego rozpoznanie.

Rak rdzeniasty tarczycy szerzy się zarówno drogą chłonną, jak i krwionośną. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdza się w czasie rozpoznania w 50-75% przypadków, często obustronnie, z naciekami pozatorebkowymi. Rozsiew węzłowy dotyczy na ogół najpierw węzłów przedtchawiczych, a dopiero następnie bocznych szyi i nie zawsze można go uwidocznnić w badaniu ultrasonograficznym. Stopień zajęcia węzłów chłonnych zwykle koreluje z wielkością ogniska pierwotnego. Drogą krwionośną powstają przerzuty do wątroby, płuc i kości.

W przypadku zaawansowanego miejscowo raka rdzeniastego tarczycy nacieki nowotworowe może szerzyć się przez ciągłość poza torebkę narządu, obejmując pęczki naczyniowo-nerwowe, mięśnie szyi, a także tchawicę i przełyk.

Pierwszym objawem RRT u większości chorych jest guzek tarczycy, stopniowo powiększający się, o różnej dynamice wzrostu, najczęściej wolnej, z reguły bezbolesny. U kilku – kilkunastu procent chorych występuje biegunka, która czasem może być pierwszym objawem RRT i wiąże się z zaawansowaną postacią nowotworu, a spowodowana jest wydzielaniem przez guz czynnych biologicznie peptydów i amin. Przy znacznym zaawansowaniu miejscowym choroby pojawia się duszność, uczucie przeszkody przy połykaniu lub wręcz zaburzenia połykania. Kaszel, powiększenie wątroby, bolesność samoistna i uciskowa kośćca, szybka utrata wagi ciała mogą towarzyszyć rozsianej postaci nowotworu. RRT należy do tych nowotworów, w których udział predyspozycji dziedzicznej jest stosunkowo wysoki i wynosi 20-25% wszystkich przypadków, a w populacjach objętych intensywnymi badaniami przesiewowymi wśród członków rodzin nawet ponad 30% przypadków (2, 3).

Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy

Dziedzicznemu RRT mogą nie towarzyszyć żadne inne objawy i mówimy wówczas o rodzinnym raku rdzeniastym tarczycy (ang. familial medullary thyroid carcinoma, FMTC). Częściej jednak

dziedziczny RRT jest objawem zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (ang. multiple endocrine neoplasia type 2, MEN 2) (Tab.1).

Tab. 1. Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy: postaci kliniczne

Objaw	FMTC	MEN 2A	MEN 2B
rak rdzeniasty tarczycy	> 95%	> 95%	> 95%
guz chromochłonny	-	~ 50%	~ 50%
nadczynność przytarczyc	-	15-60%	-
typowy wygląd twarzy, nerwiaki błon śluzowych, przerost zwojów przywspółczulnych błony śluzowej jelita grubego	-	-	100%

Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (MEN 2A), zwany również zespołem Sipple'a, charakteryzuje się skojarzeniem RRT z guzami chromochłonnymi nadnerczy (u około 50% chorych) i gruczolakami lub hiperplazją przytarczyc (u około 15- 25% chorych). RRT jest zwykle pierwszym objawem zespołu i ujawnia się w pierwszych dwu dekadach życia. Guzy chromochłonne nadnerczy na ogół ujawniają się później i rzadko są pierwszym objawem choroby. Najpóźniej dochodzi do ujawnienia nadczynności przytarczyc, dlatego też ocena jej występowania różni się w zależności od wieku chorych w badanej populacji.

W nietypowych postaciach zespołu MEN 2A towarzyszą mu także liszaj amyloidowi (ang. cutaneous lichen amyloidosis, CLA) lub choroba Hirschsprunga, są to jednak zespoły stosunkowo rzadkie (2).

Guzy chromochłonne nadnerczy charakteryzują się napadowym nadciśnieniem tętniczym, przebiegającym z tachykardią, może im towarzyszyć zblednięcie i nadmierne pocenie się. Nierozpoznany/nieleczony guz chromochłonny może być przyczyną nagłej śmierci i stanowi większe nawet zagrożenie dla życia chorego niż RRT, który w zespole MEN 2A może przebiegać mało agresywnie.

Nadczynność przytarczyc prowadzi do wzrostu poziomu wapnia w surowicy krwi, wywołanego nadmiarem parathormonu. Parathormon nasila resorpcję kostną, stąd wczesnym objawem jest osteoporoza; objawy resorpcji podokostnowej, czy guzy brunatne pojawiają się znacznie później. Do cech zaawansowanej nadczynności przytarczyc należą objawy kamicy nerkowej, może pojawić się choroba wrzodowa żołądka i zapalenie trzustki. Nieleczona nadczynność przytarczyc może doprowadzić do przelomu hiperkalcemicznego.

Ponieważ RRT ujawnia się najwcześniej, odróżnienie rodzinnego RRT od klasycznego zespołu MEN 2A wymaga dłuższej obserwacji, gdyż guzy chromochłonne mogą się ujawnić po latach i nigdy nie wystąpią u wszystkich członków rodziny, u których rozwinął się RRT. W piśmiennictwie przyjmuje się na ogół, że rozpoznanie prawdziwego raka rodzinnego jest pewne dopiero, kiedy w rodzinie są już co najmniej 4 przypadki RRT, którym nie towarzyszy ani guz chromochłonny tarczycy ani nadczynność przytarczyc. Jeżeli liczba chorych na RRT jest mniejsza od 4, mówimy o postaci niesklasyfikowanej, gdyż nawet test DNA nie pozwala na jednoznaczne różnicowanie w tym zakresie (patrz niżej).

Rozpoznanie zespołu MEN 2B jest daleko bardziej jednoznaczne, tak ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny jak i charakterystyczne mutacje. W tym zespole RRT rozwija się najszybciej,

jeszcze u małych dzieci. Guzy chromochłonne nadnerczy występują później i ujawniają się u około połowy chorych, natomiast nadczynność przytarczyc nie występuje. Cechy fenotypowe zespołu MEN 2B pozwalają doświadczonemu klinicyście na rozpoznanie już przy pierwszym kontakcie z chorym. Jego wygląd jest niezwykle charakterystyczny, z podłużną wąską twarzą, dużą żuchwą i bardzo wydatnymi ustami. Stwierdzenie licznych drobnych nerwiaków na brzegach języka i śluzówce jamy ustnej jest bardzo swoistą cechą w badaniu fizykalnym. U części chorych zaznaczają się też marfanoidalne cechy budowy ciała.

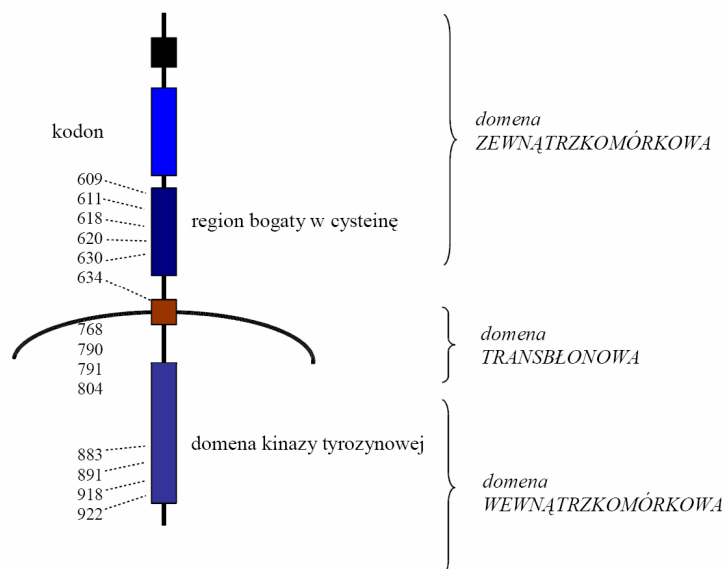
Dziedziczny charakter części przypadków RRT był znany już od lat sześćdziesiątych XX wieku. Dla wczesnego wykrywania raka wśród członków rodziny chorego stosowano oznaczenie kalcytoniny po podaniu pentagastryny (4). Badania takie przeprowadzano co roku wśród wszystkich członków rodziny do czasu osiągnięcia przez nich czterdziestego roku życia. Dla uniknięcia wyników fałszywie dodatnich (pentagastryna może stymulować wzrost wydzielania kalcytoniny także u zdrowych osób, szczególnie u młodych mężczyzn) jako patognomoniczny dla dziedzicznego RRT traktowano wzrost kalcytoniny powyżej 100 pg/ml. Oznaczenie stężenia kalcytoniny umożliwiło dobrą charakterystykę predyspozycji genetycznej wśród członków rodzin, ułatwiło więc badanie sprzężenia między występowaniem RRT i markerami genetycznymi.

Protoonkogen RET i rak rdzeniasty tarczycy.

W 1987 roku zlokalizowano gen odpowiedzialny za dziedziczne postaci RRT w centromerowym regionie chromosomu 10. W 1993 zidentyfikowano go jako protoonkogen *RET* oraz opisano mutacje odpowiedzialne za zespół MEN 2A, FMTC i zespół MEN 2B (5, 6, 7).

Protoonkogen *RET* koduje receptorową kinazę tyrozynową. W części zewnątrzkomórkowej tego białka błonowego znajduje się region podobny do kadheryny oraz zlokalizowany blisko błony komórkowej region bogaty w cysteinę (Ryc. 1.).

Ryc. 1. Schemat budowy receptora kinazy tyrozynowej RET wraz z lokalizacją kodonów podlegających mutacjom aktywującym

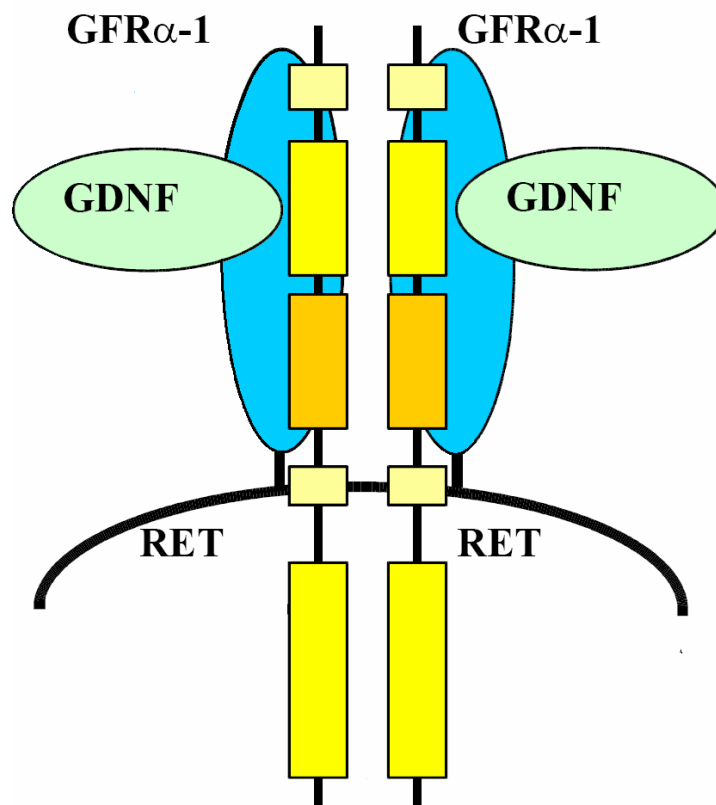


Krótką część przezbłonową utrzymuje białko w błonie komórkowej, a w części wewnątrzcytoplazmatycznej znajduje się domena, a właściwie dwie blisko położone domeny

o aktywności kinazy tyrozynowej. Budowa białka ściśle nawiązuje do budowy innych receptorów dla czynników wzrostowych (np. EGF), które są *de facto* receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Ligandem odpowiedzialnym za przekazywanie sygnału wzrostowego poprzez białko RET jest niewielki neuropeptyd, glijopochodny czynnik neurotropowy (ang. glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF). Peptyd ten nie łączy się bezpośrednio z białkiem RET, a z innym białkiem błonowym, zwanym receptorem α dla GDNF (GDNFR- α , a obecnie GFR α -1), pełniącym funkcję koreceptora dla RET (rycina 2). Następstwem aktywacji receptora jest jego autofosforylacja, uruchamiająca kaskadę fosforylacji, a zarazem aktywacji białek uczestniczących w czynności mitotycznej komórki.

Ryc. 2. Fizjologiczna aktywacja kinazy tyrozynowej RET



Mutacje protoonkogenu *RET*, prowadzące do rozwoju RRT, mają charakter mutacji aktywujących funkcję produktu białkowego (2). Protoonkogen *RET* składa się z 21 eksonów.

Mutacje występują jednak zaledwie w kilku z nich i w przeważającej większości mają charakter mutacji punktowych (na rycinie 1 ukazano ich lokalizację w odniesieniu do kodowanego produktu białkowego). Najczęściej dotyczą one kodonów kodujących cysteiny w części zewnątrz błonowej receptora, blisko błony komórkowej. W przeważającej liczbie (w 75-80% wszystkich przypadków dziedzicznego RRT) ulega mutacji kodon 634, zlokalizowany w eksonie 11, wchodzącym już w skład części przezbłonowej (Tab. 2). Większość mutacji w tym kodonie (ponad 90%) stanowią mutacje, których następstwem jest zamiana cysteiny na arginę, tyrozynę lub tryptofan (8, 9).

Klasyczny zespół MEN 2A jest najbardziej prawdopodobny, jeżeli mamy do czynienia z mutacją w kodonie 634, podczas gdy inne mutacje wiążą się ze znacznie mniejszym prawdopodobieństwem rozwoju guza chromochłonnego – najczęściej w jej wyniku rozwija się zespół rodzinnego RRT bez innych endokrynopatii (Tab.2.).

Tab. 2. Lokalizacja mutacji protoonkogenu *RET* powodujących dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy (10, 11)

Kodon/Ekson	Zespół	Częstość występowania (13)	Częstość występowania (%) (39)
609/10	MEN 2A/FMTC MEN 2A/ch. Hirschsprunga	0-1	0%
611/10	MEN 2A/FMTC	2-3	2,5%
618/10	FMTC/MEN 2A MEN 2A/ch. Hirschsprunga	3-5	12%
620/10	FMTC/MEN 2A MEN 2A/ch. Hirschsprunga	6-8	3%
630/11	MEN 2A/FMTC	0-1	0%
634/11	MEN 2A MEN 2A/CLA	75-85	42%
635/11	MEN 2A	rzadko	nie badano
637/11	MEN 2A	rzadko	nie badano
768/13	FMTC	0-1	1%
790/13	FMTC/MEN 2A	0-1	2,5%
791/13	FMTC	0-1	16%
804/13	MEN 2A/FMTC	0-1	8%
883/15	MEN 2B	rzadko	rzadko
891/15	FMTC	rzadko	nie badano
918/16	MEN 2B	3-5	12%
922/16	MEN 2B	rzadko	nie badano

Mutacje w kodonie 918 (ekson 16) dotyczą domeny kinazy tyrozynowej. Ponieważ fosforylacji ulegają nieco inne białka komórkowe, fenotyp zespołu MEN 2B różni się od fenotypu zespołu MEN 2A. Nadmierna aktywacja *RET* uwidacznia się także w nerwach obwodowych (nerwiaki języka i błony śluzowej jamy ustnej i warg, hyperganglionoza jelita grubego), rak rdzeniasty ujawnia się wcześniej i ma bardziej agresywny przebieg, nie dochodzi natomiast do hiperplazji przytarczyc (12, 13).

Mutacje w kodonach 768, 790, 791, 804 i 891 dotyczą także części wewnątrzkomórkowej białka *RET* (14, 15, 16, 17), występują rzadko, a ich potencjał transformujący jest niewielki – poza mutacją w kodonie 790, którą wykazano tak w FMTC jak i MEN 2A (14), prowadzą wyłącznie do rozwoju rodzinnego RRT, który może ujawnić się stosunkowo późno – często dopiero w czwartej – piątej deka-

dzie życia. W odniesieniu do mutacji w kodonie 791 podnoszone są przypuszczenia, że jej penetracja może być niepełna. Pozostałe mutacje genu *RET* charakteryzują się blisko 100%-ową penetracją – stwierdzenie mutacji germinalnej jest więc równoznaczne z ponad 90% pewnością rozwoju RRT. W rodzinach z mutacją *RET* 791 istnieje duża zmienność ryzyka i co najmniej w niektórych z nich stosunkowo wcześnie ujawnia się pełnoobjawowy RRT.

Zależność genotyp-fenotyp w postaci dziedzicznej raka rdzeniastego tarczycy

W dziedzicznym RRT da się wyraźnie wyodrębnić zależność między lokalizacją mutacji punktowej *RET* i obrazem klinicznym choroby. Z genetycznego punktu widzenia, zespół MEN 2A i rodzinny RRT są do siebie zbliżone i dzisiaj raczej traktuje się te zespoły łącznie – rodzinny RRT jest jedną z postaci zespołu MEN 2A. Zespół MEN 2B wydziela się osobno, tak ze względu na typowe mutacje jak i typowy fenotyp. Prawdopodobieństwo wystąpienia typowego zespołu MEN 2A silnie zależy od lokalizacji mutacji – jest bardzo wysokie, jeżeli mutacja dotyczy kodonu 634 (przy czym pełen zespół, z nadczynnością przytarczyc, występuje szczególnie często przy podstawieniu cysteiny argininą), niższe w eksonie 10, a bardzo niskie przy mutacji w eksonie 13 i 15. (Tab. 2) (18) .

Testy DNA

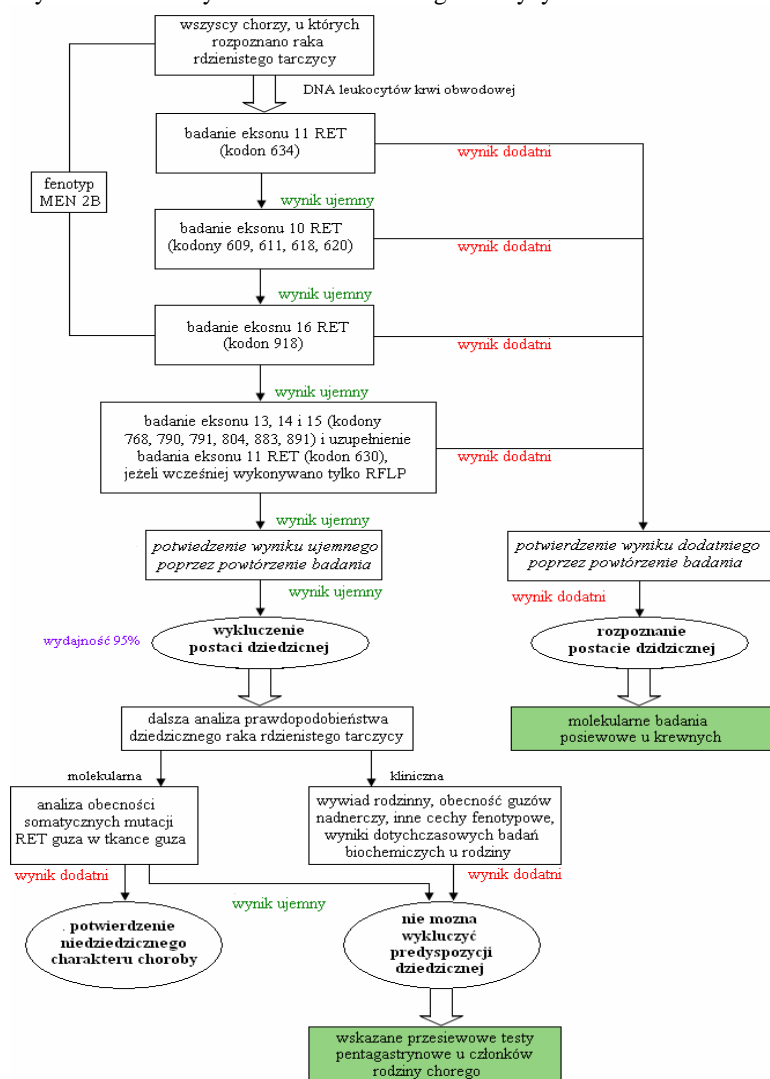
Ponieważ rak dziedziczny stanowi znaczącą część wszystkich przypadków RRT i może klinicznie nie odróżniać się od raka nie-dziedzicznego, pełne badanie molekularne w kierunku obecności mutacji germinalnych musi być przeprowadzone u wszystkich chorych, u których postawiono takie rozpoznanie. Nawet, jeżeli u chorego nie występują inne cechy zespołu MEN 2 i wywiad rodzinny jest ujemny, ryzyko wykrycia mutacji terminalnej wynosi w naszej populacji około 10% (3). Na rycinie 3 przedstawiono algorytm poszukiwania mutacji w protoonkogenie *RET* (19, 20). Kolejność badania kodonów protoonkogenu *RET* jest podyktowana częstością mutacji, zaczyna się więc od badania w kierunku mutacji w kodonie 634. To badanie może być wykonane techniką PCR/RFLP. Niemniej, ujemny wynik tego badania nie upoważnia do rezygnacji z badania w kierunku pozostałych znanych mutacji, gdyż blisko połowa nowo wykrytych przypadków raka dziedzicznego dotyczy mutacji w eksonach 13-15. Z tego samego powodu nie należy rezygnować z badania DNA przy rozpoznaniu RRT u osób starszych – jak już wspomniano, niektóre mutacje charakteryzują się wyraźnie późniejszym ujawnieniem RRT. Badanie mutacji w eksonach 10 i 13-15 wymaga sekwencjonowania. Badanie w kierunku mutacji w kodonie 918 wykonuje się na ogół na podstawie informacji o fenotypie, chociaż w części przypadków cechy fenotypowe zespołu MEN 2B mogą być słabo zaznaczone i dopiero badanie molekularne pozwala na postawienia prawidłowego rozpoznania. Należy podkreślić, że niewielki rozmiar genu i ograniczona liczba charakterystycznych mutacji są czynnikami ułatwiającymi badanie DNA. W naszym kraju badanie to przeprowadza kilka ośrodków¹. Zidentyfikowanie mutacji germinalnej u chorego na RRT niesie istotne korzyści dla chorego i jego rodziny. U samego chorego pozwala określić ryzyko wystąpienia guza chromochłonnego nadnercza i nadczynności przytarczyc, determinuje więc częstość badań przesiewowych w tym kierunku. Jednocześnie, wykazanie predyspozycji dziedzicznej u chorego stanowi bezwzględne wskazanie do wdrożenia badań DNA u członków jego rodziny. Ryzyko wykrycia mutacji wśród krewnych pierwszego stopnia wynosi 50%. Nasze badania wskazują, że wykrywa się wówczas średnio co najmniej 1 nosiciela mutacji na każdy nowo wykryty przypadek dziedzicznego RRT (3, 21). Prawdopodobieństwo wczesnego wykrycia raka u nosiciela mutacji zmienia się w zależności od typu mutacji i wieku członków rodziny – u części badanych mamy już do czynienia z wykrywalnym klinicznie rakiem tarczycy, u innych stwierdzamy wzrost stężenia kalcytoniny

¹ Instytut Onkologii w Gliwicach wykonuje badania DNA u każdego chorego z rakiem rdzeniastym tarczycy, można więc kierować pacjentów z terenu całego kraju (tel. 32-2789301).

albo w badaniu podstawowym albo po stymulacji pentagastryną, ale jeszcze bez widocznego w usg tarczycy guzka. Przy wczesnym wdrożeniu badań możliwe jest wykrycie nosicielstwa w stadium w pełni bezobjawowym.

Równie istotny jest negatywny wynik badania w kierunku mutacji germlinalnej. Pozwala on wyłączyć danego członka rodziny z dalszych badań kontrolnych, jeżeli nie stwierdza się mutacji charakterystycznej dla danej rodziny. Natomiast negatywny wynik badania DNA, wykonywanego po rozpoznaniu raka rdzeniastego dla wykrycia postaci dziedzicznej, ma wartość predykcyjną około 90% (2). Istnieją bowiem rodziny (szczególnie dotyczy to rodzinnego RRT), u których pomimo kilku przypadków raka rdzeniastego nie udało się znaleźć mutacji germlinalnej. Jeżeli więc wywiad rodzinny lub osobniczy jest dodatni, a test DNA jest ujemny, jedynym wyjściem jest kontynuacja corocznych testów pentagastrynowych u całej rodziny.

Ryc. 3. Algorytm diagnostyki DNA u chorych na raka rdzeniastego tarczycy



Badania biochemiczne stosowane w rozpoznaniu i monitorowaniu raka rdzeniastego tarczycy i zespołu MEN 2

Komórki RRT wydzielają na ogół duże ilości kalcytoniny. Jej oznaczanie daje możliwość przedoperacyjnej detekcji raka, a ponadto jest dobrym narzędziem oceny skuteczności zastosowanego leczenia i monitorowania dalszego przebiegu choroby (22, 23, 24). Obecnie rutynowe wykonywanie testów pentagastrynowych u członków rodziny chorego nie jest potrzebne, skoro postać dziedziczną można zidentyfikować badaniem DNA. Oznaczanie kalcytoniny powinno odbywać się w wyspecjalizowanej pracowni, dobre testy mają zakres normy do dziesięciu-kilkunastu pg/ml. Oznaczanie stężenia kalcytoniny jest niezbędnym elementem oceny skuteczności zastosowanego leczenia w raku rdzeniastym tarczycy. Normalizacja podwyższonego przedoperacyjnego stężenia hormonu do wartości prawidłowych po przebytej operacji potwierdza jej radykalność. Utrzymywanie się wartości nieprawidłowych, pomimo makroskopowej i mikroskopowej radykalności zabiegu, przemawia za obecnością mikroognisk raka w węzłach chłonnych.

Niskie stężenie hormonu (poniżej 10-12 pg/ml) w badaniach kontrolnych, wykonywanych co 3 miesiące, przemawia za całkowitą regresją guza. Konieczne jest jednak wykonanie raz do roku próby prowokacyjnej. Stosuje się w tym celu dożylnie podanie wapnia, pentagastryny czy doustnie omeprazolu, przy czym próba pentagastrynowa jest stosowana najczęściej. Oznaczenie stężenia kalcytoniny przeprowadza się w próbkach pobranych w 2, 5 i 10 minut po podaniu pentagastryny (0,5 µg/kg masy ciała). Wzrost stężenia kalcytoniny powyżej 30 pg/ml świadczy o obecności komórek nowotworowych. Wysokie stężenie kalcytoniny jest wskazaniem do badań obrazowych dla lokalizacji ogniska nowotworowego. Jeżeli ich wynik jest ujemny, można rozważyć cewnikowanie żył szyjnych i wątrobowych. Wzrost stężenia kalcytoniny w określonej próbce po podaniu pentagastryny pozwala zlokalizować wznówę lub przerzut w dorzeczu żyły, z której pobrano próbkę.

Stosunkowo rzadko obserwuje się prawidłowe stężenie kalcytoniny u chorych z jawnym klinicznie rakiem rdzeniastym. U części chorych może on wynikać z niskiego stopnia zróżnicowania nowotworu i utraty czynności hormonalnej. Należy też pamiętać, że wysokie stężenia antygenu (w tym przypadku kalcytoniny) może hamować jego wiązanie z przeciwciałem, używanym w teście radioimmunologicznym, przez co uzyskuje się wynik fałszywie ujemny (tzw. „hook effect”). Aby wykryć to zjawisko, wystarczy oznaczyć surowicę po rozcieńczeniu. Rozcieńczenie surowicy jest zresztą konieczne bardzo często, gdyż stężenia kalcytoniny obserwowane u chorych na raka rdzeniastego tarczycy mogą 10-1000 x przekraczać zakres stężeń oznaczalnych w dostępnych testach immunometrycznych.

Inne markery nowotworowe mają w raku rdzeniastym tarczycy mniejsze znaczenie, najczęściej stosuje się badanie CEA. Wzrost CEA przemawia za znacznym zaawansowaniem choroby.

Biochemiczne rozpoznanie guza chromochłonnego wymaga oznaczania katecholamin i ich metoksypochodnych w dobowej zbiorce moczu lub we krwi (25).

Rozpoznanie nadczynności przytarczyc wymaga oznaczenia wapnia zjonizowanego i fosforu w surowicy krwi oraz oznaczenia parathormonu metodą immunoradiometryczną, pozwalającą na swobodny pomiar stężenia natywnej cząsteczki PTH.

Badania obrazowe

Oprócz klasycznych badań radiologicznych, bardzo pomocnych dla rozpoznania RRT i guza chromochłonnego, w obrazowaniu RRT stosuje się scyntyografię dedykowanymi znacznikami, do których należy $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, ^{131}I -mIBG, przeciwciała monoklinalne przeciw CEA lub kalcytoninie oraz analogi somatostatyny. W ostatnich latach coraz większe znaczenie dla lokalizacji ognisk nowotworowych ma scyntygrafia PET. Niemniej, także tu istnieje problem granicznej masy guza, poniżej

której nie daje się zlokalizować ogniska mimo podwyższonego stężenia Ct. Kalcytonina jest bardzo czułym markerem rozsiewu raka tarczycy i sygnalizuje obecność niewielkich ognisk, które nie mogą być wykryte jeszcze w żadnym badaniu obrazowym.

W nadczynności przytarczyc stosuje się badanie USG i scyntyografię ^{99m}Tc -MIBI. Te badania są dość skuteczne w lokalizowaniu gruczolaków, mniej przydatne w diagnostyce rozrostu przytarczyc, który jest częstą przyczyną nadczynności przytarczyc w MEN 2A.

Leczenie dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy

Leczenie jawnego dziedzicznego RRT nie odbiega zasadniczo od leczenia postaci niedziedzicznej, trzeba jednak uwzględnić kilka elementów charakterystycznych dla postaci dziedzicznej (11). Najistotniejsze z nich obejmują konieczność wykluczenia obecności guza chromochłonnego przed podjęciem operacji tarczycy i szersze wskazania do elektywnej limfadenektomii (to znaczy wykonywanej planowo, niezależnie od tego czy obserwuje się cechy przerzutów do węzłów chłonnych czy też nie stwierdza się ich powiększenia).

Polskie rekomendacje leczenia operacyjnego dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy zostały opracowane w roku 1995 i zmodyfikowane w 2000 i 2006 (26), rekomendacje leczenia guzów chromochłonnych nadnerczy ukazały się w roku 2006 (27).

Leczenie operacyjne

Radykalna operacja jest leczeniem z wyboru w raku rdzeniastym tarczycy.

Minimalny zakres operacji powinno obejmować całkowite wycięcie gruczołu tarczowego wraz z wycięciem centralnych węzłów chłonnych szyi. Wielu autorów uważa, że rutynowo należy usuwać także węzły boczne szyi, a mniej rozległa operacja może być przeprowadzona tylko u młodych pacjentów (12). Wieloogniskowy wzrost nowotworu w postaci dziedzicznej oraz wysokie ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych szyi uzasadniają wskazania do elektywnej limfadenektomii, znacznie szersze, niż w raku zróżnicowanym.

Przynajmniej u 50% chorych w chwili rozpoznania choroby występują już przerzuty do węzłów chłonnych (28). Usuwanie węzłów chłonnych śródpiersia górnego z dostępu szyjnego jest też zalecane u chorych, u których stwierdza się przerzuty w węzłach środkowych szyi. Niemniej, w ostatnich latach zaleca się raczej indywidualizację leczenia w zależności od lokalizacji mutacji, wieku chorego i stężenia kalcytoniny.

W leczeniu operacyjnym guza chromochłonnego nadnerczy stosuje się adrenalektomię. Z wyboru stosuje się operacje laparoskopowe z subtotalną resekcją nadnercza. Zasadniczą rolę w przygotowaniu chorego do operacji odgrywa co najmniej dwutygodniowe leczenie antagonistami receptora α -adrenergicznego (25).

Leczenie operacyjne nadczynności przytarczyc jest również leczeniem z wyboru.

Ponieważ u większości chorych dochodzi do rozrostu wszystkich przytarczyc, konieczna jest subtotalna paratyreoidektomia (usunięcie 3 ½ przytarczyc). Nawroty są jednak częste i dlatego ostatnio rozważa się leczenie farmakologiczne bifosfonianami lub kalcymimetykami podejmując decyzję o leczeniu operacyjnym tylko w razie ich nieskuteczności.

Radioterapia

Korzyści pooperacyjnej radioterapii uzupełniającej RRT nie zostały jednoznacznie udowodnione i dlatego nie jest ona stosowana rutynowo.

Chemioterapia

W RRT nie uzyskano zadowalających efektów po leczeniu zarówno chemioterapią monolekową, jak i schematami wielolekowymi.

Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych

W raku rdzeniastym tarczycy prowadzi się obecnie kilka badań II/III fazy dla oceny skuteczności swoistych inhibitorów kinaz tyrozynowych, hamujących receptor VEGF i receptor RET.

Terapia ¹³¹I-mIBG

W RRT nie ma wskazań do leczenia izotopem jodu ¹³¹I, stosuje się natomiast znakowaną jodem ¹³¹I metajodobenzylguanidynę (¹³¹I-mIBG). Ten sam radiofarmaceutyk może być stosowany w leczeniu nieoperacyjnych guzów chromochłonnych nadnerczy.

Postępowanie w razie wykrycia nosicielstwa mutacji protoonkogenu RET

Tab. 3. Zasady postępowania u członków rodziny chorego na dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy

	FMTC	MEN 2A	MEN 2B
badanie DNA	jak najszybciej po wykryciu mutacji u chorego członka rodziny, optymalnie:		
	do 6 roku życia	2-3 rok życia	zaraz po urodzeniu
badanie podstawowego stężenia kalcytoniny	u wszystkich członków rodziny równoległe do badania DNA		
próba pentagastrynowa	u tych nosicieli mutacji, u których podstawowe stężenie kalcytoniny jest prawidłowe; potem co rok u tych nosicieli, którzy nie zdecydowali się na operację profilaktyczną		
badanie USG tarczycy	pierwszy raz po wykryciu nosicielstwa mutacji, potem po stwierdzeniu dodatniej próby pentagastrynowej		
profilaktyczna tyreoidektomia	6 rok życia	6 rok życia	do 1 roku życia
badanie metoksykatecholamin w dobowej zbiórce moczu	niepotrzebne u nosicieli mutacji w kodonach 768 i 891, a przy innych mutacjach w tych rodzinach, w których jest co najmniej 4 członków rodziny z RRT i nie ma żadnego przypadku guza chromochłonnego nadnerczy	w 5 roku życia, potem od 10 roku życia co rok	w 2 roku życia, potem co rok
badanie TK nadnerczy	niepotrzebne u nosicieli mutacji w kodonach 768 i 891, a w innych mutacjach w tych rodzinach, w których jest co najmniej 4 członków rodziny z RRT i nie ma żadnego przypadku guza chromochłonnego nadnerczy	pierwszy raz w 10 roku życia, potem co 2-3 lata	pierwszy raz w 5 roku życia, od 10 r.ż. co rok
badanie stężenia wapnia zjonizowanego i fosforu oraz PTH	niepotrzebne	między 20-30 rokiem życia co 2 lata, potem co rok	niepotrzebne

Wraz z rozwojem diagnostyki molekularnej pojawia się pytanie – jakie konsekwencje terapeutyczne winny wiązać się z wykryciem nosicielstwa mutacji u zdrowych członków rodziny. Obowiązujące obecnie zasady badania i wskazania do dalszego postępowania w RRT zawiera tabela 3.

Dziedziczny RRT stanowi przykład dziedzicznego nowotworu, w którym sprawdzono stosowanie operacji profilaktycznych. Pierwsze doniesienia o profilaktycznych tyreoidektomiach pojawiły się w 1995 roku. Wells i wsp. opisali wówczas 5 członków rodzin z zespołem MEN 2A, u których wykryto mutacje protoonkogenu *RET* i w konsekwencji przeprowadzono całkowite wycięcie tarczycy, mimo, że podstawowe i stymulowane pentagastryną stężenie kalcytoniny było prawidłowe. W analogicznej sytuacji Pacini i wsp. Wykazali u dwóch operowanych nosicieli mnogie mikroogniska raka. W dyskusji opublikowanej w *Surgery* już wówczas, w 1995 roku, podkreślano, że pytanie o profilaktyczną tyreoidektomię w dziedzicznym RRT nie brzmi „Czy operować?”, ale raczej „Kiedy operować?”.

Niemniej, początkowo przeprowadzanie operacji całkowitego wycięcia tarczycy u zdrowych osób, tylko na podstawie analizy DNA (29).

Analiza opublikowanych prac dotyczących profilaktycznych tyreoidektomii wykazuje, że u nosiciela mutacji w eksonie 10 lub 11 przy ujemnej próbie pentagastrynowej ryzyko wykrycia mikroogniska raka wynosi około 35-40%. W około 55% stwierdza się wówczas hiperplazję komórek C, a zaledwie 10% tarczyc opisano jako prawidłowe. Przy dodatniej próbie pentagastrynowej aż w 85% przypadków wykryto mikroogniska raka.

Także własne wyniki w pełni odpowiadają tej analizie, skoro u wszystkich operowanych przez nas dzieci stwierdziliśmy nadmierną proliferację komórek C. U trojga dzieci uchwyciliśmy moment konwersji próby pentagastrynowej, do której doszło między 7 a 12 rokiem życia (21). Hiperplazja komórek C, stwierdzana mikroskopowo, jest zjawiskiem wcześniejszym niż konwersja próby pentagastrynowej – potrzebne jest osiągnięcie pewnej „masy krytycznej” komórek C, zanim ich rozrost ujawni się nadmiernym wydzielaniem kalcytoniny, nawet po silnym bodźcu stymulacyjnym.

Przedstawiając zalety profilaktycznej operacji należy stwierdzić, że w razie wykrycia mutacji prawdopodobieństwo wystąpienia choroby nowotworowej do 35 roku życia przekracza 95%. U większości nosicieli rak rozwinie się w 10-15 roku życia, ale możliwy jest także jego wcześniejszy rozwój. Co więcej, z piśmiennictwa wynika, że operacja wykonana w momencie, kiedy próba pentagastrynowa jest od dłuższego czasu podwyższona lub wręcz obserwuje się zwiększone podstawowe stężenie kalcytoniny, obciążona jest około 50% ryzykiem nieskuteczności – mimo radykalnej makroskopowo operacji, stężenie kalcytoniny pozostaje po operacji nieprawidłowe. Przyczyna niepowodzeń leży w wieloogniskowym wzroście raka i szybkim przerzutowaniu do niepowiększonych węzłów chłonnych. Skoro dobre wyniki leczenia (ponad 90% wyleczeń) można osiągnąć tylko we wczesnym stadium choroby, a ryzyko powikłań pooperacyjnych w wyspecjalizowanych ośrodkach nie przekracza 2%, można w tych ośrodkach polecać profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy, tym bardziej, że leczenie substytucyjne tyroksyną, konieczne po operacji, może być dobrze monitorowane i w pełni zapewnia eutyreozę. Uważne kontrolowanie stężeń TSH i fT4 gwarantuje prawidłowy rozwój dziecka, dlatego też obawa przed niedoczynnością tarczycy i jej konsekwencjami nie powinna być przyczyną dla odkładania operacji.

Przeciwnicy profilaktycznej tyreoidektomii argumentują, że możliwość wcześniejszego wykrycia raka rdzeniastego poprzez powtarzanie oznaczeń poziomu kalcytoniny w próbie pentagastrynowej pozwala na dokonanie operacji we wczesnej fazie choroby, a więc obniża ryzyko operacji niepotrzebnej. W świetle własnego doświadczenia, w którym hiperplazja komórek C tarczycy była obecna u wszystkich chorych, nawet przy prawidłowych wartościach próby pentagastrynowej, i w świetle danych z piśmiennictwa, takie postępowanie wydaje się niepotrzebnym zwiększeniem ryzyka rozwoju raka, tym bardziej, że ewentualny zysk wynikający z opóźnienia operacji jest nieduży przy znaczącym ryzyku przeoczenia progresji choroby nowotworowej.

Dralle i wsp. podkreślają, że profilaktyczna tyreoidektomia powinna obejmować również wycięcie centralnego układu chłonnego szyi, jeżeli stężenie kalcytoniny jest nieprawidłowe lub jeżeli pa-

cjent jest starszy niż 10 lat. Obustronna limfadenektomia szyjna powinna być przeprowadzona w przypadku podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych lub wykazania podwyższonego stężenia kalcytoniny u chorych starszych niż 15 lat.

Odrębna kwestia to zagadnienie trwałych powikłań po operacji profilaktycznego całkowitego wycięcia tarczycy. Większość autorów widzi je rzadko, duża analiza Dralle'a oceniła ryzyko wywołania niedoczynności przytarczyc na 6,7%, a ryzyko jednostronnego uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego na 1,3%, przy czym nie zależało ono od wieku operowanych dzieci.

Ostatecznym kryterium, które powinno przemawiać za profilaktyczną tyreoidektomią jest zwiększenie zysku terapeutycznego – wzrost odsetka wyleczeń bez zwiększenia ryzyka powikłań. Ze względu na fakt, że operacje profilaktyczne wynikające ze wskazań uzyskanych z analizy genetycznej są przeprowadzane dopiero od 1994 roku, w piśmiennictwie nie ma jeszcze pełnej oceny tego zagadnienia, niemniej w ogromnej większości przypadków, w tym także w doświadczeniu Instytutu Onkologii w Gliwicach, uzyskano normalizację pooperacyjnego stężenia kalcytoniny. Nie opisano dotąd w piśmiennictwie ani jednego przypadku nawrotu hiperkalcytoninemii po profilaktycznej tyreoidektomii, chociaż teoretycznie jest to oczywiście możliwe, choćby ze względu na obecność komórek C w grasicy. Ze względu na krótki czas obserwacji nie wiadomo, jak będzie przebiegał rozwój guzów chromochłonnych u chorych operowanych profilaktycznie. W chwili obecnej nie ma też wskazań do profilaktycznej operacji nadnerczy.

Podsumowanie

Pamiętaj:

1. Każdy przypadek raka rdzeniastego tarczycy wymaga przeprowadzenia badania DNA pod kątem mutacji protoonkogenu *RET*, nawet przy ujemnym wywiadzie osobniczym i rodzinnym.
2. U wszystkich chorych na dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy konieczne jest wdrożenie badań w kierunku poszukiwania tej samej mutacji u członków ich rodzin. Umożliwia to wczesne wykrycie raka rdzeniastego tarczycy i innych chorób wchodzących w skład zespołu MEN 2.
3. U bezobjawowych nosicieli mutacji genu *RET* wskazane jest wykonanie profilaktycznego całkowitego wycięcia tarczycy.
4. Wiele przypadków dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy wywołana jest przez mutacje prowadzące do zespołu MEN 2A, w którym może wystąpić też guz chromochłonny nadnerczy i (znacznie rzadziej) nadczynność przytarczyc. Dlatego w przypadku rozpoznania raka dziedzicznego należy sprawdzić, czy typ mutacji wiąże się z koniecznością wdrożenia programu badań dla wczesnego rozpoznania guza chromochłonnego i nadczynności przytarczyc.
5. W pełnoobjawowym zespole MEN 2A należy najpierw wykonać operację guza chromochłonnego nadnerczy, dopiero potem operację raka rdzeniastego tarczycy.
6. W zespole MEN2A należy pamiętać, że nie tylko nieprawidłowo leczony rak rdzeniasty tarczycy ale także zbyt późno rozpoznany lub nieprawidłowo leczony guz chromochłonny nadnerczy może być przyczyną śmierci chorego.

Piśmiennictwo

1. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathology entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152-161.
2. Eng C. *RET* proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 380-93.
3. Wiench M, Włoch J, Wygoda Z, Gubała E, Kula D, Kwaśniewski M, Przybylik-Mazurek E, Ratajczak R, Działkowiak H, Kukulska A, Roskosz J, Szubiński Z, Jarzab B. Genetic diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B. *Endokrynologia Polska* 2000; 51: 67-76.
4. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, Saint-Andre JP, Franc B, Rohmer V, Jallet P, Bigorgne JC. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78: 114-120.

5. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA, Jr. Mutations of the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851-856.
6. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Hoppener JW, van Amstel HK, Romeo G, Ponder BAJ. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375-376.
7. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L, i wsp. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458-460.
8. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjold M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET Mutation Consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575-1579.
9. Eng C, Mulligan LM. Mutations of the RET proto-oncogene in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes, related sporadic tumors, and Hirschsprung disease. *Human Mutation* 1997; 9: 97-109.
10. Gagel RF, Cote GJ. Pathogenesis of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Cancer*. Kluwer Academic Publisher. Boston/Dordrecht/London, 1998.
11. Włoch J. Postępowanie chirurgiczne w dziedzicznym raku rdzeniastym tarczycy: modyfikacje wynikające z diagnostyki mutacji germinalnych protoonkogenu RET i badania profilu molekularnego guzów. *Nowotwory (w druku)*.
12. Gimm O, Sutter T, Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 156-65.
13. Kitamura Y, Goodfellow PJ, Shimizu K, Nagahama M, Ito K, Kitagawa W, Akasu H, Takami H, Tanaka S, Wells SA Jr. Novel germline RET protooncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC. *Oncogene* 1997; 14: 3103-3106.
14. Berndt I, Reuter M, Saller B, Frank-Raue K, Groth P, Grussendorf M, Raue F, Ritter M, Hoppner W. A new hot spot for mutations in the RET protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 770-774.
15. Bolino A, Schuffenecker I, Luo Y, Seri M, Silengo M, Tocco T, Chabrier G, Houdent C, Murat T, Schlumberger M, Tourniaire J, Lenoir GM, Romeo G. RET mutations in exons 13 and 14 of FMTC patients. *Oncogene* 1995; 10: 2415-2419.
16. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Healey CS, Zvelebil MJ, Stonehouse TJ, Ponder MA, Jackson CE, Waterfield MD, Ponder BA. AJ novel point mutation in the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma and in family with FMTC. *Oncogene* 1995; 10: 509-513.
17. Hofstra RM, Fattoruso O, Quadro L, Wu Y, Libroia A, Verga U, Colantuoni V, Buys CH. A novel point mutation in the intracellular domain of the RET protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4176-4178.
18. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho NMJ, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, Khorana S, Schultz PS, Richards CS, Gagel RF. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3740-3745.
19. Jarząb B, Włoch J, Wiench M, Gubała E, Wygoda Z, Lange D, Fiszer-Kierzkowska A, Ściegłńska D, Lisowska K, Kula D, Krawczyk Z. Wczesna diagnostyka zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 poprzez analizę genetyczną germinalnych mutacji protoonkogenu RET. *Endokrynol Pol* 1999; 50: 127-134.
20. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van Veen JM, van Gils AP, de Wit MJ, Zewald RA, Berends MJ. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Eng J Med* 1994; 331: 828-835.
21. Włoch J, Wygoda Z, Wiench M, Lange D, Gubała E, Jarząb B. Profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy u nosicieli mutacji w protoonkogenu RET powodujących dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy. *Pol Przegl Chir* 2001; 73 (7): 569-585.
22. Krassowski J, Słowińska-Srzednicka J, Gietke M, Sawicki A, Kokot F, Zgliczyński S. Oznaczanie kalcytoniny w rozpoznawaniu i ocenie wyników leczenia raka rdzeniastego tarczycy. *Pol Tyg Lek* 1989; 44: 757-759.
23. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, DiCoscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 826-829.
24. Wasylewski A, Skrzypiek J, Kokot F, Śledziński Z. Przydatność oznaczania kalcytoniny w ocenie doszczętności zabiegu operacyjnego u chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy. *Endokrynol Pol* 1981; 32: 239-244.
25. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Medycyna Praktyczna* 2002.
26. Rekomendacje Diagnostyka i Leczenie raka tarczycy przyjęte podczas III Konferencji naukowej „Rak tarczycy”, Szczyrk, 25.03.2006 *Endokrynol Pol* 2006; 57 (4): 458-477

27. Kos-Kudła B, Ćwikła J, Jarzab B, Jeziorski K, Królicki L, Krzakowski M, Nasierowska-Guttmejer A, Rydzewska G, Stachura J, Szawłowski. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET). *Onkologia w praktyce klinicznej* 2006; 2 (2): 73-78.
28. Podwiński A, Skrzypek J. Rak rdzeniasty tarczycy – spostrzeżenia własne. *Polish J Endocrinol* 1995; Suppl 2 No 3: 233-241.
29. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-raue K, Gortz G, Niederle B, Wahl RA, Koch B, Walgenbach S, Hampel R, Ritter MM, Spelsberg F, Heiss A, Hinze R, Hoppner W: Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescent with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg*, 1998; 22: 744-750.