

MEĐULARNI RAK ŠČITNICE

Damijan Bergant

Uvod

V skupini ščitničnih rakov so najkasneje odkrili medularnega raka ščitnice (MTC). Kljub temu da so že leta 1901 in kasneje 1951 opisovali posamezne značilnosti MTC, kot sta amiloid v tumorju ščitnice in od drugih rakov ščitnice različen kliničen potek bolezni, je klinično patološko enoto prvi opisal Hazard s sodelavci leta 1959. MTC je maligni tumor parafolikularnih ali C-celic, ki so ektodermalega izvora in normalne tvorijo kalcitonin (TC). To lastnost ohranijo tudi, ko so tumorsko spremenjene. Bolezensko povišana vrednost TC v krvi bolnika tako praktično pomeni diagnozo MTC. Poleg TC, ki je pravzaprav idealen tumorski označevalec, lahko MTC tvori in izloča še vrsto drugih bioaktivnih snovi, od katerih ima uporaben pomen tudi CEA.

S spoznanji, da se MTC lahko pojavlja skupaj s feokromocitomom (PHEO), tipično postavbo bolnika, nevrofibromatozo sluznic hiperparatiroidizmom (HPTH) in drugimi boleznimi ter dedno v približno četrtini primerov, se je zanimanje znanstvenikov za MTC še povečevalo.

Glede na spremljajoče bolezni oziroma njihovo odsotnost ločimo:

1) MTC

2) multiplo endokrinopatijo (MEN) tipa 2A (MTC, PHEO, HPTH)

3) MEN 2B (MTC, PHEO, marfanoidna postavba, gangliofibromatoza sluznic ter spremembe na sklepih)

MEN niso vedno popolne. Povsod je prisoten MTC, v 30-50 % še PHEO in 20-30% tudi HPTH. Slednji endokrinopatiji se lahko pojavljata asinhrono z MTC. V sklopu MEN 2B je praviloma prisotna tudi nevrofibromatoza sluznic.

Glede na dednost MTC delimo na:

A) sporadične in

B) dedne oblike, ki predstavljajo približno 25 -30% primerov MTC. Dedne oblike so praviloma MEN 2A, 2B ter družinska oblika MTC brez MEN (FMTC).

MTC se deduje avtosomno dominantno. Znana so mesta tipičnih mutacij na RET proto-onkogenu na 10. kromosomu, ki določajo nastanek MEN 2A ali 2B ter FMTC. Tudi pri sporadični obliki MTC so našli različne mutacije v področju RET proto-onkogenega.

Presejanje

Dejstvu, da z določanjem TC, tumorskega označevalca, v krvi pregledovancev lahko odkrijemo MTC in da se ta v približno 25% deduje avtosomno dominant-

no, omogočata zgodnje odkrivanje začetnih primerov MTC in celo predstopnje MTC - hiperplazije C-celic, pri krvnih sorodnikih bolnikov z MTC. Iz literature je znano, da med mnogimi snovmi najbolj povečata izločanje TC pentagastrin in kalcij, kar uporabimo pri stimulacijskem testu.

Pregledovancu, krvnem sorodniku bolnika z MTC, želimo določiti osnovne vrednosti TC v krvi in vrednosti po stimulaciji s penagastrinom, da bi lahko ugotovili morebitno začetno dedno obliko MTC. Ko torej preiskovancu odvzamemo kri za določitev osnovne vrednosti TC, mu nato počasi (5s) injiciramo i.v. penta-gastrin 0,5 µg/kg telesne teže in odvzamemo vzorce krvi po 1, 3, in 5 minutah.

Osnovne vrednosti TC so bolezensko zvišane pri klinično zaznavnem MTC, medtem ko pri klinično nezaznavni bolezni in hiperplaziji C-celic dobimo patološki odgovor šele po stimulaciji.

V zadnjih letih pa v svetu genetsko testiranje krvnih sorodnikov bolnikov z MTC počasi zamenjuje provokacijske teste zaradi prednosti, ki jih ima. Z genskim testiranjem odkrijemo tipične mutacije na RET proto-onkogenu, ki pripeljejo do dedne oblike MTC, zato **lahko delujemo preventivno** in osebe z dokazanimi mutacijami zdravimo, še preden se bolezen razvije. Rezultati genetskega testiranja so **povsem specifični** in **občutljivi** v več kot 95% primerov.

Genetsko testiranje je končano z **enkratnim** odvzemom preiskovančeve krvi, kjer v jedrni DNA leukocitov z ustaljenimi postopki določijo tipične mutacije na RET proto-onkogenu. S takim testiranjem tudi **bistveno zmanjšamo število pregledovancev** in jih omejimo na resnično ogrožene.

Diagnosti in klinična slika

Anamneza:

Družinska anamneza je značilna le pri družinah z znano dedno obliko MTC. V vseh ostalih primerih moramo biti pozorni na anamnestične podatke, kot so: pojavljanje bolezni oziroma tumorjev ščitnice pri krvnih sorodnikih pregledovanega bolnika, njegove morebitne težave s sklepi in kronično zaprtje ali driske v otroštvu, pojav ledvičnih in/ali žolčnih kamnov, zvišan krvni pritisk, omedlevice, močnje vida in bolečine v "tumorju na vratu". Upošteva je spol in starost bolnika s "tumorjem" na vratu omenjena znamenja usmerjajo v nadaljnje preiskave za dokazovanje MTC, PHEO in HPTH.

Klinični pregled:

MTC se klinično pojavlja podobno kot drugi maligni tumorji ščitnice - kot zatrdlina v ščitnici ("bula na vratu"), ki jo velikokrat spremljajo povečane vratne bezgavke.

Značilne razlike v klinični sliki pa nam pomagajo odkriti MTC, sicer redko obliko raka ščitnice (7-10%).

MTC je čvrst, praviloma raste počasi in je spontano ali na otip občutljiv tumor, ki se največkrat pojavi v zgornji tretjini ščitnice. Zgodaj zaseva v regionalne bezgavke, ko pa se bolezen razširi, so zasevki MTC najpogostejši v jetrih,

pljučih in kosteh. Bolniki z zasevki v jetrih imajo lahko driske, redkeje pa metastaze tvorijo bioaktivne snovi, ki klinično simulirajo druge endokrinološke bolezni, kot sta kushingov sindrom ali karcinoid.

MTC v sklopu MEN 2B je diagnostično najbolj enostaven, a ga žal zaradi redkosti bolezni velikokrat spregledamo. Bolniki imajo namreč značilno marfanoidno postavo in nevrofibromatozne spremembe sluznic. Bolnik z marfanoidno postavo je visok in gracilen. Okončine so nesorazmerno dolge in izražena je različna stopnja mišične oslabelosti. Prisotne so tudi deformacije sklepov, predvsem kolen. Obraz je podolgovat, uhliji štrleči; očesni veznici, in sluznica ustnic ter jezika so praviloma zaradi številnih nevrofibromov deformirane. Le ti so lahko posejani tudi po sluznici prebavnega trakta, v prvi vrsti širokega črevesa, kar klinična slika odraža kot kronično zaprtje ali driske. Ta znamenja bolezni so različno intenzivno prisotna že v ranem otroštvu in so tako značilna za MTC v sklopu MEN 2B, da zahtevajo takojšnje diagnostično potrditev in zdravljenje.

Preiskave:

Vsakega bolnika, pri katerem sumimo na MTC, pregledujemo kot začetnega člana družine z dedno obliko MTC in spremljajočimi endokrinopatijami, predvsem PHEO.

Osnovni preiskavi za spoznanje MTC sta slepa ali ultrazvočno vodena citološka punkcija tumorja ščitnice in/ali metastaze s tanko iglo (FNAB) in določitev osnovnih vrednosti kalcitonina v krvi preiskovanca. Izjemoma je potrebno imunocitokemično barvanje preparatov FNAB na TC.

Izvid FNAB MTC in patološko visoke vrednosti TC v krvi bolnika potrdijo diagnozo MTC, ki zahteva naslednje:

- a/ preiskave za zamejitev MTC (ultrazvočna preiskava vratu in trebuha, scintigrafske preiskave, računalniška tomografija (CT), predvsem mediastinuma in pljuč)
- b/ preiskave za potrditev oz. izključitev morebitne spremljajoče MEN, predvsem PHEO (določanje kateholaminov, metanefrinov, 5-HIA, VMA in dopamina v urinu ter J131 -MIBG scintigrafijo telesa). Če ugotovimo morebitni spremljajoči PHEO, moramo le-tega zdraviti najprej.

Zdravljenje MTC

Edino učinkovito zdravljenje MTC je **operativno**. Totalna odstranitev ščitnice z odstranitvijo centralnih bezgavk in modficirana disekcija vratnih bezgavk je ustrezen kirurški poseg. Glede na regionalno razširjenost bolezni lahko opisano operacijo nadaljujemo tudi z mediastinalno disekcijo bezgavk. Bolniki morajo kasneje doživljenjsko jemati preparate tiroksina v nadomestnem odmerku.

Mnenja o zdravljenju MTC s **teloradioterapijo in/ali kemoterapijo** so deljena in tako zdravljenje pride v poštev le pri lokalno napredovalih, neoperabilnih in razširjenih oblikah bolezni.

Uspешnost zdravljenja lahko natančno vrednotimo z merjanjem TC v krvi bolnikov, npr. po operaciji. Če po operaciji vrednosti TC padejo na normalo in take ostanejo tudi po stimulaciji s petagastrinom, je bil poseg uspešen in lahko pričakujemo ozdravitev.

Žal že pri lokalno malo napredovalem MTC z zasevki v vratnih bezgavkah redko uspemo z operacijo normalizirati vrednost TC v krvi.

Velikokrat torej opazujemo mnogo nižje vrednosti TC, kot so bile pred operacijo, a še vedno bolezensko visoke. Pri sledenju bolnikov s takimi vrednostmi TC, je pomembno morebitno naraščanje vrednosti označevalca pri večkratnih merjenjih. Če tako naraščanje ugotovimo, si prizadevamo s preiskavami, kot so CT, UZ, scintigrafije, NMR ter vzorčenjem venske krvi in primerjanjem dobljenih vrednosti TC, odkriti ostanek, zasevek ali ponovljen MTC.

Stanje, ko so vrednosti kalcitonina v krvi bolnikov patološke, ni pa morfoloških znamenj MTC, predstavljata največji problem diagnostike in zdravljenja bolezni.

Nekateri napovedani dejavniki

Pri MTC je napovedno najpomembneši **stadij bolezni** v času zdravljenja. Le hiperplazija C-celic, predklinična oblika MTC in v ščitnici lokaliziran MTC so ozdravljive oblike bolezni in zato ima zgodnje odkrivanje dedne oblike MTC tako odločujoč pomen.

Po podatkih iz literature je skupno preživetje bolnikov z MTC 81% in 64,2% 5-letno oz. 10-letno. Poleg stadija bolezni v času zdravljenja je napovedno ugodnejši **ženski spol**, **starost** bolnikov pa pod 40 let. Bolniki z dedno obliko MTC imajo boljše preživetje kot bolniki s sporadično obliko; v skupini z dedno obliko MTC pa ima MTC v sklopu MEN 2B najslabše preživetje.

Zaključek

MTC, tumor parafolikularnih celic se pojavlja sporadično ali dedno v različnih kliničnih oblikah. Osnovne in stimulirane krvne vrednosti TC so specifičen in občutljiv označevalec MTC tako pri bolnikih kot tudi njihovih krvnih sorodnikih v primerih dednih oblik. Genetsko presejanje z dokazom specifičnih mutacij RET proto-onkogene v primerih MEN 2A in 2B ter FMTC odpira možnosti preventivnega operativnega zdravljenja pri takih pregledovancih.

Totalna odstranitev ščitnice s centralno disekcijo bezgavk ter modificirano disekcijo vratnih bezgavk je poseg, ki ustreza.

Obsevanje in/ali kemoterapija sta rezervirana za lokoregionalno neoperabilen in razširjen MTC.

Le MTC, omejen samo v ščitnici, predklinične oblike MTC in hiperplazija C-celic so ozdravljiva stanja.

Literatura

1. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63: 319-42.
2. Moley JF. Medullary Thyroid Cancer. In: Clark OH, Duh QY eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997: 108-118.
3. Lips C.J.M., Landsvater R.M., Höppener J.W.M. et al. From medical history and biochemical tests to presymptomatic treatment in a large MEN 2A family. *Journal of Internal Medicine* 1995; 238:347-25)
4. Bergholm U, Adami HO, Bergstroem R et al. Long-term survival in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma with special reference to clinical characteristics as prognostic factors. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 37-46
5. Miller CA, Ellison EC. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B. In: Clark OH, Duh QY eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997: 619-625.
6. Guliana JM. Role of non surgical therapeutics in the treatment of patients with medullary cancer of the thyroid. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57(1): 33-40.
7. Bergant D, Auersperg M. Klinična slika medularnega raka ščitnice. *Radiol Oncol* 1993; 27:Suppl 6: 210-216.
8. Vasen H.F.A., Vermey A. Hereditary medullary thyroid carcinoma. *Cancer Detection and Prevention* 1995; 19(2): 143-150.