

MEDULARNI RAK ŠČITNICE - DEDNA BOLEZEN

Damijan Bergant¹, Damjan Glavač²

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Uvod

Medularni rak ščitnice (MTC) je rak prafolikularnih ali C-celic ščitnice, ki so del APUD sistema. Predstavlja 3-11% ščitničnih rakov, s skoraj enako ogroženostjo obeh spolov.

Tumor je pritegnil posebno pozornost raziskovalcev zaradi raznolike klinične slike, sinteze in izločanja bioaktivnih snovi, od katerih je najpomembnejši kalcitonin, ki je praktično idealen tumorski označevalec. MTC je zanimiv tumor tudi zaradi spremljajočih endokrinopatij (multipla endokrinopatija 2 (MEN2)) in predvsem dejstva, da je lahko sporadična ali dedna bolezen. Slednje ima 25 do 30% bolnikov z MTC, odstotek pa je po podatkih iz literature odvisen tudi od intenzivnosti presejalnih programov.

Patogeneza sporadičnega MTC ni znana, razvoj pa poteka preko predstopnje - hiperplazije C celic.

MTC se pojavlja dedno v sindromih MEN 2A, 2B in FMCT. Deduje se avtosomno dominantno z visoko prodornostjo a različno izraznostjo. Vznik dedne oblike MTC je posledica zarodnih točkastih mutacij *RET proto-onkogene*, ki potem spremenjen vsposbudi procese maligne transformacije C-celic. Bolnik navadno mutacijo podeduje in je prisotna tudi pri drugih članih krvnega sorodstva, lahko pa nastane »na novo«. RET onkogen z 21 eksoni vključuje tirozin kinazni receptor, ki ima svoj izvenselični cisteinski in znotrajcelični tirozin-kinazni del. Na katerem delu nastane mutacija, v veliki meri določa klinično sliko, kar potrjujejo rezultati presejalnih programov in spremljanje bolnikov. Stalnost povezave med genotipom in fenotipom ima že klinični pomen pri načrtovanju preventivne odstranitve ščitnice

Zdravljenje vseh oblik MTC je kirurško. Totalna tireoidektomija s centralno disekcijo vratnih bezgavk je operacija izbora.

Dedne oblike MTC

Dedna oblika MTC brez drugih endokrinopatij (FMCT)

Dedna oblika MTC brez drugih boleznih sindroma MEN 2 je bila prvič opisana 1986. Od sporadične oblike MTC jo ločimo s pozitivno družinsko anamnezo in

dokazom zarodne mutacije. Mutacije na eksonu 11 (kodon 630) in na eksonu 10 (kodon 609, 611, 618, 620) so najpogosteje odgovorne za FMTC in redkeje za MEN 2A. Do 10% FMCT pa povzročijo tudi mutacije znotrajceličnega tirozin-kinaznega predela gena na eksonu 13 (kodoni 768, 790, 791), eksonu 14 (kodon 804) in eksonu 15 (kodon 891).

Glede na rezultate retrospektivnih študij FMCT klinično poteka najbolj benigno. Podrobnejšo delitev na FMTC in »druge FMTC« določa število družinskih članov z MTC. Tako gre za FMTC, če so v družini vsaj 4 bolniki z MTC, pri družinah z dvema ali tremi bolniki pa govorimo o drugih FMTC. Delitev je nastala z namenom, da se izognemo možnosti nepravilne klasifikacije bolnikov z MEN 2A, kjer se lahko feokromocitom (PHEO) pojavi kasneje kot MTC, primarni hiperparatiroidizem (PHPT) pa ni izražen.

MEN 2A

Točkasta zarodna mutacija na eksonu 11, kodon 634, je odgovorna za približno 80% MEN 2A. Sindrom v 10-60% dopolnjuje še PHEO in v 10-35% primarni PHPT. (13-16) PHEO je približno v 50% bilateralen, malignen pa je v manj kot 10%.

Simptomatika PHEO je lahko zabrisana in hipertenzija je v zgodnjem stadiju bolezni redka in po nekaterih študijah je kar 7% - 37% bolnikov brez vseh težav. Zmerno zvišane vrednosti kalcija in I-PTH sta praktično edini znamenji PHPT v sklopu MEN 2A. PHPT se razvija počasi in klinična slika ne odraža patoloških sprememb kot sta hiperplazija obščitnic in adenomi.

Med variante MEN 2A uvrščajo tudi MTC in cutaneus lichen amiloidozo – srbečo dermatozo na koži med lopaticama ter MTC in Hirschsprungovo bolezen.

MEN 2B

Deden sindrom predstavljajo MTC, PHEO v približno 30% -60% ter ganglionevromatoza sluznic s tipično marfanoidno postavo bolnikov in redko zadebelitve živčnih končičev roženice. Ganglionevromatoza se lahko pojavlja v vseh sluznicah, najpogosteje pa prizadene sluznico ust, jezik in očesne veznice, kar daje bolnikom še dodatno tipičen izgled. V 90% prizadene tudi GIT. Obstipacije in megakolon v otroštvu sicer lahko dajo značilno klinično sliko Hirschsprungove bolezni, a pri bolnikih z MEN 2B gre za ganglionevromatozo in ne agangliomatozo sluznice širokega črevesja kot pri Hirschsprungovi bolezni. V literaturi opisani primeri sočasnega pojava MEN 2 in Hirschsprungove bolezni pri bolniku so primeri MEN 2A.

MTC je v sklopu MEN 2B po kliničnem poteku najbolj malignen. Klinično se manifestira že v ranem otroštvu in je v 90% jasno izražen in napredoval že v prvem desetletju življenja. Mutacije na znotrajceličnem tirozin-kinaznem delu RET proto-onkogenega (ekson 16 kodon 918) pri 95% bolnikov z MEN 2B povzročijo razvoj tipične klinične slike. Po navedbah nekaterih avtorjev kar 50% teh mutacij nastane »de novo«, kar lahko daje varljiv vtis sporadičnosti.

Diagnostika MTC in presajanje

Diagnostika klinično izraženega MTC se ne razlikuje od diagnostike drugih ščitničnih tumorjev.

Diagnozo MTC dokončno potrdimo z imunocitokemičnim dokazom TC v FNAB razmazih in histoloških preparatih.

Dedne oblike MTC lahko odkrivamo s presejanjem (screening) krvnih sorodnikov bolnika z MTC. »Klasično« **presejanje** s stimulacijskim testom s penta-gastrinom omogoča zgodnje odkrivanje MTC in njegove razvojne predstopnje HCC pri krvnih sorodnikih, ki še nimajo ali še ne opazijo znamenj bolezni. »Klasično« presejanje ni izvedljivo pri vsakem preiskovancu, saj je kontraindicirano pri nosečnicah, novorojenčkih, bolnikih z akutnimi razjedami želodca in/ali dvanajstnika, astmatikih, bolnikih s koronarno boleznijo in visokim krvnim pritiskom, znani pa so tudi sopojava pri testiranju. Rezultate presejanja omejujejo tudi tehnični pogoji, vključno z lažno pozitivnimi in negativnimi rezultati stimulacijskega testa. Ker s »klasičnim« presejanjem ugotavljamo prisotnost MTC pri ogroženih sorodnikih v določenem času, moramo v primeru negativnega izvida preiskavo ponavljati letno vsaj do preiskovančevega 45. leta.

S »klasičnim« presejanjem lahko odkrivamo le MTC, drugih spremljajočih bolezni sindroma MEN 2 pa ne.

Genetsko presejanje ima namen odkriti nosilce specifičnih mutacij *RET proto-onkogene* pred razvojem MTC pri krvnih sorodnikov bolnika z MTC, pri katerem smo določeno mutacijo že dokazali. Že enkratna genske analize krvi »ogroženih« sorodnikov omogoča določiti nosilce specifičnih mutacij *RET proto-onkogene*, kar pomeni razvoj MTC tekom preiskovančevega življenja v več kot 90%.

Gensko analizo krvi ponovimo le pri odkriti mutaciji, pred zdravljenjem bolnika, da bi se izognili morebitni tehnični napaki (zamenjava vzorca krvi itd.) Genetsko presejanja praktično nima kontraindikacij, zahteva pa še bolj poglobljeno razlago namena in izvedbe presejanja ter razlago rezultatov, ki so dokočni.

Vsi preiskovanci morajo pisno potrditi pristanek na genetsko testiranje po določilih internih predpisov oz. zakona. Odkrita in potrjena specifična mutacija *RET protoonkogene* je indikacija za preventivno odstranitev ščitnice.

Pri pregledovanih krvnih sorodnikih brez mutacij so možnosti za razvoj MTC enake kot pri ostali populaciji.

S poznavanjem povezav med genotipom in fenotipom lahko poleg MTC predvidimo tudi morebitno večjo možnost drugih bolezni sindroma MEN 2

Naši bolniki

V času 1979 – 2003 smo genetsko testirali 69 od 98 bolnikov z MTC. Mutacije smo našli pri 14 (20.2%) bolnikih in pri 16 od 31 sorodnikov (51.6%).

Namen

Z genetskim presejanjem smo želeli odkriti nosilce mutacij in tako morebitni MTC v čim bolj začetni fazi. Zanimal nas je tudi odnos med najdenim geno-

tipom (mutacijo) in fenotipom (klinično sliko) dednih MTC pri naših bolnikih – predvsem povezavo med mutacijami, velikostjo tumorja, stadijem, spremljajočim PHEO in PHPT in starostjo bolnikov ob diagnozi MTC.

Rezultati

Pri naših bolnikih smo našli mutacije kodonov 618, 634, 790 in pri eni bolnici z MTC 2B kodona 918. Slednja je zaradi jasne klinične slike in dejstva, da je bila mutacija dokazana v tumorju, izpuščena iz nadaljnjih preglednic.

Z genetskim presejanjem smo odkrili 3 nosilce mutacij, pri katerih se MTC še ni razvil, kar je potrdila histologija po opravljeni preventivni tiroidektomiji (TONOMO).

V tabeli 1 so zbrani podatki o bolnikih z mutacijo kodona 634. Te mutacije smo odkrili pri 15 (50%) bolnikih (5M in 10Ž), starih 18-76 let, iz šestih družin. PHEO in PHPT sta bila prisotna le v tej skupini bolnikov, in sicer 12 bolnikov s PHEO in 6 s PHPT.

Tabela 1. Podatki o bolnikih z mutacijo kodonov 634

Št. bol	Številka družine	Številka bolnika	Starost ob diag.	Spol	Mutacija (exon 11)	PHEO	PHPT	TNM	STADIJ
1	4	87	44	Ž	Cys-634-Tyr	R	0	T2bN0M0	2
2	4	91	18	M	Cys-634-Tyr	0	0	T1bN0M0	1
3	4	96	23	Ž	Cys-634-Tyr	0	0	T1bN0M0	1
4	4	88	41	Ž	Cys-634-Tyr	R	0	T1bN1bM0	3
5	4	95	23	M	Cys-634-Tyr	R	0	T1bN0M0	1
6	4	90	19	M	Cys-634-Tyr	L	0	T4bN1bM0	3
7	9	98	55	Ž	Cys-634-Tyr	0	0	T2bN1bM0	3
8	3	82	76	Ž	Cys-634-Gly	BIL	AD	T2bN0M0	2
9	3	83	42	Ž	Cys-634-Gly	BIL	AD	T2bN1bM0	3
10	2	4	23	Ž	Cys-634-Arg	BIL	0	T2bN1bM0	3
11	2	80	52	Ž	Cys-634-Arg	BIL	AD	T2bN1bM0	3
12	2	51	33	Ž	Cys-634-Arg	R	0	T2bN1bM0	3
13	2	3	34	M	Cys-634-Arg	R	1	T3bN1bM0	3
14	11	73	28	Ž	Cys-634-Arg	BIL	AD	T1bN1bM0	3
15	12	114	30	M	Cys-634-Arg	BIL	H	T1bN1bM0	3

“Index” bolniki povdarjeni; Št - številko; bol – bolniki; Ž – ženski; M – moški; PHEO – feokromocitom; PHPT – primarni hiperparatireoidizem; AD – adenom; H – hiperplazija, D – desno; L - levo; TNM - UICC tumorska klasifikacija (1997)

Mutacije kodona 618 smo odkrili pri 9 (30%) bolnikih starih 12-65 let (3M in 6Ž) iz štirih družin. V tej skupini je bila tudi bolnica z MTC in Hirschprungovo boleznijo v otroštvu, kar je redek primer, še posebej v povezavi z mutacijo kodona 618.

Mutacije kodona 790 smo dokazali pri 5 (16.6%) bolnikih starih 16-74 let (1M in 4Ž) iz treh družin.

Pri bolnikih z mutacijo kodonov 618 in 790 smo dokazali le MTC (FMTC) oziroma smo pri treh opravili preventivno tireoidektomijo (2 bolnici z mutacijo kodona 790 in ena z mutacijo kodona 618) kjer histološko ni bilo MTC. Tabela 2.

Tabela 2. Podatki o bolnikih z mutacijo kodonov 618 in 790

Št. bol.	Številka s družine	Številka bolnika	Starost ob diagnozi	Spol	Exon	Mutacija	TNM	STADIJ
1	1	86	22	Ž	10	Cys -618-Ser	T2bN0M0	2
2	1	24	57	M	10	Cys -618-Ser	T2bN0M0	2
3	1	55	31	Ž	10	Cys-618-Ser	T2bN0M0	2
4	1	94	12	M	10	Cys-618-Ser	T1bN1bM0	3
5	5	101	12	Ž	10	Cys -618-Ser	T0N0M0	0
6	5	97	43	Ž	10	Cys -618-Ser	T2bN1bM0	3
7	5	41	28	Ž	10	Cys-618-Ser	T1bN1aM0	3
8	10	70	36	Ž	10	Cys -618-Phe	T2aN1aM0	3
9	13	85	65	M	10	Cys -618-Phe	T3aN1bM0	3
10	6	103	20	Ž	13	Leu-790-Phe	T0N0M0	0
11	6	62	36	Ž	13	Leu-790-Phe	T2aN1aM0	3
12	7	109	51	Ž	13	Leu-790-Phe	T0N0M0	0
13	7	8	16	M	13	Leu-790-Phe	T2aN1aM0	3
14	14	84	74	Ž	13	Leu-790-Phe	T2aN0M0	2

“Index” bolniki povdarjeni; Št - številko; bol - bolniki; Ž - ženski; M - moški; TNM - UICC tumorska klasifikacija (1997)

Zanimala nas je tudi povezava med starostjo in spolom naših bolnikov z MTC ob diagnozi ter najdenimi mutacijami. Glede opažanja in majhno število bolnikov smo se odločili in združili bolnike z mutacijami v cisteinskem delu RET proto-onkogenega (kodona 618, 634) in jih primerjali z bolniki z mutacijami v tirozin-kinaznem delu (kodon 790). Rezultati so prikazani v Tabeli 3.

Tabela 3. Starost bolnikov ob diagnozi glede na spol in mutacije

Spol	Število bolnikov	Mutacije na kodonu/eksonu	Starost Mediana±SD
Ženske	16 4	618/10 in 634/11 790/13	34.5 ± 15.6 43.5 ± 27.1
Moški	8 1	618/10 in 634/11 790/13	26.5±18.0 16

SD - standardna deviacija

Zaključek

Jasne so prednosti genetskega presejanja pred »klasičnim« presejanjem s stimulacijskim testom in pomen preventivnih tireoidektomij.

V naši maloštevilni seriji se nakazuje povezava med velikostjo tumorja, stadijem MTC ob diagnozi, starostjo bolnikov in določeno mutacijo RET proto-onkogenega - predvsem pri bolnicah z mutacijo kodona 790. Možen kasnejši vznik MTC ali manj agresiven potek pri teh bolnikih primerjalno z drugimi mutacijami lahko upoštevamo pri načrtovanju preventivne tireoidektomije.

