

# OBRAVNAVA DEDNEGA RAKA ŠČITNICE

*Nikola Bešić, Damijan Bergant*

**Povzetek.** Rak ščitnice je redka bolezen, saj dosega le 1 % primerov vseh malignomov. V 10 % primerov je rak ščitnice medularne oblike, ki je dedna pri približno 25 % bolnikov z medularnim rakom ščitnice (MRŠ). Vzrok za nastanek dednega MRŠ je mutacija proto-onkogene RET. Dedni MRŠ se pojavlja v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije (MEN) tip 2A, tipa MEN-2B in kot familiarni MRŠ. Sindrom MEN-2 je avtosomsko dominantno podedovana bolezen, za katero ocenjujejo, da ima v splošni populaciji incidenco 2,5/100.000. MEN-2B ima najbolj malignen klinični potek. Dedno obliko MRŠ je mogoče odkriti s presejanjem ožjih krvnih sorodnikov bolnika z MRŠ. MRŠ se razvije kadar koli v življenju pri več kot 95 % nosilcev mutacij, zato je treba pri njih narediti profilaktično tiroidektomijo. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, na katerem zdravimo vse slovenske bolnike z MRŠ, skrbimo za genetsko svetovanje in testiranje že od leta 1996. Laboratorijski del testiranja naredijo v laboratoriju prof. dr. Damjana Glavača na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Mutacijo proto-onkogene RET smo dokazali pri 36 osebah: pri 15 prvih dokazanih nosilcih mutacije v družini (t.i. indeksni primeri) iz 15 družin in 21 njihovih krvnih sorodnikih. Štirim nosilcem mutacije smo naredili profilaktično totalno tiroidektomijo. Ob operaciji so bili stari 5, 12, 20 in 51 let. Glede na to, da pri nastanku MRŠ sodeluje RET-receptorska tirozin-kinaza, bi za zdravljenje MRŠ prišli v poštev inhibitorji tirozin-kinaze. Zaenkrat so v kliničnih raziskavah preverjali vandentanib, imatinib, sunitinib, sorafenib, motaseniab in številna druga zdravila, ki delujejo prek RET-kinaze, VEGRF, EGFR, c-KIT ali IGF-1R.

## OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Rak ščitnice je redka bolezen, saj obsega samo 1 % vseh malignomov (1). Čeprav je klinična slika pri veliki večini primerov raka ščitnice podobna, ne gre za eno bolezen, pač pa za heterogeno skupino bolezni, ki imajo različen klinični potek in prognozo: papilarni, folikularni, medularni rak in anaplastični rak ščitnice (2). Raka ščitnice razvrščamo na podlagi vrste celic, iz katerih nastane: iz tirocitov, to je celic, ki izdelujejo ščitnične hormone (papilarni, folikularni in anaplastični rak), in neuroendokrinih parafolikularnih C-celic (medularni rak) (3–5).

Dedno obliko raka ščitnice ima 25 % bolnikov z medularnim rakom ščitnice (MRŠ), med bolniki s ščitničnimi raki, ki izvirajo iz tirocitov, pa ima familiarno obliko le 5 % bolnikov (6). Slednji se pojavljajo v sklopu sindroma PTEN-hamartomov (Cowdenovega sindroma, familiarne adenomatozne polipoze/Gardnerjevega sindroma, sindroma Carneyevega kompleksa tip 1, Wernerjevega sindroma, Peutz Jeghersovega sindroma in sindroma ataksia-teleangiektazija) (6). Med bolniki s papilarnim rakom ščitnice ima približno 5 % bolnikov familiarno obliko papilarnega raka z oksifilijo ali brez nje, familiarnega papilarnega raka ščitnice s papilarnim rakom ledvic ali familiarnega papilarnega raka ščitnice z multinodozno golšo (7).

## **MEDULARNI KARCINOM**

MRŠ nastane iz celic C ščitnice, ki med drugimi bioaktivnimi snovmi izločajo hormon kalcitonin. Sodi med nevroendokrine tumorje. Ima ga približno 5–10 % bolnikov z rakom ščitnice (8). Približno 75 % bolnikov z MRŠ ima sporadično obliko, dedno pa približno 25 % bolnikov (9–11).

### **Dedni medularni rak ščitnice**

Dedni MRŠ se pojavlja v sklopu naslednjih sindromov: multiple endokrine neoplazije (MEN) tip 2A, ki je najpogostejši, MEN-2B in familiarni MRŠ (12). MEN-2B ima najmalignejši klinični potek (13). MEN-2 je avtosomsko dominantno dedna bolezen, za katero ocenjujejo, da ima v splošni populaciji incidenco 2,5/100.000 (14).

Dedne oblike MRŠ so posledica mutiranega protoonkogenega RET v zarodnih celicah. Mutirani protoonkogen RET prek predstopnje (hiperplazije celic C) spodbudi procese maligne transformacije ščitničnih celic C (13,15).

#### *Multipla endokrina neoplazija 2A*

MEN-2A je najpogostejša oblika MEN-2. V njenem sklopu se MRŠ pojavlja (v 100 %) v kombinaciji s feokromocitomom (v 40–50 %) ali hiperplazijo občitničnih žlez ali adenomom občitnične žleze (v 10–20 %), kožno amiloidozo ali Hirschprungovo boleznijo. Za diagnozo MEN-2A zadoščata dva elementa sindroma pri pacientu ali pri kakem članu družine (16). MRŠ se največkrat pokaže kot prva manifestacija bolezni v starosti od 5 do 25 let (17). S klasičnim fenotipom MEN-2A so povezane mutacije protoonkogenega RET na kodonu 634, nekoliko manj na kodonu 609, 611, 618 ali 620 (18). Tudi mutacije kodonov 533, 630, 790, 791, 804 ali 891 lahko povzročijo fenotip MEN-2A (18).

#### *Multipla endokrina neoplazija 2B*

Sindrom MEN-2B je najbolj agresivna oblika MEN-2, a se na srečo pojavlja bolj poredko, saj ga ima le 5–10 % bolnikov z MEN. Za MEN-2B sta značilna MRŠ in feokromocitom, ponavadi brez hiperparatiroidizma. Druge fizične značilnosti bolnikov z MEN-2B so: nevrofibromatoza sluznic, intestinalna ganglionevromatoza, Marfanoidni habitus in ohlapnost sklepov (18). Dedno mutacijo protoonkogenega RET v kodonu 918 ima kar 95 % bolnikov s klasičnim fenotipom MEN-2B (18). Nosilci mutacije skoraj vedno zbolijo že v prvem letu življenja. Sindrom MEN-2B ima agresivnejši potek MRŠ z večjo zboleznostjo in smrtnostjo kot MEN-2A. Bolniki z MEN-2B pogosto nimajo

MRŠ v družinski anamnezi, zato je pri njih najverjetnejša mutacija gena *de novo* (17).

### *Familiarna oblika medularnega raka ščitnice*

Familiarna oblika MRŠ (fMRŠ) je najmilejša oblika MEN-2. MRŠ pogosto ne spremljajo drugih manifestacij MEN. Tipično bolniki zbolijo starejši. O fMRŠ je mogoče govoriti, ko zbolijo vsaj štirje člani družine, kar je redko. Pogosto pa jo diagnosticiramo na podlagi biokemičnega in genetskega presejanja sorodnikov. Prognoza fMEN je relativno ugodna, vendar so poročali tudi o agresivnem poteku MRŠ, in to v zvezi z mutacijo kodona 804 (19). Približno polovica družin z fMRŠ ima mutacijo v intracelularnem delu protoonkogenega RET na kodonu 768, 790, 791 ali 804 (20).

### **Protoonkogen RET**

Protoonkogen RET se nahaja na kromosomu 10 v predelu q11.2 in ga sestavlja 21 eksonov. Gen RET kodira beljakovino RET (angl. *rearranged during transfection*), ki je receptor za tirozin-kinazo. Ta receptor je izražen v tkivih in tumorjih, ki so nastali iz nevralne plošče. Pri odraslih je beljakovina RET normalna v ganglijih, kromafinih celicah sredice nadledvične žleze, avtonomnih živcih in ščitničnih celicah C (21). Mutacija protoonkogenega RET deluje na presnovne poti, ki so pomembne za rast, proliferacijo, diferenciacijo, preživetje celic in programirano celično smrt. Zadošča že točkovna mutacija protoonkogenega RET, da povzroči maligno transformacijo celice.

Prvo dedno mutacijo protoonkogenega RET so odkrili že leta 1993 (22). V zadnjem desetletju se je zvečalo število tipov mutacij protoonkogenega RET. Kar 98 % bolnikov z MEN-2A in 80–90 % bolnikov z fMRŠ ima dedno mutacijo protoonkogenega RET na enem od pet cisteinskih kodonov, ki kodirajo ekstracelularno področje tirozin-kinaznega proteina RET: 609, 611, 618, 629 (ekson 10) ali 634 (ekson 11) (20). Kar 80 % bolnikov z MEN-2A ima mutacijo kodona 634 na eksonu 11 (23). Redkeje pa diagnosticiramo necisteinske mutacije, ki so pri fMRŠ (kodoni 768, 790, 791, 804, 806, 891) in MEN-2B (kodona 833 in 918) (24). Več kot 95 % bolnikov s sindromom z MEN-2B ima mutacijo kodona 918 (14). Poleg dednih mutacij protoonkogenega RET imajo bolniki tudi somatsko mutacijo na kodonu 918, ki jo je včasih mogoče najti samo v tumorju. Poročajo, da je mutacija M918T dokazljiva v tumorju kar pri 30–40 % bolnikov s sporadičnim MRŠ (14).

### *Mutacija protoonkogenega RET in ogroženost z medularnim rakom ščitnice*

Po ogroženosti z MRŠ razvrščamo nosilce dednih mutacij protoonkogenega RET v tri skupine (14). Najbolj so z agresivno obliko bolezni ogroženi nosilci

mutacije na kodonu 883, 918 ali 922, saj pri njih tumor lahko metastazira že v prvem letu življenja (14). Zaradi tako velike ogroženosti v zgodnjem otroštvu je svetovana profilaktična tiroidektomija že v prvih šestih mesecih življenja.

Z MRŠ so precej ogroženi nosilci mutacije na kodonu 609, 611, 618, 620, 630 ali 634 (14); preventivna tiroidektomija je umestna pred petim letom starosti.

Z MRŠ so manj ogroženi nosilci mutacije na kodonu 533, 768, 790, 791, 804 ali 891; MRŠ nastane kasneje v življenju, redko pred desetim letom starosti (14).

### **Zdravljenje medularnega raka ščitnice**

Splošno sprejeta predoperacijska diagnostika obsega ultrazvočno preiskavo vratu, tankoigelnno aspiracijsko biopsijo, določitev serumskih tumorskih označevalcev kalcitonina, karcinoembrionalnega antigena (CEA) in iskanje ter določitev dedne mutacije protoonkogenega RET (3, 4). Pred operacijo ščitnice je treba biokemično in z računalniško tomografijo ali z magnetnorezonančno preiskavo izključiti feokromocitom, da se med operacijo izognemo hipertenzijski krizi (3, 4). Pred operacijo moramo narediti ultrazvočno preiskavo ščitnice in vratu. Preiskavo prsnega koša in mediastinuma z računalniško tomografijo ali magnetno resonanco moramo narediti pri bolnikih z zasevki v bezgavkah in koncentracijo kalcitonina, višjo od 400 pg/ml (3).

Kirurško zdravljenje je temeljno pri MRŠ. Enako zdravimo bolnike, ki imajo sporadično ali dedno obliko MRŠ. Pri vseh bolnikih z MRŠ, ki je velik 1 cm ali več, je indicirana totalna tiroidektomija in obojestranska disekcija centralnega kompartmenta (regija VI). Disekcijo lateralnega vratnega kompartmenta (regija II–V) napravimo pri bolnikih z dokazanimi zasevki v teh bezgavkah. Pri bolnikih s tumorjem premera 1 cm ali več ali z zasevki v centralnem kompartmentu lahko napravimo profilaktično disekcijo lateralnega vratnega kompartmenta (3). Pooperacijsko obsevanje vratu in zgornjega mediastinuma je indicirano pri tumorjih T4a in T4b in če v vratu veliko bezgavk z metastazami. Za zdravljenje z obsevanjem se pri otrocih odločimo le izjemoma. V ZDA in v Evropi za zdravljenje lokoregionalno napredovale ali metastaske bolezni priporočajo vandetanib in kabozantinib (3).

Ker pri nastanku MRŠ sodeluje receptorska tirozin-kinaza RET, bi za zdravljenje MRŠ lahko prišli v poštev inhibitorji tirozin-kinaze (25). Zaenkrat so v kliničnih raziskavah preverjali vandentanib, imatinib, sunitinib, sorafenib, motaseni in številna druga zdravila, ki delujejo prek RET-kinaze, VEGFR, EGFR, c-KIT ali IGF-1R (25).

## Genetsko svetovanje in testiranje pri MRŠ

Dedno obliko MRŠ lahko odkrijemo s presejanjem ožjih krvnih sorodnikov bolnika z MRŠ. Z gensko analizo krvi, ki je za preiskovanca povsem nenevarna, je mogoče ugotoviti, če je testiranec nosilec mutacije protoonkogenega RET že pred razvojem MRŠ oziroma v začetni fazi MRŠ (26). MKŠ bo kdaj koli v življenju nastal pri več kot 95 % nosilcih mutacij, zato svetujejo profilaktično tiroidektomijo pri vseh nosilcih mutiranega gena (3, 4, 26).

### *Genetsko svetovanje in testiranje v Ljubljani*

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, na katerem zdravimo vse slovenske bolnike z MRŠ, opravljamo genetsko svetovanje in testiranje že od leta 1996. Laboratorijski del testiranja opravi Laboratorij za molekularnogenetske preiskave na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani (27, 28).

Zgodnje odkritje in čim zgodnejše kirurško zdravljenje izboljša preživetje bolnikov oziroma nosilcev mutiranega gena in manj agresivno in cenejše zdravljenje. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo v obdobju od leta 1996 do leta 2008 genetsko testirali 115/144 (79,8 %) bolnikov z MKŠ. Mutacijo protoonkogenega RET smo dokazali pri 36 osebah: pri 15 indeksnih bolnikih iz 15 družin in 21 njihovih krvnih sorodnikih (29). Mutacije protoonkogenega RET so bile na eksonih 10, 11, 13 in 16 (29). Štirje nosilci mutacij še niso zboleli. Vsem štirim smo naredili profilaktično totalno tiroidektomijo (29). Ob operaciji so bili stari 5, 12, 20 in 51 let (29). Tudi naši rezultati kažejo, da je koristno (nujno) genetsko testirati vse bolnike z MKŠ in vse krvne sorodnike nosilcev mutiranega protoonkogenega RET, saj se le tako da preprečiti nastanek MRŠ, pri že zbolelih pa začeti zdravljenje prej, kar izboljša prognozo.

## ZAKLJUČEK

Vzrok za nastanek dednega medularnega raka ščitnice je mutacija protoonkogenega RET. Vsem bolnikom s tem rakom je treba svetovati, da gredo na genetsko testiranje. Če testiranje v periferni krvi odkrije mutacijo protoonkogenega RET, je koristno testirati še krvne sorodnike. Na ta način se ugotovi, kdo je nosilec mutacije. Ker za MRŠ zboli kar 95 % nosilcev mutiranega protoonkogenega RET, je treba nosilcu mutacije svetovati profilaktično totalno tiroidektomijo. Najbolj so z agresivnim MRŠ ogroženi nosilci mutacije na kodonu 883, 918 ali 922; saj pri njih rak lahko zaseva že v prvem letu življenja. Pri nosilcih mutacije na teh kodonih zaradi velike verjetnosti za nastanek raka v zgodnjem otroštvu svetujemo profilaktično tiroidektomijo že v prvih šest mesecih življenja.

## LITERATURA

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (6): 787–803.
2. Bešić N, Tumorji ščitnice, obščitničnih žlez, nadledvičnih žlez in neuroendokrini tumorji prebavil. In: Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novakovič B, Strojan P, Žgajnar J, Jug-Hartman M, editors. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009: 272–83.
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Version 2.2013. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf)
4. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19 (6): 565–612.
5. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–214.
6. Nosé V. Thyroid cancer of follicular cell origin in inherited tumor syndromes. *Adv Anat Pathol* 2010; 17 (6): 428–36.
7. Nosé V. Familial non-medullary thyroid carcinoma: an update, *Endocr Pathol* 2008; 19 (4): 226–40.
8. Keiser HR, Beaven MA, Doppman J, Wells S Jr, Buja LM. Sipple's syndrome: medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid disease. Studies in a large family. NIH conference. *Ann Intern Med* 1973; 78 (4): 561–79.
9. Lairmore TC, Frisella MM, Wells SA. Genetic testing and early thyroidectomy for inherited medullary thyroid carcinoma. *Ann Med* 1996; 28 (5): 401–6.
10. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63 (6): 319–42.
11. Schuffenecker I, Billaud M, Calender A, Chambe B, Ginet N, Calmettes C, et al. RET proto-oncogene mutations in French MEN 2A and FMTC families, *Hum Mol Genet* 1994; 3 (11): 1939–43.
12. Gertner ME, Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5 (4): 315–25.
13. O'Riordain DS, O'Brien T, Weaver AL, Gharib H, Hay ID, Grant CS, et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116 (6): 1017–23.
14. Paragliola RA, Corsello SM, Torino F, Barbnabei A. Genetic and molecular pathophysiology of medullary thyroid carcinoma. In: Carpi A, Mechanick JI, editors. *Thyroid cancer. From emergent biotechnologies to clinical practice guidelines*. Boca Raton: CRC Press, 2011: 39–58.
15. Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973; 289 (9): 437–41.
16. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005; 15 (6): 531–44.
17. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management, *Hormones (Athens)* 2009; 8 (1): 23–8.

18. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005; 257 (1): 50–9.
19. Fattoruso O, Quadro L, Libroia A, Verga U, Lupoli G, Cascone E, et al. A GTG to ATG novel point mutation at codon 804 in exon 14 of the RET proto-oncogene in two families affected by familial medullary thyroid carcinoma. *Hum Mutat* 1998; (Suppl 1): S167–71.
20. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Franc S, Chabrier G, Baldet L, et al. Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine ret mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (8): 3746–53.
21. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36 (3): 823–37.
22. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363 (6428): 458–60.
23. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehler HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (16): 1517–25.
24. You YN, Lakhani VT, Wells SA Jr. The role of prophylactic surgery in cancer prevention. *World J Surg* 2007; 31 (3): 450–64.
25. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, Corsello SM. Molecular targeted therapies of medullary thyroid carcinoma. In: Carpi A, Mechanick JI, editors. *Thyroid cancer. From emergent biotechnologies to clinical practice guidelines*. Boca Raton: CRC Press, 2011: 351–66.
26. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Gortz G, Niederle B, et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg* 1998; 22 (7): 744–50.
27. Bergant D, Hočevar M, Bešič N, Glavač D, Korošec B, Caserman S. Hereditary medullary thyroid cancer in Slovenia – genotype-phenotype correlations. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 411–6.
28. Glavač D, Korošec B, Bergant D, Hočevar M, Bešič N. Molecular diagnostics of multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN II) In: Luzar B, Poljak M, Glavač D, Balažoč J, editors. *Molekularna diagnostika v medicini: zbornik predavanj*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2005: 185–91.
29. Bergant D, Glumac N. Rezultati genetskega presejanja bolnikov z MTC na OI v obdobju 1995–2008 – Preventivne tiroidektomije. In: Rems Miran, Studen Pauletič P, editors. *5. kongres Združenja kirurgov Slovenije z mednarodnim sodelovanjem, Kranjska Gora, 25.–27. november 2010*. Zbornik povzetkov. Ljubljana: Združenje kirurgov Slovenije, 2010: 21.