

Zdecydowana większość przypadków raka tarczycy ma charakter sporadyczny. Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest najczęściej występującą postacią dziedziczną raka tarczycy (25 proc. w grupie raka rdzeniastego tarczycy). W pracy opisano aktualny pogląd na temat objawów klinicznych raka rdzeniastego tarczycy u dzieci, postępowanie diagnostyczno-lecznicze oraz przedstawiono zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, w których występuje ta postać raka. Przyczyną zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej oraz rodzinnej postaci raka rdzeniastego tarczycy jest aktywna mutacja protoonkogenu RET. Sposób dziedziczenia choroby jest autosomalny dominujący, a wysoka penetracja genu (>95 proc.) powoduje, że prawie u wszystkich nosicieli mutacji ujawni się klinicznie rak rdzeniasty tarczycy. Morfologicznym wykładnikiem toczącego się procesu chorobowego jest wielogniskowy rozrost komórek C tarczycy, zaś biochemicznym markerem raka rdzeniastego tarczycy jest odpowiednio podwyższone stężenie kalcytoniny, podstawowe lub stymulowane pentagastryną. Współwystępowanie u chorego z rakiem rdzeniastym tarczycy nadczynności przytarczyc, guza chromochłonного nadnerczy, mnogich zwojakonerwiaków czy marfanoidalnej sylwetki ciała wskazuje na obecność zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, MEN 2A lub MEN 2B. W zespole MEN 2A najczęściej występuje mutacja w kodonie 634 genu RET natomiast u zdecydowanej większości chorych z zespołem MEN 2B występuje mutacja w kodonie 918. Znajomość tego zagadnienia, a szczególnie współwystępowania raka rdzeniastego tarczycy w zespołach mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, pozwala na szybkie wykrycie poszczególnych nowotworów i określenie zagrożenia nowotworem u członków rodzin chorych.

Słowa kluczowe: rak rdzeniasty tarczycy, predyspozycja genetyczna, dzieci.

Rak rdzeniasty tarczycy u dzieci

Medullary thyroid carcinoma in children

Marek Niedziela¹, Danuta Bręborowicz², Izabela Kulińska-Niedziela³, Jan Bręborowicz⁴, Jarosław Maceluch¹, Eugeniusz Korman¹

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieków Rozwojowego, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Pracownia Histopatologii Zakładu Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu,

³ZOZ Poznań Nowe Miasto, Oddział Okulistyczny

⁴Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

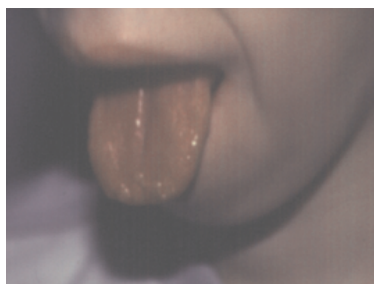
Guzy tarczycy, dość powszechnie występujące u dorosłych, stanowią trudny problem diagnostyczny, jeśli są wykrywane u dzieci. Jednak u dzieci łatwiej wybrać odpowiedni sposób postępowania w związku z tym, że guzy te są najczęściej nowotworami łagodnymi bądź złośliwymi. Guzy nowotworowe wymagają leczenia operacyjnego i następnego leczenia ukierunkowanego w zależności od ostatecznego wyniku badania histopatologicznego. Obciążony wywiad rodzinny w zakresie chorób tarczycy i/lub chorób nowotworowych zajmuje istotne miejsce w algorytmie postępowania diagnostyczno-leczniczego i wpływa na wybór metody leczenia. Każdorazowo pojawiają się pytania, czy obecność guzka nowotworowego u dziecka ma charakter sporadyczny, czy jest uwarunkowana rodzinnie oraz czy rak tarczycy jest jedynym nowotworem, czy też stanowi element zespołu chorobowego, np. zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN 2A lub MEN 2B. O ile w grupie wszystkich raków tarczycy ok. 5–10 proc. uważa się za postacię dziedziczną, to w grupie raka rdzeniastego tarczycy ten odsetek sięga nawet 25 proc. [1–2].

Obraz kliniczny

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) wywodzi się z komórek okołopęcherzykowych C tarczycy i jest najczęstszym dziedzicznym nowotworem tarczycy. Komórki C tarczycy produkują i wydzielają w nadmiarze kalcytoninę. Przez długie lata kalcytonina była uważana za istotnego antagonistę działania parathormonu, hormonu wydzielanego przez przytarczycę. Obecnie uważa się, że jej fizjologiczne znaczenie u dorosłych jest niewielkie. Jednakże podwyższone stężenie kalcytoniny w surowicy jest bardzo czułym i specyficznym markerem RRT. W diagnostyce różnicowej podwyższonego stężenia kalcytoniny (norma <10 pg/ml) należy uwzględnić następujące stany: (1) ciążę, (2) stosowanie leków antykoncepcyjnych, (3) niewydolność nerek, (4) choroby wątroby i (5) różne guzy nowotworowe. Trzykrotny wzrost stężenia kalcytoniny (w stosunku do stężenia podstawowego) w teście stymulacyjnym z pentagastryną jest uznawany za wystarczający do podejrzenia RRT. Pacjenci ze stężeniem kalcytoniny powyżej 100 pg/ml po teście z pentagastryną powinni być poddani całkowitej tyreoidektomii [3–4]. W przypadku guzów zaawansowanych może nastąpić jego odróżnicowanie z następnym obniżeniem produkcji i wydzielania kalcytoniny. Wówczas głównym markerem tak zaawansowanej postaci RRT jest antygen kanceroembrionalny (CEA) – norma do 10 ng/ml [4].

The vast majority of thyroid carcinomas are sporadic. Medullary thyroid carcinoma (MTC) is the common hereditary form of thyroid carcinoma (25% in the group of medullary thyroid carcinomas). This paper describes the current view on clinical presentation of medullary thyroid carcinoma in children, diagnostic and therapeutic management and the occurrence of medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia syndromes. An activated RET proto-oncogene germ-line mutation leads to the formation of familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia syndromes. The disease is transmitted in an autosomal dominant pattern and due to a very high penetrance (>95%) almost all carriers will be clinically affected with medullary thyroid carcinoma. The morphological manifestation of the disease is a multifocal C-cell hyperplasia leading to the increase of serum calcitonin (basal and stimulated with pentagastrin), the biochemical marker of medullary thyroid carcinoma. The coexistence of hyperparathyroidism, pheochromocytoma, multiple ganglioneuromas or marfanoid habitus in the patient with medullary thyroid carcinoma suggests the presence of the multiple endocrine neoplasia syndrome, MEN 2A or MEN 2B. The mutation at codon 634 of the RET gene is most common in MEN 2A, whereas mutation at codon 918 is found in the great majority of MEN 2B patients. The knowledge about the coexistence of medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia syndromes individual neoplasms to be detected early and the risk of neoplasia in family members to be determined.

Key words: medullary thyroid carcinoma, genetic predisposition, children.



Ryc. 1. Zwojakonerwiaki języka [9]
Fig. 1. Ganglioneuromas of the tongue [9]



Ryc. 2. Zwojakonerwiakowatość warg [9]
Fig. 2. Ganglioneuromatosis of lips [9]

Częstość występowania RRT waha się w granicach 5–10 proc. ogółu przypadków raka, zaś w analizie obejmującej dzieci i młodzież z chorobą guzkową tarczycy poniżej 19. roku życia w regionie wielkopolskim w latach 1996–2000 zanotowano 1 przypadek, co stanowiło 2,7 proc. raków tarczycy [5–6]. Uważa się, że tylko 25 proc. wszystkich przypadków RRT ma podłoże dziedziczne, a pozostałe 75 proc. to przypadki sporadyczne [1–2, 4]. Postaci rodzinne RRT występują w następujących formach:

1. izolowana rodzinna postać RRT (FMTC),
2. zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*Multiple Endocrine Neoplasia*):
 - a) MEN 2A (zespół Sipple'a),
 - b) MEN 2B.

Istnieją warianty zespołu MEN 2A, w których dodatkowo występuje liszaj amyloidowy skóry (MEN 2A/CLA) oraz choroba Hirschprunga (MEN 2A/HD). Według niektórych autorów wariantem zespołu MEN 2A jest FMTC, a także rodzinnie występujący guz chromochłonny [7–8].

W przypadkach sporadycznych FMTC i MEN 2A mogą nie być rozpoznawane w okresie dziecięco-młodzieżowym. Z kolei MEN 2B jest możliwy do wykrycia w każdym wieku, nawet bezpośrednio po urodzeniu, gdyż zmiany o charakterze zwojakonerwiaków języka (ryc. 1.) i warg (fot. 2.) mogą być już wówczas stwierdzone [9]. Również bardzo wcześnie, tj. ok. 2. roku życia, można stwierdzić zmiany okulistyczne [9–10], jak pogrubienie nerwów rogówki, nerwiaki spojówki czy poszerzenie naczyń spojówkowych przy rąbku rogówki. Nerwiaki w śluzówce przewodu pokarmowego mogą również wyprzedzać o wiele lat pojawienie się ogniska RRT. Objawy związane z ich występowaniem mogą być niecharakterystyczne i obejmować zaparcia, biegunki, niedobór masy ciała, ból brzucha, trudności w połykaniu. Część z tych dzieci mogła być nawet operowana z powodu tych objawów. Znajomość powyższych faktów pozwala na szybkie wykrycie zagrożenia rozwoju RRT i podjęcie właściwego postępowania (profilaktyczna tyreoidektomia) [8]. Charakterystyka poszczególnych postaci dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy została przedstawiona w tab. 1. [4, 7].

Obecnie, dzięki zastosowaniu metod biologii molekularnej, w więcej niż 95 proc. przypadków dziedzicznego RRT stwierdza się mutacje protoonkogenu RET w linii germinatywnej [11–12]. Wyżej wymieniony gen zlokalizowany jest na chromosomie 10, a jego mutacje mają charakter mutacji aktywnych (*gain of function*) i dziedziczone są w sposób autosomalny dominujący [13–14]. Protoonkogen RET koduje receptor kinazy tyrozynowej i ulega ekspresji w tkankach pochodzących z grzebieni nerwowych, włączając komórki układu nerwowego ośrodkowego i obwodowego oraz tkanki neuroendokrynowe. Prawie wszyscy chorzy, których przypadki zostały opisane w literaturze, u których wykonano zabieg profilaktycznej tyreoidektomii, prezentowali morfologiczne zmiany w obrębie komórek C tarczycy. Zmiany te określono jako hiperplazję komórek C uważaną za stan pre-RRT albo występowały już ogniska RRT, którym mogły towarzyszyć dodatkowo zmiany przerzutowe w węzłach. Ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych bocznych wzrasta znacząco po 15. roku życia i dlatego poza tym wiekiem limfadenektomia jest wykonywana rutynowo u każdego chorego z RRT. Rak rdzeniasty tarczycy towarzyszący zespo-

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna poszczególnych postaci dziedzicznego RRT [4, 7]**Table 1.** Clinical phenotype of hereditary subtypes of MTC [4, 7]

	FMTC	MEN 2A	MEN 2B
procent ogółu dziedzicznego RRT	10–20 proc.	65–75 proc.	10 proc.
średni wiek w chwili rozpoznania	45–55 lat	25–35 lat	10–20 lat
współczynnik M/K	1:1	1:1	1:1,5
RRT	100 proc.	100 proc.	100 proc.
guz chromochłonny	–	50 proc.	50–80 proc.
nadczynność przytarczyc	–	10–30 proc.	–/+
zwojakonerwiakowatość	–	–	+
mnogie nerwiaki	–	–	+
marfanoidalna sylwetka ciała	–	–	+
zmiany w narządzie wzroku	–	–/+	+
mutacja onkogenu RET	100 proc.	100 proc.	100 proc.
najczęstsza lokalizacja mutacji RET-ekson	10–11	11	16
wielogniskowość RRT	100 proc.	100 proc.	100 proc.
rokowanie (przeżycie 10-letnie)	65–95 proc.	50–95 proc.	40–80 proc.

łowi MEN 2B cechuje się największą agresywnością, dlatego tak ważna jest u tych chorych wczesna diagnoza i leczenie już w 1. roku życia (całkowita tyreoidektomia włącznie z obustronną limfadenektomią), co istotnie poprawia rokowanie u tych chorych. Zdecydowana większość (95 proc.) osób z zespołem MEN 2B jest nosicielem mutacji w eksonie 16 (kodon 918), podobnie jak w przypadku sporadycznego RRT [8]. Izolowany zespół nerwiaków słuzówki nie ujawnił ww. mutacji i dlatego taką izolowaną postać zaburzeń trudno zaliczyć do nietypowej postaci zespołu MEN 2B [15]. Za jego wystąpienie są odpowiedzialne prawdopodobnie inne geny niż onkogen RET. Z kolei w zespole MEN 2A najczęściej występuje mutacja w eksonie 11 (kodon 634) – 85 proc. [8]. Lokalizację nieprawidłowości genetycznych protoonkogenu RET w poszczególnych postaciach klinicznych zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej przedstawiono na ryc. 3. [7–8].

Badania diagnostyczne

- Badania hormonalne: kalcytonina (ew. test stymulacyjny z pentagastryną u nosicieli mutacji protoonkogenu RET), PTH, ACTH, FT3, FT4, TSH.
- Wykładniki gospodarki Ca-P: wapń, fosfor, magnez, fosfataza zasadowa.
- Markery nowotworowe: CEA.
- Dobowa zbiórka moczu na zawartość katecholamin, metanefryn i kwasu wanilinomigdałowego.
- Wielokrotne pomiary ciśnienia tętniczego.
- Badania obrazowe: USG szyi i jamy brzusznej, KT lub MR szyi, klatki piersiowej – dla miejscowej i odległej oceny stopnia inwazji raka tarczycy (przerzuty); rozważyć badanie scyntygraficzne tarczycy.
- MR klatki piersiowej i nadnerczy – dla poszukiwania ew. rozrostu tkanki chromochłonnej (85–90 proc. – lokalizacja nadnerczowa, 10–15 proc. – lokalizacja pozanadnerczowa).

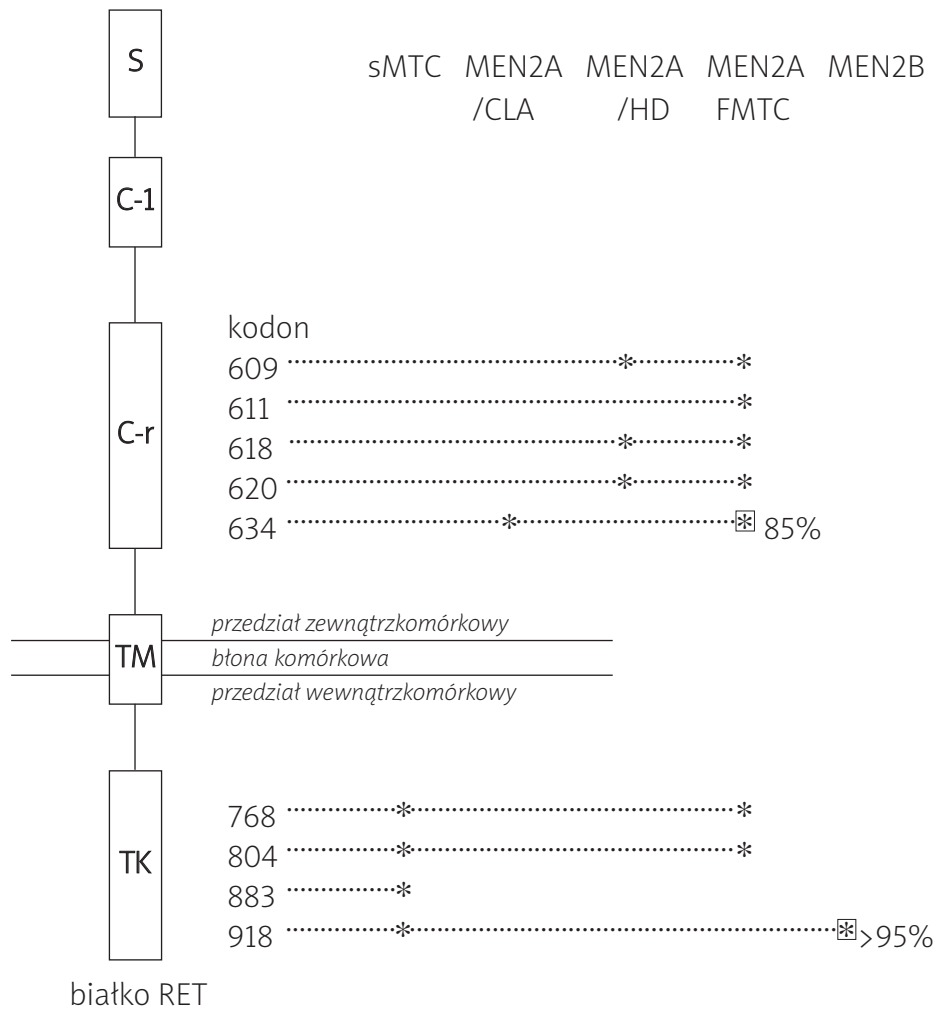
- Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa tarczycy (w przypadku obecności guzka tarczycy) – badanie to pozwala wykryć przedoperacyjnie raka tarczycy; stwierdza się np. charakterystyczne różowe ziarnistości w cytoplazmie w barwieniu MGG, a także silnie dodatnią reakcję na kalcytoninę (ryc. 4.) przy obecności pojedynczych komórek zawierających tyreoglobulinę oraz ekspresję mRNA dla RET i kalcytoniny w badaniu RT-PCR [9].

- Analiza genu RET [16–18].
- Badanie okulistyczne.

Postępowanie lecznicze

1. Rodzaj zabiegu – całkowita tyreoidektomia z wycięciem węzłów chłonnych szyjnych środkowych (w każdym przypadku RRT o lokalizacji tarczycowej, także bez obecności miejscowych przerzutów węzłowych) [19].
2. Czas wykonania profilaktycznej tyreoidektomii:
 - 1. rok życia – MEN 2B,
 - 5.–6. rok życia – MEN 2A i FMTC.
3. Konieczne jest potwierdzenie lub wykluczenie współistnienia guza chromochłonnego w nadnerczu(ach) lub o innej lokalizacji. Guz chromochłonny należy usunąć wcześniej niż guz tarczycy, gdyż nieoczekiwany nadmiar uwalnianych amin katecholowych może spowodować stan zagrożenia życia w trakcie zabiegu operacyjnego guza tarczycy. Może być to pierwsza manifestacja kliniczna obecności guza chromochłonnego. Guz chromochłonny występuje w obu nadnerczach w 50–80 proc. przypadków.
4. Pooperacyjne leczenie zastępcze L-tyroksyną – TSH w przedziale 1,0–2,0 uIU/mL (nie ma wskazań do leczenia supresyjnego) [4, 19].

Rozległość limfadenektomii u pacjentów z RRT budzi kontrowersje. Z jednej strony usunięcie mikroprzerzutów węzłowych zmniejsza nawrotowość raka, z drugiej zaś strony istnieje potrzeba bardziej indywidualnego podejścia opera-

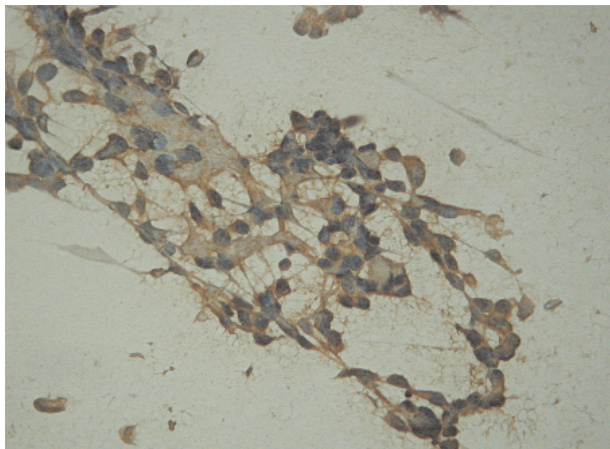


Ryc. 3. Lokalizacja najczęstszych mutacji w obrębie protoonkogenu RET [7, 8]

Objaśnienia: S – domena sygnałowa, C-1 – domena podobna do kadheryny, C-r – region bogaty w cysteinę, TM – domena przezbłonowa, TK – kinaza tyrozynowa

Fig. 3. Localization of the most frequent mutations within the RET proto-oncogene [7, 8].

Abbreviations: S – signal domain, C-1 – cadherin-like domain, C-r – cysteine-rich region, TM – transmembrane domain, TK – tyrosine kinase



Ryc. 4. Silnie dodatnia reakcja na kalcytoninę przy obecności pojedynczych komórek zawierających tyreoglobulinę – badanie immunocytochemiczne aspiratu z biopsji [9]

Fig. 4. Strong positive reaction to calcitonin with the occurrence of single cells with thyroglobulin – immunocytochemical evaluation of the aspirate from biopsy [9]

cyjnego, tak aby uniknąć usunięcia węzłów, które nie są objęte procesem chorobowym. Nowe leki chemioterapeutyczne (inhibitory kinazy tyrozynowej), analogi znakowane izotopem promieniotwórczym (oktreotyd znakowany itrem 90) i możliwość chemoembolizacji przerzutów wątrobowych są obecnie najbardziej obiecującymi propozycjami leczniczymi dla pacjentów z przerzutami odległymi [3].

Podsumowanie

1. Rak rdzeniasty tarczycy jest rzadkim typem nowotworu tarczycy u dzieci i młodzieży.
2. W przypadkach sporadycznych FMTC i MEN 2A mogą nie być rozpoznawane w okresie dziecięco-młodzieżowym.
3. Wykrycie postaci dziedzicznej raka rdzeniastego tarczycy w przebiegu zespołu MEN 2B jest możliwe już u noworodka, w związku z możliwością występowania zwojakerwiaków języka i warg.
4. Bardzo wcześnie, tj. ok. 2. roku życia, można stwierdzić zmiany okulistyczne w zespole MEN 2B, takie jak pogru-

- bień nerwów rogówki, nerwiaki spojówki czy poszerzenie naczyń spojówkowych przy rąbku rogówki.
5. Nerwiaki w śluzówce przewodu pokarmowego mogą również wyprzedzać o wiele lat pojawienie się ogniska RRT w zespole MEN 2B. Objawy związane z ich występowaniem mogą nie być charakterystyczne i obejmować: zaparcia, biegunki, niedobór masy ciała, ból brzucha, trudności w połykaniu. Część z tych dzieci może być nawet operowana z powodu ww. objawów.
 6. W każdym przypadku guza chromochłonnego lub nadczynności przytarczyc konieczne jest wykluczenie zespołu MEN 2A lub MEN 2B.
 7. Znajomość powyższych faktów pozwala na szybkie wykrycie zagrożenia rozwoju RRT i podjęcie właściwego postępowania w zespole MEN (profilaktyczna tyreoidektomia).

Piśmiennictwo

1. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *Clin Invest* 1993; 71: 7-12.
2. Eng C. Familial papillary thyroid cancer – many syndromes, too many styles. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (5): 1755-6.
3. Brauckhoff M, Lorenz K, Ukkat J, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93: 249-60.
4. 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.
5. Niedziela M. Choroba guzkowa tarczycy u dzieci i młodzieży w regionie wielkopolskim – analiza klinicznych i genetycznych czynników występowania nowotworu. Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Dział Wydawnictw Uczelnianych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2002.
6. Niedziela M, Korman E, Breborowicz D, et al. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to the iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 84-93.
7. Niedziela M. Rodzinne występowanie raka tarczycy. *Endokr Pediatr* 2003; 2: 61-8.
8. Gagel RF. Polyendocrine disorders: multiple endocrine neoplasia. In: Williams Textbook of Endocrinology. JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg (eds). 9th edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1998; 1627-49.
9. Niedziela M, Breborowicz D, Kulinska-Niedziela I, et al. MEN 2B syndrome – a rare entity in pediatric endocrinology: a clinical, immunocytochemical, pathological and molecular case study. 2005 (submitted).
10. Holmes JM, Engel JM, Ticho BH, et al. Syndromes with ophthalmic manifestations. In *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, KW Wright (ed.) Mosby 1995: 714-6.
11. Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, et al. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium. *J Intern Med* 1995; 238: 343-6.
12. Eng C, Clayton D, Scuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: International RET Mutation Consortium analysis. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 1575-9.
13. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851-6.
14. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine type 2A. *Nature* 1993; 363: 458-60.
15. Gordon CM, Majzoub JA, Marsh DJ, et al. Four cases of mucosal neuroma syndrome: multiple endocrine neoplasm 2B or not 2B? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (1): 17-20.
16. Offit K, Biesecker BB, Burt RW, et al. Statement of the American Society of Clinical Oncology – genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1730-6.
17. Wohlik N, Cote GJ, Evans DB, et al. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 1996; 25: 1-25.
18. Wiench M, Wygoda Z, Gubala E, et al. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1374-80.
19. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej Rak Tarczycy 2000: Diagnostyka i leczenie nowotworów złośliwych tarczycy (Diagnosis and treatment of malignant thyroid neoplasms). *Wiad Lek* 2001; 54 (supl. 1): 443-61.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Marek Niedziela**
 Klinika Endokrynologii i Diabetologii
 Wieku Rozwojowego
 Akademia Medyczna
 im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
 ul. Szpitalna 27/33
 60-572 Poznań
 e-mail: mniedzie@am.poznan.pl