

Medulární karcinom štítné žlázy – diagnostické a léčebné možnosti

Petr Vlček

Klinika nukleární medicíny endokrinologie 2. LF UK FN Motol, Praha

Centrum pro tyreoidální onkologii a endokrinní orbitopatie

Medulární karcinom štítné žlázy tvoří 8–10 % všech tyreoidálních malignit. Vyskytuje se sporadicky, ale i familiárně v rámci mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2 (MEN 2) ve 25–30 % případů s autozomálně dominantní dědičností na podkladě zárodečné bodové mutace RET proto-onkogenu. Základem léčby jak u familiární, tak i sporadické formy MTC je totální tyreoidektomie a odstranění veškeré přítomné nádorové tkáně. Po chirurgickém výkonu je v následném sledování pacientů s MTC provedeno měření kalcitoninu, nádorového markeru, který ukazuje na případné recidivy onemocnění. Kompletní remise je potvrzena neměřitelnou hladinou kalcitoninu. U pacientů se zvýšeným bazálním či stimulovaným kalcitoninem jsou prováděny zobrazovací metody (ultrazvuk krku, CT, scintigrafie, PET/CT). Vzdálené metastázy mimo oblasti krku se vyskytují v játrech, plicích, kostech a méně často v mozku. Chirurgický výkon představuje základní léčebné opatření u lokálních i vzdálených metastáz, pokud jsou resekabilní. V případě generalizace onemocnění lze provést u části nemocných terapii pomocí ¹³¹I-MIBG. Systémová chemoterapie je velmi málo účinná. Pacienti s familiárním MTC a jejich rodinní příslušníci musí mít provedené genetické vyšetření na zárodečnou bodovou mutaci RET proto-onkogenu.

Klíčová slova: medulární karcinom štítné žlázy, RET proto-onkogen, MEN 2.

Medullarythyroidcarcinoma – diagnostic a therapeutic alternative

Medullarythyroidcarcinoma (MTC) accounts for 8–10 % of all thyroid cancers. MTC is mainly sporadic, but an hereditary pattern (multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2)) is present in 25–30 % of cases, as an autosomal-dominant trait due to germline mutations of the RET proto-oncogene. The primary treatment of both hereditary and sporadic forms of MTC is total thyroidectomy and removal of all neoplastic tissue present. After surgery, measurements of serum calcitonin as a tumour marker and carcinoembryonic antigen are markers in the postsurgical follow-up of patients with MTC as they reflect the presence of persistent or recurrent disease. Complete remission is demonstrated by undetectable and stimulated serum calcitonin measurement. In patients with elevated basal calcitonin or after stimulation are performed imaging methods (ultrasound of the neck, CT, scintigraphy, PET/CT). Metastases outside the neck may occur in the liver, lungs, bones and, less frequently, brain. Surgery is the main treatment for local and distant metastases whenever feasible. In generalisation of disease are performed therapy with ¹³¹I-MIBG in some cases. Systemic chemotherapy has very limited efficacy and duration. Familial cases must be identified by searching for RET proto-oncogene mutations in the proband and in family members.

Key words: medullary thyroid cancer, RET proto-oncogene, MEN 2.

Onkologie 2011; 5(6): 336–339

Medulární karcinom štítné žlázy (MTC) je vzácný nádor, vycházející z parafolikulárních buněk (zvaných podle hormonální produkce proteohormonu kalcitoninu také C-buňky). MTC byl vyčleněn jako samostatná klinická jednotka Hazardem a spol. v roce 1959. Původ těchto buněk je v neuroektodermu, odkud v embryonálním období putují do tkáně štítné žlázy. Vzhledem k tomu, že tyto buňky neakumulují radiojod, jsou i diagnostické a léčebné postupy odlišné než u nemocných s papilárními a folikulárními formami karcinomu štítné žlázy (1).

MTC tvoří 8 až 10 % všech tyreoidálních malignit, vyskytuje se v každém věku s maximem ve 4.–6. deceniu života. Probíhá převážně jako onemocnění sporadické (70 až 75 %) nebo familiárně (25 až 30 %). Familiární MTC (FMTC) se dědí jako onemocnění autosomálně dominantní a v současné době jsou již známa i místa, kde se nachází potřebná mutace v řetězci DNA. Familiární MTC probíhá jako izolované posti-

žení více členů rodiny tímto karcinomem nebo může být součástí syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN) typu 2A či 2B (2). Izolovaná forma FMTC představuje zhruba 1/3 všech hereditárních MTC a aby mohla být diagnostikována, je nutné, aby bylo známo více než 10 jedinců s medulárním karcinomem v rodině, z nichž alespoň někteří musí být starší 50 let. Obě pohlaví jsou postižena stejně. Klinicky se tato forma vyskytuje nejčastěji ve 2. a 3. deceniu života. Syndrom MEN 2B je charakterizován medulárním karcinomem štítné žlázy v kombinaci s feochromocytomem mnohočetnými mukózními neuromaty a marfaidním habitem. Vyskytuje se zhruba v 5 % všech hereditárních medulárních karcinomů. Klinicky se tato forma manifestuje dříve než ostatní formy hereditárního MTC, lze ji rozpoznat již v dětském věku. Příčinou vzniku nádoru je zárodečná bodová mutace RET proto-onkogenu lokalizovaném na 10. chromozomu. U medulárního karcinomu jde o mutaci přítom-

nou již v zárodečné buňce, tudíž jde o mutaci postihující všechny buňky v organismu. Podle genetického vyšetření je možno v příbuzenstvu zjistit nepostižené jedince, kteří tak nemusí podstupovat dříve nezbytná opakovaná vyšetření. Příčina sporadických medulárních karcinomů není dosud zcela objasněna. Podle Inga byly zjištěny mutace RET proto-onkogenu jako somatické, tedy nepřítomné jinde v organismu téměř u 80 % pacientů se sporadickou formou medulárních karcinomů. Rovněž naopak zhruba u 10 % pacientů se u zdánlivě sporadického MTC může nalézt zárodečná mutace RET proto-onkogenu (3).

Klinika

Klinicky se MTC obvykle projeví strumou, popř. uzlem s typickou lokalizací ve středních partiích a při horních pólech štítné žlázy, kde je fyziologicky nejvyšší koncentrace C-buněk. U nemocných s již hmatným nádorem je časté

i metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin, u sporadických forem až v 65 – 70 % případů. Funkce štítné žlázy bývá obvykle normální, struma ani uzliny nebývají palpačně citlivé a přes vysoké hladiny kalcitoninu nebývá zaznamenán pokles hladiny vápníku v krevním séru (uplatňuje se zde escapefenomen). Je-li nalezena struma, pak bývá při pohmatu tuhá, sonograficky prokazujeme přítomnost makrokalcifikací v uzlech a v pokročilých případech se rozvíjí mechanický syndrom, který vede k dušnosti, obtížnému polykání, změně hlasu až chrapotu při paréze laryngeálního nervu. Při generalizaci onemocnění s přítomností vzdálených metastáz v játrech, plicích či skeletu bývají popisovány typické imperativní průjmy, často neztišitelné, které nemocného obtěžují a vyčerpávají (4, 5).

Familiární varianty se klinicky manifestují dříve než sporadické (MEN 2A ve 2. a 3. dekadě), postiženy jsou oba laloky štítné žlázy. MTC se v rámci MEN 2A či 2B manifestuje obvykle jako první (pro vznik syndromu je patognomický), není to ale pravidlem. V řadě případů se onemocnění primárně projeví feochromocytomem či hyperplazií příštinných tělísek, která je zejména u MEN 2A poměrně častá, ale klinicky může být málo výrazná nebo i zcela němá. U nemocných s agresivnějším MEN 2B je typický fenotyp (marfanoidní habitus, silné malinovitě rty, neurofibromy na jazyku, případně na okraji víček, viscerální anomálie ve smyslu megacolon-transversum a intestinální ganglioneuromatózy s poruchou pasáže (střídání průjmů s obstrukcemi), takže diagnóza nebývá obtížná.

Diagnostika

Základní zobrazovací metodou MTC je ultrasonografické vyšetření krku před operací, doplněné případně punkcí tenkou jehlou s cytologickým vyšetřením včetně imunocytochemie (vyšetřuje se na přítomnost kalcitoninu, tyreoglobulinu a chromograninu A, který je u MTC pozitivní prakticky ve všech případech). Zkušeného sonografistu nález hypoechogenního ložiska s hyperechogenními kalcifikacemi a akustickými stíny, popř. nález kalcifikovaných uzlin, může vést ke správné diagnóze MTC (6). Ostatní konvenční zobrazovací metody mají význam u pokročilých případů onemocnění se vzdálenými metastázami (počítačová tomografie (CT) hrudníku a břicha, scintigrafické zobrazovací metody – scintigrafie skeletu, scintigrafie ^{99m}Tc-MIBI (methoxyisobutylisonitril), ¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidin), ¹¹¹In-Octreoscan (octreotid). V případě podezření na mozkové metastázy využíváme vyšetření

magnetickou rezonancí. U pacientů s vysokou hladinou kalcitoninu při negativních předchozích vyšetřeních je nezbytné doplnit o vyšetření pomocí ¹⁸F-FDG (fluorodeoxyglukózy) metodou hybridního zobrazení PET/CT (pozitivní emisní tomografie).

MTC produkuje kalcitonin, jehož hladina v séru je citlivým nádorovým markerem (7). U nemocných s aktivním MTC je hodnota vždy již nativně značně vysoká (nad 1 000 pg/ml), po zdařilé operaci klesá prakticky k nule. Kontrolní pooperační vyšetření kalcitoninémie provádíme vždy i se stimulačním testem v odstupu 3 měsíců po operaci, nález vyšších hladin ukazuje na nedostatečnou radikalitu chirurgické léčby, případně na přítomnost metastatických ložisek, která je nutno hledat zobrazovacími metodami (ultrazvuk krku, CT hrudníku a břicha, scintigrafické metody).

Na tomto místě je nutné upozornit na skutečnost, že u některých pacientů s prostou uzlovou strumou (0,5–1 %) a s polynodózní strumou (4 %) byly nalezeny zvýšené hladiny kalcitoninu. Je-li však nativní hladina kalcitoninu kolem 100 pg/ml a více, popř. je 3–5x zvýšená po stimulačním kalcitoninovém testu (stimulace výhradně kalciovou solí v dávce 2,5 až 3 mg elementárního kalcia/kg tělesné hmotnosti je postačujícím sekretagogem, dříve používaný pentagastrin není u nás k dispozici), je diagnóza MTC jistá. Naopak normální hladina kalcitoninu medulární karcinom prakticky vylučuje. Stanovení hladiny kalcitoninu je proto nezbytné u pacientů při klinickém podezření na malignitu či při nejasném cytologickém nález.

Od poloviny 90. let minulého století se nedílnou součástí diagnostiky MTC staly metody molekulární genetiky. Familiární formy jsou charakterizovány zárodečnou bodovou mutací RET proto-onkogenu na 10. chromozomu. Na motolském pracovišti byla již v roce 1993 založena genetická banka ve spolupráci s Endokrinologickým ústavem v Praze, která se trvale doplňuje. Význam genetického screeningu spočívá v tom, že stačí vyšetřit nemocného jedince s potvrzenou diagnózou MTC a až při pozitivním nález mutace jsou následně vyšetřeni i jeho pokrevně příbuzní (napřed 1. linie, podle výsledků pak rozšíření testu na širší příbuzenstvo). Předtím bylo nutné odebírat krev na bazální a stimulovaný kalcitonin jak u nemocného, tak i u obou rodičů, sourozenců, dětí a tím stoupala jak náročnost na provedení a organizaci, tak i nákladnost vyšetření. U všech nemocných MTC bylo nutné rovněž vyloučit či potvrdit přítomnost MEN typu 2, tedy feochromocytom

a hyperparatyreózu. Vyšetření katecholaminů (v krvi i v moči), parathormonu, sérových hladin vápníku a anorganických fosfátů se v současné době rutinně provádí až při pozitivním genetickém vyšetření (8).

Léčba a sledování

Základním léčebným opatřením u nemocných s MTC jak se sporadickou, tak i u všech familiárních variant, je provedení radikálního chirurgického výkonu. Je prokázáno, že nedostatečný, neradikální výkon zásadním způsobem ovlivňuje další prognózu onemocnění. Výkon má být proveden v rozsahu totální tyreoidektomie, v případě pokročilého nálezu s postižením regionálních lymfatických uzlin na krku, rozšířený o modifikovanou blokovanou krční disekci (9). Není-li výkon dostatečný (dle klinického a zobrazovacího vyšetření, přetrvávání zvýšeného kalcitoninu) a při nemožnosti reoperace, je ve spolupráci s onkologem indikována zevní aktinoterapie na ložiska, případně (a to hlavně při generalizaci procesu) systémová chemoterapie. Je-li zjištěné metastatické ložisko dostupné chirurgické léčbě, je naší snahou provedení operačního zákroku s následným onkologickým zajištěním (zevní aktinoterapie, chemoterapie). V poslední době se v oblasti léčby pokročilých MTC upírá pozornost k metodám molekulární genetiky a genové terapii. Snahou je dosažení selektivního účinku a ovlivnění nádorového procesu použitím terapeutických genů do nádorových buněk. Velmi optimistické jsou zprávy ohledně klinického zkoušení inhibitorů tyrosinkinázy a receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (Vandetanib a další).

Asi u 1/3 nemocných se vzdálenými metastázami, zejména s metastatickým postižením jater, které je pro MTC typické a poměrně časté, má dobrou léčebnou odezvu nitrožilní infuze ¹³¹I-MIBG (metaiodobenzylguanidin). Jde o syntetický analog norepinefrinu a guanetidin. Při nález pozitivní akumulace v nádorovém ložisku (v rámci diagnostiky se používá ¹²³I-MIBG) podáváme léčebnou dávku ¹³¹I-MIBG (10, 11). Léčba se opakuje v intervalu 6 až 12 měsíců. Dosavadní výsledky jsou poměrně uspokojivé, i když mají spíše pouze paliativní charakter. Při neztišitelných průjmech a nezadržitelné progresi tumoru přes výše uvedenou léčbu lze v některých případech použít jako léčbu paliativní s dobrým terapeutickým efektem somatostatin a interferon. Léčba však musí být dlouhodobá či trvalá, je poměrně nákladná s některými vedlejšími účinky (při dlouhodobé somatostatinovné léčbě bývá hyperglykemie, steatorea, cholecystolitíza,

při aplikaci Interferonu pak leukopenie a trombocytopenie s pseudochřipkovými projevy). Nemocní po operaci štítné žlázy dostávají tyreoidální substituci levotyroxinem, mělo by být dosaženo eutyreózy (měření TSH, FT4).

Prognóza

Prognóza nemocných s medulárním karcinomem je horší než u pacienta s diferencovaným karcinomem vycházejícím z folikulárních buněk a je závislá na stadiu onemocnění v době diagnózy. Prognosticky nevýhodným faktorem je např. vyšší věk v době diagnózy (nad 60 let). Desetileté přežití se pohybuje kolem 75 %. Významnou roli v prognóze nemoci má výsledek genetického vyšetření a typ nalezené mutace, např. nález mutace na kodonu 918 v 16. exonu je pokládán za prognosticky závažný (mutace je spojena s výskytem feochromocytomu u klinicky nejagresivnější formy MTC v rámci MEN 2B). Lepší prognózu mají pacienti

s familiární formou MEN 2A, pravděpodobně díky včasnéjší diagnóze těchto nemocných, a pacienti diagnostikovaní na základě aktivního screeningu.

Literatura

1. Schlumberger M, Pacini F, et al. Medullary thyroid carcinoma. In: Thyroid tumors. Nucleon Paris 1999: 267–307.
2. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. Thyroid 1995; 5(5): 407–24.
3. Ríos A, Rodríguez JM, Febrero B, Acosta JM, Torregrosa N, Balsalobre M, Parrilla P. Histological and immunohistochemical profile of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. Endocrinol Nutr. 2011 Oct 31.
4. Jackson TA, Choong KW, Eng JA, McAneny D, Subramaniam RM, Knapp PE. F-18 FDG PET/CT Imaging of Endogenous Cushing Syndrome. Clin Nucl Med 2011; 36(12): 231–232.
5. Panigrahi B, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: are practice patterns in the United States discordant from American Thyroid Association guidelines? Ann Surg Oncol 2010; 17(6): 1490–1498.
6. Lew JI, Snyder RA, Sanchez YM, Solorzano CC. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopatho-

logy in a surgical series of 797 patients. J Am Coll Surg 2011; 213(1): 188–194.

7. Copp DH. Calcitonin: discovery, development and clinical application. Clin Invest Med 1994; 17(3): 268–277.

8. Bendlová B, Dvoráková S, Václavíková E, Vlček P. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. Klin Onkol 2009; 22(Suppl): S28–31.

9. Atiq MT, Joarder AH, Alam MM, Hossain MA, Biswas SS. Analysis of post operative complications following total thyroidectomy. Mymensingh Med J 2011; 20(2): 238–244.

10. Postema EJ, McEwan AJ. Radio iodinated meta iodobenzyl guanidine treatment of neuroendocrine tumors in adults. Cancer Biother Radiopharm 2009; 24(5): 519–525.

11. Rufini V, Castaldi P, Treglia G, Perotti G, Gross MD, Al-Nahhas A, Rubello D. Nuclear medicine procedures in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. Biomed Pharmacother 2008; 62(3): 139–146.

doc. MUDr. Petr Vlček, CSc.

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie

2. LF UK a FN Motol

Centrum pro tyreoidální onkologii

a endokrinní orbitopatie

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

petr.vlcek@fnmotol.cz
