



## Current surgical management in *RET* mutation carriers

Agnieszka Czarniecka<sup>1</sup>, Małgorzata Oczko-Wojciechowska<sup>2</sup>, Anna Hajduk<sup>2</sup>, Marcin Zeman<sup>1</sup>,  
Barbara Jarząb<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncological and Reconstructive Surgery Maria Skłodowska-Curie Institute — Oncology Centre Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute — Oncology Centre Gliwice Branch, Gliwice, Poland

### Abstract

Medullary thyroid carcinoma (MTC) remains a rare endocrine tumour. 20–25% of MTC cases are genetically determined. The detection of the *RET* proto-oncogene mutation in 1993 led to an understanding of the unique genotype-phenotype relationships in hereditary medullary thyroid carcinoma (HMTc) and formed the basis for therapeutic decisions based on the molecular results. Currently, prophylactic thyroidectomy is a commonly adopted and accepted therapeutic method. The decision on the time and extent of surgery should be made based on the results of molecular examination, the assessment of calcitonin (Ct) concentration, and family history. Treatment of patients with HMTc requires the cooperation of a multidisciplinary team of experts and should be done in specialised centres only. The study is a review of the current guidelines for surgical management in MEN2 syndrome. (*Endokrynol Pol* 2019; 70 (4): 367–372)

**Key words:** *RET* mutations; MEN2 syndrome; surgery

### Introduction

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a malignant tumour arising from C cells producing calcitonin (Ct), which is a sensitive and specific disease marker. It remains a rare endocrine tumour. It accounts for up to 5% of all thyroid cancers. Unlike papillary carcinoma, the incidence of MTC remains stable, whereas over the last decades the prognosis in this cancer has clearly improved. One of the reasons is earlier detection of the disease and adopting the right therapeutic management at the optimal time [1–4].

Medullary thyroid cancer is a neoplasm in which 20–25% of cases are genetically determined.

The percentage of hereditary cancers is higher compared to other carcinomas. The characteristic clinical picture (i.e. multiple endocrine neoplasia — MEN2) and the ability to monitor Ct concentration were the reasons why the cases of hereditary medullary thyroid cancer (HMTc) were detected relatively early and treatment was initiated after observing baseline or stimulated growth of Ct concentration even before the advent of genetic studies [5–7].

The discovery of germline point mutations of the *RET* proto-oncogene as the cause of HMTc did not seem to change much in the diagnostic and therapeutic procedure in this tumour.

On the contrary, the discovery of the *RET* proto-oncogene mutation formed the basis for understanding the unique genotype-phenotype relationships [8–10].

Almost 100% gene penetrance leading to a certain development of thyroid cancer gave rise to the decision to perform prophylactic thyroidectomy based on molecular results before the clinical manifestation of the disease [10–15]. It should be borne in mind that MTC develops in the thyroid removal of which is associated with a low, acceptable risk of adverse events and complications, provided that surgery is performed by an experienced surgeon and the thyroid function can be relatively easily restored by oral thyroxine supplementation, which additionally influenced the acceptance of prophylactic thyroidectomy as the optimal therapeutic management in carriers of the *RET* mutation [10, 12, 16].

The first prophylactic surgical procedures based on the detection of carriage of the *RET* mutation were performed in 1994 by Wells [11].

Since then, knowledge on the types of mutation and the principles of diagnostic and therapeutic management based on the results of genetic examination has become essential for surgeons. Understanding the distribution of the mutation of the *RET* proto-oncogene in a given population and the clinical picture of the disease related to it seems essential for persons involved in the treatment of patients with HMTc. Currently, proper



treatment of patients with HMTc is impossible without this knowledge [2].

### Structure, function, and pathologies of the *RET* proto-oncogene

The *RET* gene contains 21 exons and is located on the long arm of chromosome 10. The gene encodes a tyrosine kinase membrane receptor.

This receptor consists of three domains:

- an extracellular domain (containing a cysteine-rich region, responsible for the ability of the receptor to dimerise); encoded by exons 1–11;
- a transmembrane domain (anchoring the receptor in the cell membrane) corresponding to exon 11;
- a cytoplasmic domain (including the tyrosine kinase domain) corresponding to exons 11–21.

Under normal conditions, the receptor is inactive. The activation occurs in the presence of the ligand such as glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF). With the presence of the ligand and the participation of the specific receptor (GDNF-RH), dimerisation of the *RET* protein and activation of the tyrosine kinase enzyme activity occur [8].

Under physiological conditions, the *RET* protein participates in the growth and development of cells of neuroectodermal origin, including sympathetic neurons, thyroid C cells, and adrenal medullary cells. The *RET* function is important in the embryonic period.

Thyroid C cells have the ability to express *RET* protein, which is important in the pathogenesis of MTC. In

the case of mutation, the gene is activated, which leads to tumour initiation and development.

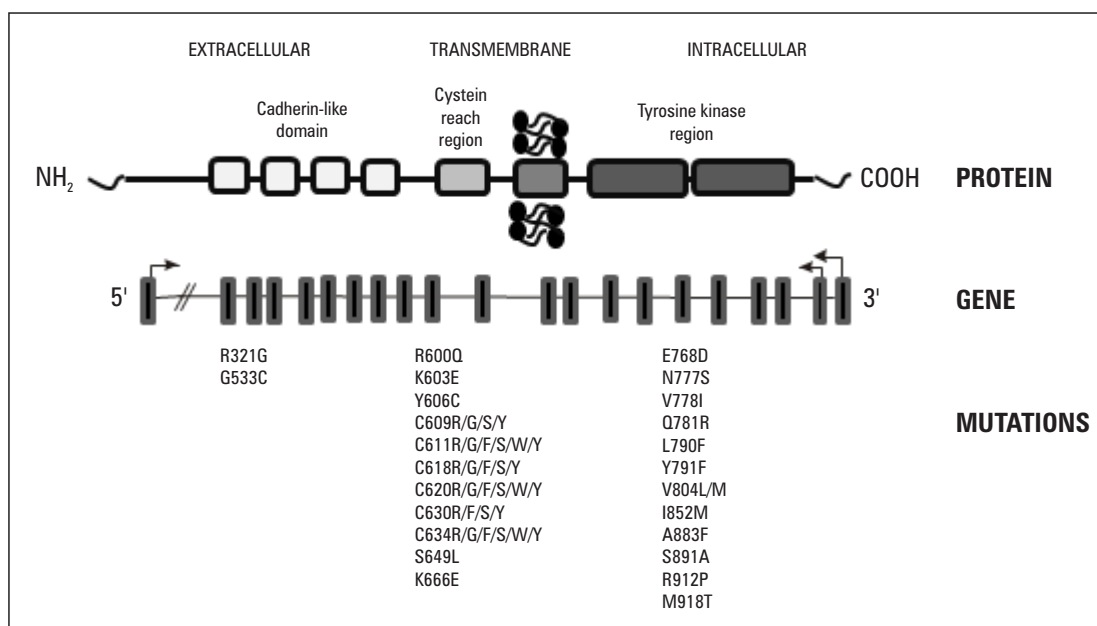
The mechanism of gene activation is different in MEN 2A and MEN 2B. In MEN 2A syndrome, mutations are related to the extracellular domain — a cysteine-rich region, which results in dimerisation of the *RET* receptor without the participation of the ligand and constant activation of its enzymatic function leading to the initiation of growth processes and cancer transformation.

In MEN 2B, mutations are related to the cytoplasmic domain. A change in the nucleotide is observed with amino acid substitution within the catalytic centre of tyrosine kinase. Catalytic activation does not require dimerisation of the *RET* receptor and is associated with a change in the substrate specificity [10, 17, 18].

Due to different mutations these differences in the activation of the *RET* receptor are the cause of differences in the clinical picture and the course of the disease in MEN 2A and MEN 2B.

Mutations leading to MEN 2B occur mainly in codon 918 (exon 16; 95%) or in codon 883 (exon 15; 5%). Mutations in the other exons lead to the development of different variants of MEN 2A (Fig. 1).

Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) without other endocrinopathies was also previously distinguished. Currently, it is mostly believed to be a component of the MEN 2A syndrome characterised by a reduced activity of the *RET* protein, a milder course of MTC, which is revealed at a later age. In addition, these mutations do not activate neoplastic transformation in the adrenal or parathyroid gland cells [2, 18].



**Figure 1.** Structure of the *RET* proto-oncogene and tyrosine kinase receptor (encoded by the *RET*) with germinal point mutations leading to the formation of MEN 2A and MEN 2B syndromes

Table I. The most common variants of MEN2

Pathology	MEN2A syndrome		MEN2B syndrome
	Classical Mutations in exons 10 and 11	FMTC Mutations in exons 10, 11, 13, 14, and 15	Mutations in exons 16 and 15
<b>Medullary thyroid</b>			
Cancer incidence	100%	100%	100%
Age of onset	10–20 years	20–50 years	< 10 years
<b>Adrenal pheochromocytoma</b>			
Incidence	30–50%	–	50%
Age of onset	20–40 years of age		10–20 years of age
<b>Hyperparathyroidism</b>			
Incidence	10–30%	–	–
Age of onset	40–60 years of age		
<b>Neuromas — ganglioneuromatosis</b>			
Incidence	–	–	> 98%
Age			From birth
<b>Dysmorphia — marfanoid habitus</b>			
Incidence	–	–	> 95%
Age			From birth

FMTC — familial medullary thyroid cancer

Currently, genetic testing should be done in every patient diagnosed with MTC.

On confirming the presence of the mutation, such tests should also be conducted among first-degree relatives of the proband.

*RET* proto-oncogene mutation is inherited in an autosomal dominant pattern, which is associated with a 50% risk of mutation in the offspring [19, 20]. Detecting the mutation allows the diagnosis of MEN2. As mentioned above, two main types of this syndrome are distinguished, i.e. 2A and 2B.

Differentiation between these types is very important for further clinical management. In each syndrome, MTC remains the main pathology. The other pathologies in MEN2 syndrome are as follows: adrenal pheochromocytoma, hyperparathyroidism, dysmorphia-characteristic marfanoid habitus, impaired function of gastrointestinal ganglia, and skin changes. The basic components of the main variants of MEN2 with the prevalence and time of onset are presented in Table I.

Moreover, currently MEN2A also includes MEN2A syndrome with Hirschsprung's disease (i.e. components of the classical syndrome with intestinal aganglionosis) and MEN2A with lichen amyloidosis. Hirschsprung's disease requires surgical treatment, which consists of resection of the aganglionic intestinal segment [1, 2, 13, 16, 17].

## Hereditary thyroid medullary cancer

Hereditary thyroid medullary cancer (HMTC) is a neoplasm characterised by multifocal growth. Its development is preceded by C cell hyperplasia, and the cause is related to point germline mutations of the *RET* proto-oncogene, most frequently including exons 10, 11, and 13–16. These exons undergo routine genetic testing. In some populations, mutation within exon 8 is also investigated [1, 19].

Depending on the location of the mutation, the time of onset and the aggressiveness of MTC are different. Surgical treatment remains the first-line treatment method.

In both forms (i.e. sporadic and hereditary), Ct is a very sensitive and specific disease marker used both to diagnose and monitor the treatment process. Post-operative normalisation of Ct concentration indicates a very good prognosis [3, 7, 22, 23].

Prophylactic thyroidectomy is aimed at thyroid removal at a very early stage of the disease, which results in complete recovery in patients with genetic diagnosis [4, 24, 25].

A few years after the introduction of these procedures to clinical practice, the first recommendations on the optimal time of surgery were developed depending on the type of mutation. The recommendations were known as the Gubbio consensus [26].

**Table II.** Recommended time of surgery depending on location of the mutation — Gubbio consensus [26]

Risk groups	Location of mutation	Recommended time of surgery
Highest risk (level 3)	Codons: 883, 918, 922	Within first 6 months of life
High risk (level 2)	Codons: 611, 618, 620, 634	Before 5 years of age
Intermediate risk (level 1)	Codons: 609, 768, 790, 791, 804, 891	At the age of 5 years or before 10 years of age or depending on the Ct level

Ct — calcitonin level

At that time, it was proposed to identify three risk groups for the development of HMTc (Tab. II).

For patients from the highest risk group, prophylactic lymph node dissection was always recommended with total thyroidectomy. In the case of the other groups, the necessity of routine removal of lymph nodes (VI compartment) was debatable.

It should be emphasised that in patients from the moderate-risk group, the time and extent of prophylactic surgery should also depend on the basic and pentagastrin-stimulated calcitonin (Ct) level.

This approach was changed by the first American Thyroid Association (ATA) recommendations in 2009 [27], when it was decided that the time of prophylactic thyroidectomy in HMTc patients would depend only on the results of genetic testing. Four risk groups were distinguished (Tab. III).

For patients from A–C groups, ATA recommended central and lateral lymphadenectomy only in the presence of clinically suspicious lymph nodes or in the case of positive biopsy, while routine prophylactic central lymph node dissection was always recommended for patients from group D.

However, such an approach was met with enormous criticism from European circles, which critically commented on the selection of the four risk groups as proposed by the ATA.

Attention was also paid to the fact that even in the carriers of the same mutation in the same family, the course of the disease may be different, and that family history and the assessment of baseline and stimulated Ct levels must be considered at the optimal time of prophylactic surgery, except for MEN2B [28–31].

This discussion and the longer follow-up of a larger number of families with HMTc worldwide contributed to the modification of recommendations proposed by ATA in 2015 [19].

In the most recent ATA recommendations, the concept of three risk groups was re-established (Tab. IV), and attention was paid to the adjustment of time and extent of surgical treatment, not only to a specific genotype, but also to Ct level and the clinical course of the disease in a given family. This management applies mainly to patients from the intermediate risk group, for whom periodic follow-ups are recommended starting from the age of five years

**Table III.** Recommended optimal time of prophylactic thyroidectomy — American Thyroid Association (ATA) 2009 recommendations [27]

Risk groups	Location of mutation	Recommended time of surgery
Level D	Codons: 883, 918, 922	At the age of 1
Level C	Codon 634	Before 5 years of age
Level B	Codons: 611, 618, 620	Before 5 years of age or later
Level A	Codons: 609, 768, 790, 791, 804, 891	At the age of 5 or later

**Table IV.** Recommended time of prophylactic thyroidectomy — American Thyroid Association (ATA) recommendations (2015) [19]

Risk categories	Location of mutation	Recommended time of surgery
ATA-HST Highest risk category	Codon 918	Before the age of 1 year
ATA-H High risk category	Codons: 634, 883	Before 5 years of age depending on family history and Ct concentration
ATA-MOD Moderate risk category	Codons: 512, 533, 609, 611, 618, 620, 621, 666, 768, 790, 791, 804, 891	With the increase in Ct, depending on Ct concentration, family history, and parental preferences

Ct — calcitonin level

(neck ultrasound with the assessment of baseline Ct concentration at 6–12-month intervals). As in the case of patients at the beginning of the 21<sup>st</sup> century [26], patients from this group are referred for surgery due to increased Ct level.

## Adrenal pheochromocytoma

Screening should be performed when the mutation is confirmed, due to the fact that it is not possible to exclude the possibility of developing pheochromocytoma in any of the mutations of the RET proto-oncogene.

First, biochemical tests are done, i.e. the assessment of catecholamine metabolism in serum or urine (measuring free plasma metanephrines and normetanephrines or 24-hour urinary metanephrines and normetanephrines). In the case of abnormal results imaging studies should be done (CT or NMR).

In patients from ATA-HST and ATA-H risk groups, ATA recommends screening for pheochromocytoma from the age of 11 years and in patients from the ATA-MOD group from the age of 16 years [19].

Adrenal surgery is performed first when MTC co-occurs with pheochromocytoma.

On confirming the presence of pheochromocytoma, patients are referred for surgery after two-week pharmacological treatment.

Where possible, laparoscopy is recommended and based on tumour resection with the preservation of the adrenal cortex. However, in the case of subtotal adrenalectomy, the risk of recurrent pheochromocytoma is approximately 20% during a 20-year follow-up [19].

## Hyperparathyroidism

Hyperparathyroidism never occurs in MEN 2B.

The latest ATA guidelines recommend screening for primary hyperparathyroidism at the age of 11 years in patients with MEN2A from the ATA-H group and at 16 years of age in patients from the ATA-MOD group [19].

In these patients the disorders of calcium-phosphate metabolism are often not severe, and the enlarged parathyroid is detected at surgery due to HMTc [35, 36].

In MEN2A, after the diagnosis of primary hyperparathyroidism, three therapeutic options are possible: — the removal of the enlarged parathyroid gland with an intraoperative assessment of parathormone (the most recommended option); — subtotal parathyroidectomy; — total parathyroidectomy with autotransplantation of parathyroid fragments e.g. to the forearm muscle [19].

## Conclusions

The development of molecular research has changed the diagnostic and therapeutic approach to patients with MEN2 syndromes and has contributed to improved prognosis in HMTc.

Prophylactic thyroidectomy is a currently recognised method of management in the carriers of the RET proto-oncogene mutation, effectively preventing the development of MTC.

The decision regarding the time and the extent of the surgery should be based on molecular results, the assessment of Ct concentration, and family history.

Treatment of patients with MEN2 requires the cooperation of a multidisciplinary team of experts and should be done in specialised (tertiary care) centres only.

Surgical treatment of HMTc should be done by thyroid cancer specialists because this improves clinical outcome and minimises the risk of complications and adverse events.

## Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Acknowledgments

We wish to thank Dr Arkadiusz Badziński DHSc for assistance in the translation of the manuscript.

## Funding

This work was partially supported by the Polish National Centre of Research and Development MILESTONE project — molecular diagnostics and imaging in individualised therapy for breast, thyroid, and prostate cancer (grant No. STRATEG-MED2/267398/4/NCBR/2015).

## References

- Schlumberger M, Pacini F, Tuttle R. Medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Tumors Estimprim*, Besançon, France 2016: 357–361.
- Wells SA. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25(2): T1–T13, doi: [10.1530/ERC-17-0325](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0325), indexed in Pubmed: [29142004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29142004/).
- Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8(8): 466–475, doi: [10.1038/nrendo.2012.38](https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.38), indexed in Pubmed: [22473335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473335/).
- Shepet K, Alhefthi A, Lai N, et al. Hereditary medullary thyroid cancer: age-appropriate thyroidectomy improves disease-free survival. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(5): 1451–1455, doi: [10.1245/s10434-012-2757-9](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2757-9), indexed in Pubmed: [23188542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23188542/).
- Delbridge L, Robinson B. Genetic and biochemical screening for endocrine disease: III. Costs and logistics. *World J Surg*. 1998; 22(12): 1212–1217, indexed in Pubmed: [9841746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9841746/).
- Goretzki PE, Höppner W, Dotzenrath C, et al. Genetic and biochemical screening for endocrine disease. *World J Surg*. 1998; 22(12): 1202–1207, indexed in Pubmed: [9841744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9841744/).
- Lifante JC, Blanchard C, Mirallié E, et al. Role of preoperative basal calcitonin levels in the timing of prophylactic thyroidectomy in patients with germline RET mutations. *World J Surg*. 2014; 38(3): 576–581, doi: [10.1007/s00268-013-2413-y](https://doi.org/10.1007/s00268-013-2413-y), indexed in Pubmed: [24357249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357249/).

8. 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(7): 851–856, doi: [10.1093/hmg/2.7.851](https://doi.org/10.1093/hmg/2.7.851), indexed in Pubmed: 8103403.
9. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS. Germline mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature.* 1993; 363(6428): 458–460, doi: [10.1038/363458a0](https://doi.org/10.1038/363458a0), indexed in Pubmed: 8099202.
10. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med.* 2005; 257(1): 50–59, doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01423.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01423.x), indexed in Pubmed: 15606376.
11. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg.* 1994; 220(3): 237–47; discussion 247, doi: [10.1097/0000658-199409000-00002](https://doi.org/10.1097/0000658-199409000-00002), indexed in Pubmed: 7916559.
12. Wloch J, Oczko-Wojciechowska M, Szpak-Ulczok S, et al. [Medullary thyroid carcinoma: from molecular studies to clinical decisions]. *Endokrynol Pol.* 2005; 86(3): 362–369, indexed in Pubmed: 16350733.
13. Machens A, Dralle H, Lorenz K. Prophylactic thyroidectomy in *RET* carriers at risk for hereditary medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19(6): 551–554, doi: [10.1089/thy.2009.0144](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0144), indexed in Pubmed: 19499987.
14. Zhang X, Yan D, Wang J, et al. Is new American Thyroid Association risk classification for hereditary medullary thyroid carcinoma applicable to Chinese patients? A single-center study. *Chin J Cancer Res.* 2017; 29(3): 223–230, doi: [10.211147/j.issn.1000-9604.2017.03.08](https://doi.org/10.211147/j.issn.1000-9604.2017.03.08), indexed in Pubmed: 28729773.
15. Wang TS, Opoku-Boateng A, Roman SA, et al. Prophylactic thyroidectomy: who needs it, when, and why. *J Surg Oncol.* 2015; 111(1): 61–65, doi: [10.1002/jso.23697](https://doi.org/10.1002/jso.23697), indexed in Pubmed: 24965542.
16. Kluijfhout WP, van Beek DJ, Verrijn Stuart AA, et al. Postoperative Complications After Prophylactic Thyroidectomy for Very Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Retrospective Cohort Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(29): e1108, doi: [10.1097/MD.0000000000001108](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001108), indexed in Pubmed: 26200612.
17. Plaza-Menacho I. Structure and function of *RET* in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 25(2): T79–T90, doi: [10.1530/ERC-17-0354](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0354), indexed in Pubmed: 29175871.
18. Zhang M, Liu Y, Fu J, et al. Functional analysis of *RET* with multiple endocrine neoplasia type 2. *J Cancer Res Ther.* 2017; 13(5): 823–828, doi: [10.4103/jcrt.JCRT\\_274\\_17](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_274_17), indexed in Pubmed: 29237911.
19. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25(6): 567–610, doi: [10.1089/thy.2014.0335](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335), indexed in Pubmed: 25810047.
20. Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, et al. Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 74–107, doi: [10.5603/EP.2016.0011](https://doi.org/10.5603/EP.2016.0011), indexed in Pubmed: 26884119.
21. Grey J, Winter K. Patient quality of life and prognosis in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 25(2): T69–T77, doi: [10.1530/ERC-17-0335](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0335), indexed in Pubmed: 29066504.
22. Jarzab B, Szpak-Ulczok S, Wloch J, et al. Timing and criteria for prophylactic thyroidectomy in asymptomatic *RET* carriers — the role of Ct serum level. *Thyroid Res.* 2013; 6 Suppl 1: S9, doi: [10.1186/1756-6614-6-S1-S9](https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S1-S9), indexed in Pubmed: 23514096.
23. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48(3): 265–273, doi: [10.1046/j.1365-2265.1998.00392.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00392.x), indexed in Pubmed: 9578814.
24. Starenki D, Park JL. Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma. *J Pediatr Oncol.* 2015; 3(2): 29–37, doi: [10.14205/2309-3021.2015.03.02.1](https://doi.org/10.14205/2309-3021.2015.03.02.1), indexed in Pubmed: 27014708.
25. Czarniecka A. Dwadzieścia lat doświadczeń z operacjami profilaktycznymi w dziedzicznym raku rdzeniastym tarczycy. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(Suppl A): A5.
26. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12): 5658–5671, doi: [10.1210/jcem.86.12.8070](https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8070), indexed in Pubmed: 11739416.
27. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009; 19(6): 565–612, doi: [10.1089/thy.2008.0403](https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403), indexed in Pubmed: 19469690.
28. Jarzab B, Król A, Hasse-Lazar K, et al. Presentation of points of general discussion and voting among the speakers of the European Thyroid Association-Cancer Research Network (ETA-CRN) meeting in Lisbon, 2009, entitled „European comments to ATA medullary thyroid cancer guidelines”. *Thyroid Res.* 2013; 6 (Suppl 1): S11, doi: [10.1186/1756-6614-6-S1-S11](https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S1-S11), indexed in Pubmed: 23514345.
29. Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A, et al. Groupe Français des Tumeurs Endocrines. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a *RET* germline mutation: a multicenter study of the Groupe Français d'Étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(3): E509–E518, doi: [10.1210/jc.2010-1234](https://doi.org/10.1210/jc.2010-1234), indexed in Pubmed: 21190982.
30. Elisei R, Romei C, Renzini G, et al. The timing of total thyroidectomy in *RET* gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(2): 426–435, doi: [10.1210/jc.2011-2046](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2046), indexed in Pubmed: 22162466.
31. Romei C, Mariotti S, Fugazzola L, et al. ItaMEN network. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163(2): 301–308, doi: [10.1530/EJE-10-0333](https://doi.org/10.1530/EJE-10-0333), indexed in Pubmed: 20516206.
32. Pappa T, Alevizaki M. Management of hereditary medullary thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2016; 53(1): 7–17, doi: [10.1007/s12020-016-0873-1](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0873-1), indexed in Pubmed: 26839093.
33. Kowalska A. Rak rdzeniasty tarczycy — możliwości leczenia systemowego. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(Suppl A): A12.
34. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, et al. European Thyroid Association Task Force. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2012; 1(1): 5–14, doi: [10.1159/000336977](https://doi.org/10.1159/000336977), indexed in Pubmed: 24782992.
35. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med.* 2005; 257(1): 27–37, doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01428.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01428.x), indexed in Pubmed: 15606374.
36. Raue F, Kraimps JL, Dralle H, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Intern Med.* 1995; 238(4): 369–373, indexed in Pubmed: 7595174.



## Aktualne postępowanie chirurgiczne u nosicieli mutacji proto-onkogenu *RET*

Agnieszka Czarniecka<sup>1</sup>, Małgorzata Oczko-Wojciechowska<sup>2</sup>, Anna Hajduk<sup>2</sup>, Marcin Zeman<sup>1</sup>, Barbara Jarząb<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Agnieszka Czarniecka, Małgorzata Oczko-Wojciechowska, Anna Hajduk, Marcin Zeman, Barbara Jarząb. *Current surgical management in RET mutation carriers*. *Endokrynol Pol* 2019; 70 (4): 367–372.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 371–372.

### Streszczenie

Rak rdzeniasty tarczycy pozostaje nadal rzadkim nowotworem endokrynnym. Spośród wszystkich przypadków raka rdzeniastego 20–25% jest uwarunkowanych dziedzicznie. Wykrycie w 1993 r. mutacji proto-onkogenu *RET* pozwoliło zrozumieć unikalne zależności genotyp–fenotyp w dziedzicznym raku rdzeniastym tarczycy (DRRT) i dało podstawy do podejmowania decyzji terapeutycznej na podstawie badania molekularnego. Obecnie operacje profilaktycznego wycięcia tarczycy są powszechnie przyjętą i akceptowaną metodą terapeutyczną. Decyzja o czasie i zakresie operacji powinna być podejmowana na podstawie wyniku badania molekularnego, oceny stężenia kalcytoniny oraz wywiadu rodzinnego. Leczenie chorych na DRRT wymaga współpracy wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów i powinno być prowadzone jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Praca stanowi podsumowanie aktualnych wytycznych dotyczących postępowania chirurgicznego w zespole MEN2. (*Endokrynol Pol* 2019; 70 (4): 373–379)

**Słowa kluczowe:** mutacje proto-onkogenu *RET*; zespół MEN2; leczenie chirurgiczne

### Wstęp

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT), nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek C wydzielających kalcytoninę (będącą czułym i swoistym markerem tej choroby), nadal pozostaje rzadkim nowotworem endokrynnym. Stanowi on do 5% wszystkich raków tarczycy. W odróżnieniu od raka brodawkowatego zachorowalność na raka rdzeniastego tarczycy pozostaje na stałym poziomie, natomiast w ciągu ostatnich dekad rokowanie w tym nowotworze uległo znaczącej poprawie. Jedną z przyczyn tego faktu jest wcześniejsze wykrywanie choroby i podejmowanie właściwego postępowania terapeutycznego w optymalnym momencie [1–4].

Rak rdzeniasty tarczycy jest nowotworem, w którym 20–25% przypadków to postacie uwarunkowane genetycznie. Odsetek raków dziedzicznych jest wyższy niż w innych nowotworach, a związany z nimi

charakterystyczny obraz kliniczny (obraz zespołów wielogruzołowych MEN2) oraz możliwość monitorowania stężenia kalcytoniny sprawiły, że nawet przed erą upowszechnienia się badań genetycznych przypadki rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy wykrywano relatywnie wcześniej i rozpoczynano leczenie po zaobserwowaniu wzrostu podstawowego lub stymulowanego stężenia kalcytoniny [5–7].

Wydawać by się mogło, że odkrycie w 1993 r. germinalnych, punktowych mutacji proto-onkogenu *RET* jako przyczyny wywołującej rodzinny raka rdzeniastego tarczycy niewiele zmieni w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w tym nowotworze.

Stało się jednak inaczej. Odkrycie to stanowiło podstawę poznania unikalnych zależności genotyp–fenotyp [8–10].

Praktycznie 100-procentowa penetracja genu, prowadząca do pewnego rozwoju raka w tarczycy, dała



podstawy do podejmowania decyzji o profilaktycznym usunięciu tego narządu opierającej się na wyniku badania molekularnego, jeszcze przed klinicznym ujawnieniem się choroby [10–15]. Należy zauważyć, że rak rdzeniasty rozwija się w narządzie, którego usunięcie, o ile wykonywane jest przez doświadczonego chirurga, wiąże się z niskim, akceptowalnym ryzykiem zdarzeń niepożądanych i powikłań, a czynność tarczycy relatywnie łatwo można zastąpić poprzez doustną suplementację tyroksyny, co dodatkowo wpłynęło na akceptację profilaktycznego wycięcia tarczycy jako optymalnego postępowania terapeutycznego u nosicieli mutacji proto-onkogenu *RET* [10, 12, 16].

Pierwsze operacje profilaktyczne na podstawie wykrycia nosicielstwa mutacji *RET* zostały przeprowadzone w 1994 r. przez Wellsa [11]. Od tego momentu znajomość typów mutacji i zasad zależnego od wyników badania genetycznego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego stała się dla chirurgów koniecznością. Dla osób zajmujących się leczeniem chorych na DRRT niezbędne wydaje się poznanie rozkładu mutacji proto-onkogenu *RET* w danej populacji i związanego z nimi obrazu klinicznego choroby. Bez tej wiedzy obecnie niemożliwe jest prawidłowe leczenie chorych na dziedziczną postać raka rdzeniastego tarczycy [2].

## Budowa, funkcja i patologie proto-onkogenu *RET*

Gen *RET* (zbudowany z 21 eksonów) zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 10. Koduje on receptor błonowy z grupy kinaz tyrozynowych. Receptor ten składa się z 3 elementów:

- części zewnątrzłonowej (zawierającej obszar bogaty w cysteiny, decydujący o zdolności receptora do dimeryzacji): kodowanej przez eksony 1.–11.;
- części śródbłonowej (kotwiczącej receptor w błonie komórkowej): ekson 11.;
- części śródplazmatycznej (zawierającej domenę o aktywności kinazy tyrozynowej): eksony 11.–21.

W warunkach prawidłowych receptor jest nieaktywny. Aktywacja następuje w obecności liganda, jakim jest np. glejopochodny czynnik wzrostu (GDNF, *glial cell derived neurotropic factor*). W obecności liganda przy udziale specyficznego dla niego receptora (GDNF-RH) dochodzi do dimeryzacji białka *RET* i uaktywnienia czynności enzymatycznej kinazy tyrozynowej [8].

W warunkach fizjologicznych białko *RET* uczestniczy we wzroście i rozwoju komórek pochodzenia neuroektodermalnego w tym neuronów układu współczulnego, komórek C tarczycy i komórek rdzenia nadnercza. Ma ono znaczenie w okresie zarodkowym.

W patogenezie raka rdzeniastego tarczycy ważne jest, że komórki C tarczycy posiadają zdolność ekspre-

sji białka *RET*. Ze względu na aktywujący typ mutacji gen jest odczytywany w sposób ciągły, co prowadzi do inicjacji i rozwoju nowotworu.

Zespoły MEN2A i MEN2B różnią się mechanizmem aktywacji genu *RET*.

W zespole MEN2A mutacje dotyczą części zewnątrzłonowej — obszaru bogatego w cysteiny, co powoduje dimeryzację receptora *RET* bez udziału liganda i stałe pobudzenie jego funkcji enzymatycznej prowadzące do inicjacji procesów wzrostowych i transformacji nowotworowej.

W MEN2B mutacje dotyczą części śródplazmatycznej receptora. Dochodzi do zmiany nukleotydu i podstawienia aminokwasu wewnątrz centrum katalitycznego kinazy tyrozynowej. Aktywacja katalityczna nie wymaga dimeryzacji receptora *RET* i wiąże się ze zmianą swoistości substratowej [10, 17, 18].

Te różnice w pobudzeniu receptora *RET* w następstwie różnych mutacji są przyczyną różnic w obrazie klinicznym i przebiegu choroby w zespołach MEN2A i MEN2B.

Mutacje prowadzące do zespołu MEN2B występują głównie w kodonie 918. (ekson 16.) — 95% lub w kodonie 883. (ekson 15.) — 5%. Mutacje w pozostałych eksonach prowadzą do rozwoju różnych wariantów zespołu MEN2A (ryc. 1).

Wcześniej wyróżniano także postać rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy bez innych endokrynopatii (FMTC, *familial medullary thyroid carcinoma*). Współcześnie uważa się, że jest on składową zespołu MEN2A charakteryzującą się mniejszą aktywnością białka *RET*, łagodniejszym przebiegiem raka rdzeniastego tarczycy, który ujawnia się w późniejszym wieku. Ponadto mutacje te nie aktywują transformacji nowotworowej w komórkach rdzenia nadnerczy i przytarczyc [2, 18].

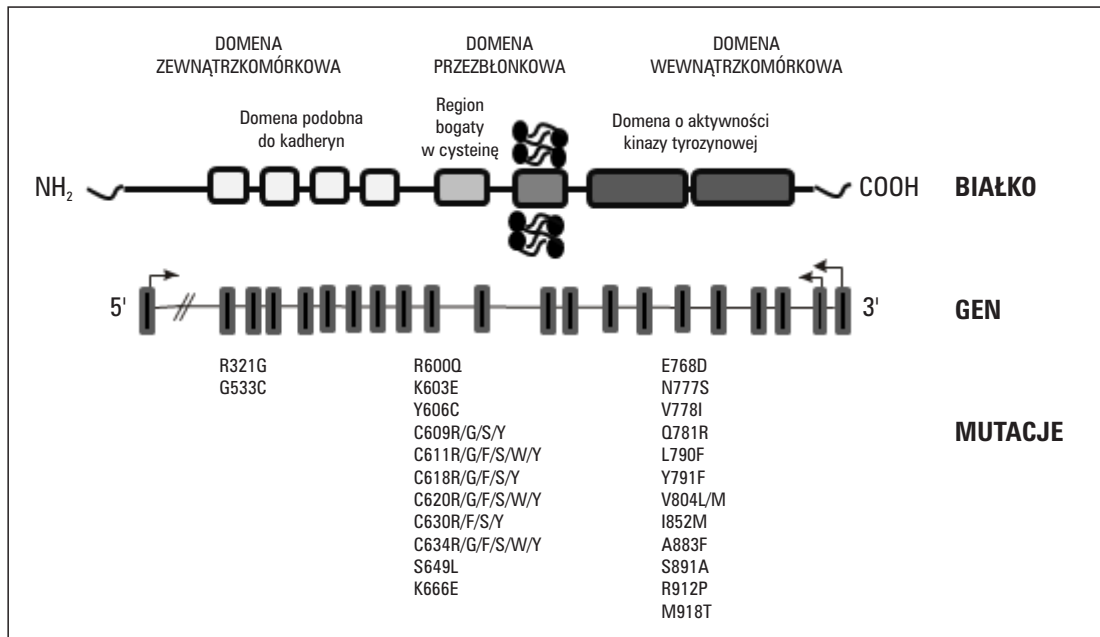
Obecnie przyjęto, że u każdego chorego, u którego rozpoznano raka rdzeniastego tarczycy, powinno się wykonywać badania genetyczne. Po potwierdzeniu obecności mutacji takie badania należy przeprowadzić także u krewnych pierwszego stopnia probanda.

Dziedziczenie mutacji proto-onkogenu *RET* odbywa się w sposób autosomalny dominujący i wiąże się z 50-procentowym ryzykiem stwierdzenia mutacji u potomstwa [19, 20].

Potwierdzenie mutacji daje podstawy do rozpoznania zespołu MEN2.

Jak wspomniano powyżej, wyróżnia się dwa główne typy tego zespołu: 2A i 2B. Ich rozróżnienie jest bardzo istotne z perspektywy dalszego postępowania klinicznego. W każdym z nich główną patologią o najwyższej penetracji jest rak rdzeniasty tarczycy. Pozostałe patologie wchodzące w skład zespołu MEN2 to: guz chromochłonny nadnerczy, nadczynność przytarczyc, dysmorfie — charakterystyczna (marfanoidalna) bu-





**Rycina 1.** Schemat budowy proto-onkogenu *RET* i kodowanego przez niego białka wraz z wykazem germinalnych mutacji punktowych prowadzących do powstania zespołów *MEN2A* i *MEN2B*

**Tabela I.** Najczęstsze warianty zespołu *MEN2*

Patologia	Zespół <i>MEN2A</i>		Zespół <i>MEN2B</i>
	Postać klasyczna Mutacje w eksonach: 10., 11.	FMTC Mutacje w eksonach: 10., 11., 13., 14., 15.	Mutacje w eksonach: 16., 15.
<b>Rak rdzeniasty tarczycy</b>			
Częstość występowania	100%	100%	100%
Wiek ujawnienia	10–20 lat	20–50 lat	< 10 lat
<b>Guz chromochłonny nadnerczy</b>			
Częstość występowania	30–50%	–	50%
Wiek ujawnienia	20–40 lat		
<b>Nadczynność przytarczyc</b>			
Częstość występowania	10–30%	–	–
Wiek ujawnienia	40–60 lat		
<b>Nerwiaki — ganglioneuromatosis</b>			
Częstość występowania	–	–	> 98%
Wiek			Od urodzenia
<b>Dysmorfia — marfanoidalna budowa ciała</b>			
Częstość występowania	–	–	> 95%
Wiek			Od urodzenia

FMTC (*familial medullary carcinoma*) — rodzinny rak rdzeniasty tarczycy

dowa ciała, zaburzenia funkcji zwojów nerwowych przewodu pokarmowego, zmiany skórne. Podstawowe składowe głównych wariantów zespołu *MEN 2* przedstawiono w tabeli I z uwzględnieniem częstości ich występowania i czasu ujawnienia. Należy ponadto

wspomnieć, że do zespołu *MEN2A* obecnie zalicza się także: zespół *MEN2A* z chorobą Hirschsprunga (obok składowych klasycznego zespołu występuje brak zwojów śródściennych jelita grubego) oraz zespół *MEN2A* z liszajem amyloidowym. Rozpoznanie choroby Hirsch-

Tabela II. Zalecany czas operacji w zależności od lokalizacji mutacji — konsensus z Gubbio [26]

Grupy ryzyka	Lokalizacja mutacji	Zalecany czas operacji
Najwyższe ryzyko (poziom 3)	Kodony: 883, 918, 922	Pierwsze 6 miesięcy życia
Wysokie ryzyko (poziom 2)	Kodony: 611, 618, 620, 634	Przed 5. rokiem życia
Średnie ryzyko (poziom 1)	Kodony: 609, 768, 790, 791, 804, 891	W 5. roku życia lub do 10. roku życia lub w zależności od stężenia kalcytoniny (CT)

prunga wymaga leczenia operacyjnego polegającego na resekcji bezzwojowego odcinka jelita grubego [1, 2, 13, 16, 17].

## Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy

Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy (DRRT) jest nowotworem o wieloogniskowym typie wzrostu, którego rozwój poprzedza hiperplazja komórek C, a przyczyną powstania są punktowe, germinalne mutacje proto-onkogenu *RET* obejmujące najczęściej eksony: 10., 11., 13.–16.

Wymienione eksony poddawane są rutynowym badaniom genetycznym. W niektórych populacjach poszukuje się dodatkowo mutacji w obrębie eksonu 8. [1, 19].

W zależności od lokalizacji mutacji różni się czas ujawnienia i agresywność przebiegu raka rdzeniastego tarczycy, którego podstawowym sposobem leczenia jest leczenie operacyjne.

Podobnie jak w postaci sporadycznej także w postaci dziedzicznej kalcytonina (CT) stanowi bardzo czuły i swoisty marker choroby wykorzystywany zarówno do rozpoznania, jak i monitorowania procesu leczenia. Uzyskanie pooperacyjnej normalizacji stężenia kalcytoniny świadczy o bardzo dobrym rokowaniu [3, 7, 22, 23].

Operacje profilaktycznego wycięcia tarczycy mają na celu usunięcie narządu w bardzo wczesnej fazie choroby, prowadząc do pełnego wyleczenia osoby z obciążonym wywiadem genetycznym [4, 24, 25].

Już kilka lat po wprowadzeniu tych operacji do praktyki klinicznej opracowano pierwsze zalecenia określające optymalny czas wykonania zabiegu w zależności od typu mutacji. Był to tak zwany

konsensus z Gubbio [26]. Zaproponowano wówczas wyodrębnienie 3 grup ryzyka rozwoju DRRT (tab. II). U chorych należących do grupy najwyższego ryzyka oprócz całkowitego wycięcia tarczycy rekomendowano wykonanie zawsze profilaktycznego usunięcia węzłów chłonnych przedziału centralnego, w pozostałych grupach chorych konieczność rutynowego usunięcia węzłów chłonnych przedziału VI była dyskusyjna. Należy podkreślić, że w u chorych z grupy średniego ryzyka uważano, że czas wykonania operacji profilaktycznej należy uzależnić także od podstawowego i stymulowanego pentagastryną stężenia CT.

Podjęcie to zmieniono w pierwszych rekomendacjach *American Thyroid Association* (ATA) z 2009 r. [27], w których uznano, że czas wykonania operacji profilaktycznego usunięcia tarczycy w DRRT należy uzależniać jedynie od wyniku badania genetycznego. Wyodrębniono wówczas cztery grupy ryzyka (tab. IV). *American Thyroid Association* zalecało, by u chorych z grup A–C centralną i boczną limfadenektomię wykonywać jedynie w przypadku obecności klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych lub przy potwierdzeniu przerzutów w biopsji, natomiast rutynowe profilaktyczne usunięcie układu chłonnego centralnego zalecano zawsze u chorych z grupy D.

Takie podejście spotkało się jednak z bardzo dużą krytyką środowisk europejskich. Zakwestionowały one proponowane przez ATA wyodrębnienie 4 grup ryzyka.

Zwracano także uwagę na fakt, że nawet u nosicieli tej samej mutacji w tej samej rodzinie przebieg choroby może być różny i że przy wyborze optymalnego czasu przeprowadzenia operacji profilaktycznej nie można pomijać (poza zespołem MEN2B) wywiadu rodzinnego

Tabela III. Zalecany optymalny czas profilaktycznego usunięcia tarczycy według rekomendacji *American Thyroid Association* (ATA) 2009 [27]

Grupy ryzyka	Lokalizacja mutacji	Zalecany czas operacji
Stopień D	Kodony: 883, 918, 922	W 1. roku życia
Stopień C	Kodon 634	Przed 5. rokiem życia
Stopień B	Kodony: 611, 618, 620	Przed 5. rokiem życia lub później
Stopień A	Kodony: 609, 768, 790, 791, 804, 891	W 5. roku życia lub później

Tabela IV. Zalecany optymalny czas profilaktycznego usunięcia tarczycy według rekomendacji American Thyroid Association (ATA) 2015 [19]

Grupy ryzyka	Lokalizacja mutacji	Zalecany czas operacji
ATA-HST Grupa najwyższego ryzyka	Kodon 918	W 1. roku życia
ATA-H Grupa wysokiego ryzyka	Kodony: 634, 883	Przed 5. rokiem życia w zależności od wywiadu rodzinnego i stężenia CT
ATA-MOD Grupa pośredniego ryzyka	Kodony: 512, 533, 609, 611, 618, 620, 621, 666, 768, 790, 791, 804, 891	Przy wzroście CT W zależności od stężenia kalcytoniny (CT), wywiadu rodzinnego i preferencji rodziców

oraz oceny podstawowego i stymulowanego stężenia CT [28, 29–31].

Ta dyskusja oraz dłuższy czas obserwacji obejmującej większą liczbę rodzin z rodzinnym rakiem rdzeniastym na świecie przyczyniły się do modyfikacji zaleceń proponowanych przez ATA [19]. Przy drugiej rewizji rekomendacji dotyczącej diagnostyki i leczenia chorych na raka rdzeniastego tarczycy powrócono do koncepcji wyłonienia trzech grup ryzyka (tab. IV) oraz zwrócono uwagę na konieczność dostosowania czasu i zakresu leczenia operacyjnego nie tylko od określonego genotypu, lecz także od stężenia CT i przebiegu klinicznego choroby w danej rodzinie. Takie postępowanie dotyczy głównie chorych należących do grupy pośredniego ryzyka, dla której poczynając od 5. roku życia, zaleca się okresowe badania kontrolne (wykonanie USG szyi wraz z oceną podstawowego stężenia CT w odstępach 6–12-miesięcznych). Podobnie jak na początku XXI w. [26] chorych z tej grupy kieruje się do leczenia operacyjnego na podstawie wzrostu stężenia CT.

W przypadku wykonywania operacji profilaktycznego wycięcia tarczycy, gdy nie stwierdza się zmian ogniskowych w narządzie, a stężenie CT jest prawidłowe, można odstąpić od profilaktycznego usunięcia układu chłonnego środkowego [19, 20, 25]. Takie postępowanie wzbudza najwięcej kontrowersji u chorych z zespołem MEN2B. W tym przypadku istnieje wyższe ryzyko występowania przerzutów do układu chłonnego centralnego niż w MEN2A, ale jednocześnie wobec kierowania na zabieg chorych w 1. roku życia ryzyko trwałej niedoczynności przytarczycy jest u nich także zdecydowanie wyższe. Aktualne rekomendacje ATA dopuszczają możliwość odstąpienia od profilaktycznego usunięcia układu chłonnego centralnego w zespole MAN2B, jeśli chirurg ma trudności w identyfikacji i zachowaniu przytarczyc [2, 19, 32].

U chorych na DRRT, u których występuje podejrzana zmiana ogniskowa w tarczycy i/lub klinicznie lub ultrasonograficznie podejrzane węzły chłonne, powinno się wykonać biopsję aspiracyjną cienkoigłową, a dalsze postępowanie terapeutyczne należy uzależnić od jej

wyniku oraz od stężenia CT. W przypadku potwierdzenia raka rdzeniastego postępowanie chirurgiczne jest zbliżone do postępowania w postaci sporadycznej tego nowotworu [2, 19, 20, 32].

Ze względu na wysoki odsetek występowania przerzutów do układu chłonnego centralnego rekomendowanym zakresem leczenia operacyjnego po potwierdzeniu cytologicznym raka rdzeniastego tarczycy jest całkowite wycięcie narządu (dodatkowo uzasadnione wobec wielogniskowego charakteru choroby) wraz z układem chłonnym środkowym [15, 19, 20, 32].

Można odstąpić od rutynowego usunięcia układu chłonnego centralnego u chorych z zespołem MEN2A, u których średnica zmiany ogniskowej nie przekracza 5 mm, a przedoperacyjne podstawowe stężenie kalcytoniny jest mniejsze niż 40 pg/ml [1, 19], w pozostałych przypadkach rekomenduje się usunięcie węzłów chłonnych przedziału VI.

U chorych, u których przedoperacyjne stężenie CT przekracza 200 pg/ml, zaleca się także elektywne usunięcie węzłów chłonnych bocznych w zakresie grup II–V, jedno- lub obustronnie [19, 20].

Nie budzi wątpliwości konieczność wykonania zmodyfikowanej bocznej limfadenektomii szyjnej, jeżeli obecność przerzutów do węzłów chłonnych zostanie potwierdzona cytologicznie.

W przypadkach zaawansowanego DRRT naciekającego okoliczne narządy, np. krtań, tchawicę czy przełyk, zakres operacji musi być dobierany indywidualnie. W grę wchodzi zarówno operacje paliatywne, jak i radykalne zabiegi resekcyjno-rekonstrukcyjne pod warunkiem dążenia do zminimalizowania ryzyka powikłań. Decyzja o zakresie leczenia powinna być podejmowana przez doświadczony zespół wielodyscyplinarny i przedyskutowana z chorym [2, 19].

W przypadku choroby uogólnionej lub bardzo zaawansowanej miejscowo, gdy nie ma szans przeprowadzenia operacji radykalnej, można wykonać operacje mniej rozległe, cytoredukcyjne, mając na celu utrzymanie jak najlepszej jakości życia chorego wobec braku możliwości wyleczenia go z choroby. Należy dążyć do uniknięcia zaburzeń mowy, oddychania,

połykania, gospodarki wapniowo-fosforanowej czy funkcji kończyny górnej.

Po operacjach nieradykalnych można rozważyć zastosowanie uzupełniającej radioterapii czy leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych w celu uzyskania stagnacji choroby [2, 19, 32, 33].

Jeżeli DRRT rozpoznano po operacji usunięcia płata tarczycy, należy wówczas wykonać wtórne całkowite wycięcie tarczycy, a w zależności od stężenia CT leczenie uzupełnić usunięciem układu chłonnego środkowego ze zmodyfikowaną limfadenektomią szyjną boczną lub bez niej [2, 19].

Chorzy, u których rozpoznano wznowę miejscową lub węzłową, powinni być poddani reoperacji, gdyż mają oni szansę uzyskania remisji biochemicznej [2, 19].

Wydaje się celowe także wykonywanie adekwatnej limfadenektomii, jeśli nie przeprowadzono jej przy pierwszej operacji, gdy stężenie CT nie przekracza 1000 pg/ml i w pierwszym zabiegu usunięto mniej niż 5 węzłów chłonnych [19, 32].

Przed leczeniem operacyjnym nawrotu lokoregionalnego powinno się wykluczyć obecność przerzutów odległych.

W przypadku wykrycia pojedynczych zmian przerzutowych można rozważać leczenie operacyjne. Niemniej zmiany pojedyncze zdarzają się rzadko i wówczas leczenie chirurgiczne (poza terapią paliatywną, np. odbarczenia rdzenia kręgowego) nie jest celowe i zastępują je inne metody terapeutyczne, takie jak radioterapia w tym stereotaktyczna, chemoembolizacja, termoablacja, leczenie systemowe, leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych [2, 19, 32, 34].

U chorych z zespołem MEN2 oprócz leczenia DRRT elementem postępowania chirurgicznego jest także operacyjne leczenie guza chromochłonnego nadnerczy i pierwotnej niedoczynności przytarczyc.

## Guz chromochłonny nadnerczy

Badania przesiewowe w kierunku rozwoju guza chromochłonnego są konieczne w każdym przypadku potwierdzenia mutacji proto-onkogenu *RET*.

Pierwszym etapem diagnostyki są badania biochemiczne: ocena stężeń metabolitów amin katecholowych w surowicy krwi lub w dobowej zbiorce moczu. Jeśli uzyska się nieprawidłowe wyniki, konieczne jest wykonanie badań obrazowych (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej).

Według najnowszych rekomendacji ATA u chorych z grup najwyższego i wysokiego ryzyka (ATA-HST i ATA-H) zaleca się rozpoczęcie badań przesiewowych od 11. roku życia, a w grupie pośredniego ryzyka (ATA-MOD) — od 16 roku życia [19].

Pacjenta na operację guza chromochłonnego powinno się kierować po dwutygodniowym przygotowaniu farmakologicznym.

Jeśli guz chromochłonny współwystępuje z rakiem rdzeniastym tarczycy, operację nadnercza przeprowadza się w pierwszej kolejności.

Zalecane są operacje metodą laparoskopową z oszczędzeniem kory nadnercza (usunięcie jedynie guza chromochłonnego). Niemniej w przypadku operacji subtotalnego usunięcia nadnercza należy liczyć się z około 20-procentowym ryzykiem nawrotu guza chromochłonnego w okresie 20-letniej obserwacji [2, 19].

## Nadczynność przytarczyc

Nadczynność przytarczyc nigdy nie występuje w zespole MEN 2B.

Według najnowszych rekomendacji ATA rozpoczęcie badań przesiewowych w kierunku pierwotnej nadczynności przytarczyc zaleca się od 11. roku życia u chorych z zespołem MEN2A należących do grupy wysokiego ryzyka (ATA-H), a od 16. roku życia u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka (ATA-MOD) [19].

Najczęściej powiększoną przytarczycę stwierdza się przypadkowo w czasie operacji z powodu raka rdzeniastego, gdyż zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej nie są w tej grupie chorych bardzo nasilone [35, 36].

Rozpoznanie pierwotnej nadczynności przytarczyc daje możliwość wykonania trzech typów operacji:

- usunięcia jedynie powiększonej przytarczycy ze śródoperacyjną oceną stężenia parathormonu (opcja najbardziej zalecana w zespole MEN2A);
- a w przypadku stwierdzenia powiększenia — przerostu wszystkich przytarczyc wykonania:
  - operacji częściowego usunięcia przytarczyc lub
  - operacji całkowitego usunięcia gruczołów przytarczyczych z autotransplantacją fragmentu przytarczycy, np. do mięśnia przedramienia [2, 19].

## Podsumowanie

Rozwój badań molekularnych zmienił podejście diagnostyczno-terapeutyczne u chorych z zespołem MEN2 i przyczynił się do poprawy rokowania w DRRT.

Operacje profilaktycznego usunięcia tarczycy są obecnie uznaną metodą postępowania u nosicieli mutacji proto-onkogenu *RET*, skutecznie zapobiegającą rozwojowi raka rdzeniastego tarczycy.

Decyzja o czasie i zakresie operacji powinna być podejmowana na podstawie wyniku badania molekularnego, oceny stężenia kalcytoniny oraz wywiadu rodzinnego.

Leczenie chorych z zespołem MEN2 wymaga współpracy wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów i powinno być prowadzone jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Chirurdzy prowadzący leczenie operacyjne DRRT muszą być wyspecjalizowani w operacjach raka tarczycy w celu zachowania szansy wyleczenia i minimalizacji ryzyka powikłań oraz zdarzeń niepożądanych.

#### ***Konflikt interesów***

Autorzy nie mają do zadeklarowania żadnego konfliktu interesów.

#### ***Źródła finansowania***

Praca została częściowo sfinansowana z grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju Projekt — Milestone: Nowe molekularne narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu (STRATEGMED2/267 398/4/NCBR/2015).

#### ***Podziękowania***

Chcielibyśmy podziękować doktorowi Arkadiuszowi Badzińskiemu za pomoc w przetłumaczeniu manuskryptu.