



Rak rdzeniasty tarczycy — aktualny stan wiedzy

Medullary thyroid cancer — the present state of art

Robert Krysiak¹, Bogdan Marek^{2,3}, Bogusław Okopień¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

³II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik

Streszczenie

Rak rdzeniasty tarczycy jest guzem neuroendokrynnym wywodzącym się z komórek okołopęcherzykowych tarczycy, który stanowi 5–10% wszystkich nowotworów tego gruczołu. Może występować zarówno w postaci sporadycznej (75%), jak również w postaci dziedzicznej (25%) jako rodzinna postać raka rdzeniastego tarczycy lub zespół mnogich gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczych typu 2A i 2B. Odmierna prezentacja fenotypowa wynika z obecności różnych mutacji w protoonkogenie RET. Rak rdzeniasty tarczycy jest źródłem kalcytoniny, której stężenie w osoczu służy do wykrywania obecności tego nowotworu u pacjentów zwiększonego ryzyka oraz skuteczności leczenia u osób poddanych operacji. Rak rdzeniasty charakteryzuje się zmiennym rokowaniem, przy czym do najbardziej stałych czynników wpływających na rokowanie należą stopień zaawansowania choroby i wiek pacjenta. Celem leczenia jest wykrycie i usunięcie nowotworu na jego wczesnych etapach. Całkowita tyreoidektomia z usunięciem węzłów chłonnych pozwala bowiem osiągnąć wyleczenie biochemiczne u ponad 80% osób. Nowotwór nie wychwytuje jodu, jest względnie oporny na radioterapię, a próby leczenia zachowawczego nie przyniosły zadowalających efektów. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat etiologii, symptomatologii, diagnostyki, leczenia i genetyki raka rdzeniastego tarczycy. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (5): 446–455)

Słowa kluczowe: rak rdzeniasty tarczycy, etiopatogeneza, diagnostyka, terapia, zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN-2)

Abstract

Medullary thyroid cancer is a neuroendocrine tumour originating from the parafollicular C cells of the thyroid gland that accounts for about 5–10% of all thyroid carcinomas. It may occur either sporadically (75%) or in familial forms (25%) in familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. Distinct clinical phenotypes in hereditary medullary thyroid cancer result from different missense germline mutations in the RET protooncogene. Medullary thyroid cancer produce calcitonin, measurement of which indicates the presence of tumour in at-risk individuals and the effectiveness of management in treated patients. Prognosis of patients with medullary thyroid cancer is variable, but the more constant factors that affect it are the stage of disease and the age of the patient. The goal of treatment of patients suffering from medullary thyroid cancer is to detect and surgically remove disease at its early stage. Total thyroidectomy with local nodal dissection leads to achievement of biochemical cure in more than 80% of cases. The tumour does not take up radioactive iodine, is relatively radioresistant, and there is no known effective systemic therapy for this cancer. The purpose of this article is to summarise the present state of knowledge on the etiology, clinical presentation, management, prognosis, and genetics of medullary thyroid cancer. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (5): 446–455)

Key words: medullary thyroid cancer, etiopathogenesis, diagnosis, treatment, multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN-2)

Wstęp

Rak rdzeniasty tarczycy jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z komórek okołopęcherzykowych, określanymi niekiedy również nazwą komórek C [1]. Komórki te, pochodzenia neuroendokrynnego, w warunkach fizjologicznych stanowią około 0,1% masy tarczycy i stanowią główne źródło kalcytoniny w organizmie [2]. Mimo że są rozproszone w całym gruczole, lokalizują się głównie w górnej i środkowej części obu płatów [2]. Poza kalcytoniną wydzielają również, choć w mniejszej ilości, inne związki endogenne, w tym:

antygen karcinoembrionalny (CEA, *carcinoembryonic antigen*), amyloid, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), katakalcynę, peptyd pochodny genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin-gene-related peptide*), somatostatynę, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), prostaglandyny, serotoninę, chromograninę A, histaminazę, melaninę i enolazę neuronospecyficzną [3, 4].

Dokładne dane epidemiologiczne na temat częstości występowania raka rdzeniastego są nieznane. Szacuje się jednak, że rocznie na nowotwór ten zapada średnio



Dr med. Robert Krysiak, Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel./faks: (032) 252 39 02, e-mail: r.krysiak@poczta.onet.pl; r.krysiak@interia.pl

1 osoba na milion [4]. W zależności od opracowania ocenia się, że rak rdzeniasty stanowi 5–10% wszystkich guzów tarczycy [5]. Równocześnie odpowiada za 13,4% wszystkich zgonów z powodu raka tego narządu [6]. Odsetek, jaki wśród wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy stanowi rak rdzeniasty, nie wykazuje istotnych różnic w poszczególnych regionach geograficznych oraz związku z zaopatrzeniem w jod [3].

U 3/4 chorych rak rdzeniasty tarczycy ma charakter sporadyczny, podczas gdy w pozostałych 25% przypadków jest uwarunkowany genetycznie i wchodzi w skład zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2, *multiple endocrine neoplasia type 2*) [7]. W postaci sporadycznej szczyt zachorowalności przypada pomiędzy 4. i 6. dekadą życia [6]. Natomiast w postaciach uwarunkowanych genetycznie ujawnia się znacznie wcześniej, najczęściej w 3. dekadzie życia, zaś u 95% osób do 35. roku życia [8]. Rak rdzeniasty może występować nawet u dzieci, stanowiąc u nich około 10% wszystkich nowotworów tarczycy, przy czym w tej grupie wiekowej w prawie każdym przypadku ma związek z MEN-2 [9].

Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy jest nieznacznie większa u kobiet niż u mężczyzn [6]. Wyjątek stanowi wiek rozwojowy, w którym występuje wyraźna przewaga (2–3-krotna) dziewcząt nad chłopcami [9].

Lokalizacja raka rdzeniastego w tarczycy odpowiada rozmieszczeniu komórek C, ponieważ w większości wypadków umiejscawia się on w 2/3 tylno-górnej części tego gruczołu [7, 10]. W zaawansowanych przypadkach zmiana nowotworowa może obejmować tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny oraz tkanki otaczające [3].

Rak rdzeniasty a zespół MEN 2

Postacie raka rdzeniastego o podłożu dziedzicznym wchodzi w skład trzech odmian zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu MEN 2, genetycznie uwarunkowanego schorzenia dziedzicznego autosomalnie dominująco i polegającego na współistnieniu schorzeń nowotworowych w różnych narządach endokrynnych [11]. Częstość zespołu MEN 2 ocenia się na 2,5–3 przypadków na 100 000 osób, natomiast liczbę rodzin dotkniętych tym zespołem (potwierdzonym genetycznie) na około 1000 na świecie [12, 13].

Najczęstszą, ponieważ stwierdzaną u 4 na 5 chorych, postacią zespołu MEN 2, jest podtyp MEN 2A [14]. W podtypie tym, nazywanym inaczej zespołem Sipple'a, obecności raka rdzeniastego towarzyszy występowanie guza chromochłonnego oraz nadczynności przytarczyc [14]. O ile rak rdzeniasty jest stwierdzany u prawie wszystkich chorych, częstość guza chromo-

chłonnego (często obustronnego i zwykle lokalizującego się w nadnerczach) wynosi około 50%, natomiast pierwotnej nadczynności przytarczyc mieści się w przedziale 15–30% [13]. U niektórych chorych z zespołem MEN 2A stwierdza się ponadto cechy tocznia twardzinowego lub liszaja amyloidowego [12]. Biochemicznie zespół MEN 2A manifestuje się pomiędzy 5. a 25. rokiem życia, natomiast klinicznie (zmiana guzowata w tarczycy lub ból szyi) najczęściej w wieku 15–20 lat [15].

Znacznie rzadziej, gdyż jedynie u co 20. osoby z zespołem MEN 2, występuje postać MEN 2B, nazywana inaczej zespołem Gorlina [16]. W odmianie tej, obok raka rdzeniastego i guza chromochłonnego, zwracając uwagę zaburzenia rozwojowe ze strony układu nerwowego i szkieletu. Należą do nich: marfanoidalna budowa ciała, zmniejszenie stosunku górnej do dolnej połowy ciała, wydłużona twarz z obecnością długiego i stosunkowo wąskiego nosa, różne deformacje szkieletu (kifoskolioza, lordoza), nadmierna ruchomość w stawach, obecność nerwiaków błon śluzowych, występowanie zmian o morfologii *ganglioneuromatosis* oraz przerost zakończeń nerwów rogówkowych [17, 18]. Miejscem rozwoju *ganglioneuromatosis* są najczęściej wargi, język, spojówki oraz — co ma znaczenie kliniczne — przewód pokarmowy (głównie żołądek oraz jelita, rzadziej ślinianki, trzustka, pęcherzyk żółciowy) [6, 19]. *Ganglioneuromatosis* przewodu pokarmowego może bowiem powodować: wzdęcia brzucha, poszerzenie okrężnicy, zaparcia albo biegunki [15]. Ponadto opisywano przypadki lokalizacji *ganglioneuromatosis* w obrębie górnych dróg oddechowych oraz w pęcherzu moczowym [6, 19]. *Ganglioneuromatosis* może w sporadycznych przypadkach doprowadzić do zgonu [3]. Nadczynność przytarczyc, typowy składnik kliniczny zespołu MEN 2A, w MEN 2B stwierdzano jedynie sporadycznie [3]. Początek MEN 2B przypada około dekadę wcześniej niż MEN 2A [15]. Chorobowość i śmiertelność u pacjentów jest większa niż w postaci MEN 2A [15]. W zespole MEN 2B zwraca uwagę wczesny początek raka rdzeniastego (niekiedy w pierwszych latach, a nawet miesiącach życia) oraz bardzo agresywny przebieg [17]. Część autorów wiąże to jednak nie tyle z samą agresywnością komórek nowotworu, co z jego wczesną prezentacją kliniczną [11].

Również rzadziej niż zespół MEN 2A stwierdza się obecność rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy (*familial medullary thyroid cancer*) (5–10% wszystkich przypadków zespołu MEN 2) [17]. W podtypie tym rak tarczycy stanowi jedyną manifestację kliniczną zespołu, którego przebieg jest łagodniejszy, a rokowanie lepsze niż w podtypach MEN 2A i MEN 2B [17]. Za rodzinną postacią raka rdzeniastego tarczycy przemawia obecność tego nowotworu u co najmniej 4 członków danej rodziny [13]. W celu wykluczenia zespołu MEN 2A lub

rzadziej MEN 2B i tym samym uniknięcia przeoczenia utajonego guza chromochłonnego, rozpoznanie tej postaci zespołu MEN 2 wymaga spełnienia bardzo rygorystycznych kryteriów. Należą do nich: 1. występowanie w rodzinie co najmniej 10 nosicieli zmutowanego genu; 2. obecność co najmniej kilku nosicieli lub osób po 50. roku życia chorych na rodzinny raka rdzeniastego tarczycy; 3. obecność członków rodziny, zwłaszcza starszych, z rakiem rdzeniastym, któremu nie towarzyszą inne nowotwory [7, 19].

Obraz histopatologiczny

Rak rdzeniasty tarczycy jest zwykle stosunkowo twardej i pozbawiony torebki — mimo to zazwyczaj dobrze odgraniczony i przyjmujący zabarwienie białawe lub czerwone [2, 6]. O ile w postaci sporadycznej w 80–90% zmiana nowotworowa ma charakter jednoogniskowy, w przypadkach wchodzących w skład zespołu MEN 2 w zdecydowanej większości (80–90%) rozwija się ona wieloogniskowo [20, 21].

W badaniu mikroskopowym zwraca uwagę obecność podobnych do siebie okrągłych, wielokształtnych lub wrzecionowatych komórek układających się w gniazda oddzielone od siebie pasmami tkanki łącznej [22]. W obrazie mikroskopowym dominuje najczęściej układ beleczkowaty [21, 22]. Niekiedy podścielisko wykazuje cechy szkliwienia [21]. Jądra komórek mają najczęściej charakter hiperchromatyczny, są często wydłużone i towarzyszy im obecność wewnątrzjądrowych wtętów cytoplazmatycznych [2]. Zwraca uwagę niewielka liczba figur podziału [6]. U niektórych chorych obraz histopatologiczny raka rdzeniastego może przypominać utkanie brodawkowego, pęcherzykowego czy nieodróżnicowanego raka tarczycy i tym samym stanowić przyczynę pomyłek diagnostycznych [10]. Ponadto u części chorych w badaniu histopatologicznym stwierdza się obecność wariantu oksyfilnego, olbrzymiokomórkowego, wrzecionowatokomórkowego, kolczystokomórkowego lub też naśladującego budową zmiany o morfologii *neuroblastoma*, rakowiaka czy przyzwojaka. Nie wykazano jednak, by różna struktura histopatologiczna poszczególnych odmian raka rdzeniastego rzutowała na rokowanie w tym nowotworze [22]. W rzadkich przypadkach istnieje również możliwość współistnienia raka rdzeniastego oraz innego nowotworu tarczycy [22].

W 4/5 przypadków raka rdzeniastego stwierdza się, w poddanej ocenie histopatologicznej masie, obecność amyloidu, który najprawdopodobniej pochodzi ze zdegenerowanych produktów genu dla kalcytoniny [8, 10]. Jego rozmieszczenie w komórce jest zwykle nierównomierne [10]. Drugą, występującą z podobną częstością, cechą morfologiczną raka rdzeniastego jest obecność

w komórkach ziarnistości zawierających kalcytoninę, której obecność można wykazać przy zastosowaniu technik immunochemicznych [8].

U praktycznie wszystkich osób z zespołem MEN 2 wystąpienie raka rdzeniastego poprzedza rozrost komórek C [14]. Jest on zwykle definiowany jako występowanie powyżej 50–200 (w zależności od kryteriów przyjmowanych przez autora) komórek C w materiale histopatologicznym pobranym z tarczycy, który poddaje się ocenie w niewielkim powiększeniu mikroskopowym (100 razy) [23, 24]. Początkowa hiperplazja ma charakter uogólniony, a na dalszych etapach choroby dochodzi do wystąpienia hiperplazji guzkowej [22]. Okres przemiany rozrostu komórek C w raka jest indywidualnie zmienny, przeważnie jednak zajmuje wiele lat [14]. Łagodny rozrost komórek C obserwuje się w stanach niezwiązanych z rakiem rdzeniastym (m.in. u około połowy osób operowanych z powodu wola guzowatego) i nie musi mu towarzyszyć podwyższona kalcytoninemia [25]. Rozrost komórek C tarczycy obserwowano u wielu osób bez zespołu MEN 2, jednak jednoznaczny związek pomiędzy hiperplazją a rozwojem raka wykazano wyłącznie u pacjentów z tym zespołem [23, 25].

Patogeneza

U podłoża raka rdzeniastego tarczycy wchodzącego w skład postaci uwarunkowanych genetycznie leżą mutacje punktowe w obrębie receptorów RET [26]. Fizjologicznymi ligandami dla tych receptorów są cztery białka należące do rodziny glijopochodnego czynnika neurotroficznego (GDNF, *glial cell-derived neurotrophic factor*): sam GDNF oraz neurturyna, artemina i persefina [27]. Po związaniu każdego z tych związków z koreceptorem dochodzi do dimeryzacji receptorów RET, której następstwem jest autofosforylacja domeny wewnątrzkomórkowej, zachodząca w niektórych miejscach tyrozynowych [26]. Po fosforylacji reszty tyrozynowe stanowią miejsce wiązania różnych molekuł transkrypcyjnych, w wyniku czego następuje aktywacja wielu szlaków sygnałowych w komórce, które przyczyniają się do transformacji nowotworowej, a następnie wzrostu komórek guza [27, 28].

W przypadku zespołu MEN 2A i w rodzinnej postaci raka rdzeniastego stwierdza się obecność mutacji punktowych w miejscu cysteinowym domeny zewnętrznej receptora RET [26]. Mutacje te lokalizują się głównie w eksonach 10 i 11 [27]. Zastąpienie cysteiny innym aminokwasem umożliwia przeciwległej cysteinie, która w warunkach fizjologicznych tworzyłaby z nią wiązanie dwusiarczkowe, wytworzenie takiego wiązania pomiędzy dwoma receptorami RET [27, 29]. Konsekwencją tego jest konstytutywna i niewymagająca obecności ligandu aktywacja tego receptora [21].

Wszystkie mutacje protoonkogenu RET typowe dla MEN 2A mogą występować w rodzinnym raku rdzeniastym tarczycy, podczas gdy dla tego typu nowotworu charakterystyczne są występujące tylko w tej postaci mutacje (kodony: 668, 791 oraz 891) [5].

W przeciwieństwie do zespołu MEN 2A i rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy, ogromna większość mutacji w zespole MEN 2B dotyczy jednej z dwóch domen wewnątrzkomórkowych kinazy tyrozynowej [15]. Mutacje te lokalizują się w obrębie eksonów 13–16 [27]. W odróżnieniu od zespołu MEN 2A i rodzinnego raka rdzeniastego w zespole MEN 2B mutacje powodują aktywację receptora RET wówczas, gdy znajduje się on w postaci monomerycznej, prawdopodobnie wskutek zmian konformacyjnych rdzenia katalitycznego domeny kinazowej [29].

Fakt, że rak rdzeniasty tarczycy występuje u praktycznie wszystkich osób dotkniętych mutacją genu *RET*, tłumaczy się prawie całkowitą penetracją tego genu [20]. Pewne odmienności w zachowaniu guza, widoczne u ludzi z identycznymi mutacjami *RET*, mogą być tłumaczone modyfikującym wpływem innych czynników genetycznych [29]. Dotychczas jednak nie rozstrzygnięto, czy mutacja genu *RET* wystarcza do rozwoju raka rdzeniastego, czy też powoduje jedynie rozrost komórek C, którego przekształcenie w raka wymaga również udziału innych czynników [8, 23].

W porównaniu z rodzinną postacią raka rdzeniastego znacznie mniej wiadomo na temat etiologii sporadycznych postaci tego nowotworu [5]. Chociaż mutacje genu *RET* obserwuje się w około 30–50% przypadków (w niektórych opracowaniach ich częstość może sięgać nawet 70%), są one stwierdzane tylko w części komórek guza, co przemawia bardziej za tym, że do ich powstania dochodzi w trakcie ewolucji klonalnej niż na wczesnych etapach karcinogenezy [3, 5, 26]. W przeciwieństwie do postaci uwarunkowanych genetycznie obserwowane w postaciach sporadycznych mutacje dotyczą tylko linii somatycznych, przy czym dominują mutacje stwierdzone w zespole MEN 2B [27]. Innymi stwierdzanymi w postaciach sporadycznych anomaliami genetycznymi są delecje ramion niektórych chromosomów, najczęściej: 1p, 3p, 3q, 11p, 13q i 22q [5].

Obraz kliniczny

Najczęstszą manifestacją kliniczną raka rdzeniastego tarczycy, niezależnie od tego, czy jest to postać sporadyczna, czy też uwarunkowana genetycznie, jest obecność pojedynczego, niebolesnego guza w miększym tego gruczołu [3, 6]. Szacuje się, że prawdopodobieństwo tego nowotworu w przypadkowo wykrytym guzie tarczycy wynosi około 0,6% [28]. Jest jednak większe w przypadku guza podejrzanego o złośliwość. W ba-

daniach, w których dokonywano rutynowej oceny kalcytoninemii w przypadku każdej takiej zmiany, raka rdzeniastego stwierdzano w 16–40% przypadków [5]. Do innych objawów tego nowotworu należą: ból lub tkiwość tarczycy, trudności w połknięciu czy też chrypka [9, 21]. Biegunkę, niekiedy o ciężkim przebiegu, uważaną dawniej za typowy objaw raka rdzeniastego, obserwuje się stosunkowo rzadko i dotyczy ona głównie tych przypadków, w których występuje bardzo wysokie stężenie kalcytoniny [25]. W jej powstawaniu część autorów przypisuje istotną rolę nadmiernemu wydzielaniu przez guza prostaglandyn, serotoniny lub VIP [9]. Niekiedy u chorych, ze względu na współistniejący z biegunką wzrost stężenia CEA, podejrzewa się istnienie zmiany rozrostowej przewodu pokarmowego [3]. W rzadkich przypadkach rak rdzeniasty może być przyczyną zespołów klinicznych wynikających z ektopowego wydzielania hormonów [25]. Najczęściej nadmierna sekrecja dotyczy ACTH i manifestuje się obrazem zespołu Cushinga, niekiedy o bardzo ciężkim przebiegu [28]. W kazuistycznych przypadkach opisywano hipokalcemię, prawdopodobnie wtórną do nadmiaru kalcytoniny [22].

Zajęcie węzłów chłonnych oraz obecność przerzutów odległych szacuje się odpowiednio na 50–80% oraz na 5–15% [5, 30]. Powiększenie węzłów chłonnych szyi jest szczególnie prawdopodobne w przypadku raków tarczycy o średnicy powyżej 3 cm [9]. Jest ono również duże w przypadku guza tarczycy wyczuwalnego palpacyjnie [24]. Prawdopodobieństwo przerzutów do węzłów chłonnych jest większe w zespole MEN 2B niż w MEN 2A [8]. Uważa się jednak, że podane wyżej wartości są niedoszacowane wskutek często niewielkich rozmiarów przerzutów [3, 24]. Potwierdzeniem tego są obserwacje, z których wynika, że u prawie połowy osób poddanych pozornie radykalnemu postępowaniu operacyjnemu utrzymują się nadal podwyższone wartości kalcytoninemii [5].

Przerzuty odległe lokalizują się najczęściej w wątrobie, płucach i kościach [25, 30]. Stosunkowo często ich miejscem lokalizacji mogą być również nadnercza oraz ośrodkowy układ nerwowy [12, 31]. Jednak nawet wówczas, gdy choroba ma charakter uogólniony, stosunkowo rzadko obserwuje się występowanie objawów ogólnych spowodowanych istnieniem przerzutów [1].

Diagnostyka

Podstawowym badaniem diagnostycznym w rozpoznawaniu raka rdzeniastego tarczycy jest ocena stężenia kalcytoniny. Można jej dokonać w warunkach podstawowych oraz po podaniu czynnika prowokacyjnego, zwiększającego wydzielanie tego hormonu [21]. Poza rolę diagnostyczną, ocenę kalcytoninemii uważa się za

przydatny marker określający wielkość nowotworu [12]. Ponadto przypisuje się jej znaczenie w przedoperacyjnej ocenie stadium zaawansowania guza, ponieważ wykazano istnienie korelacji pomiędzy stężeniem kalcytoniny w osoczu, w warunkach wyjściowych i po stymulacji, a zaawansowaniem nowotworu określanym w klasyfikacji TNM (*Tumor size-lyph Nodes-Metastases*) [7, 17]. Poza rolę w diagnostyce przedoperacyjnej, ocena kalcytoninemii dokonana po zabiegu umożliwia określenie radykalności operacji, jak również służy wczesnemu wykrywaniu wznowy [14]. Należy podkreślić, że wartości referencyjne dla stężenia kalcytoniny w osoczu — zarówno w warunkach podstawowych, jak i po stymulacji (szczególnie) pentagastryną — różnią się (wskutek odmienności pomiarowych) od siebie w zależności od norm danego laboratorium [2]. Są jednak wyższe u mężczyzn niż u kobiet [2].

Prawidłowe stężenie kalcytoniny w warunkach spoczynkowych nie powinno przekraczać 10 pg/ml. Podwyższona kalcytoninemia spoczynkowa występuje u praktycznie wszystkich osób z palpacyjnie wyczuwalnym rakiem rdzeniastym [32]. Natomiast w przypadku małych guzków lub rozrostu komórek C wyjściowe stężenie kalcytoniny może mieścić się w granicach normy i dopiero zastosowanie próby prowokacyjnej potwierdza rozpoznanie [32]. Prawidłowe stężenie kalcytoniny na czczo nie wyklucza więc istnienia raka rdzeniastego i szacuje się, że z taką sytuacją mamy do czynienia u co trzeciej osoby z tym nowotworem [11, 21]. W przypadku stwierdzenia granicznych wartości kalcytoninemii część autorów zaleca powtórzenie badania [2].

Niektórzy autorzy są zwolennikami rutynowego oznaczania kalcytoninemii w warunkach podstawowych u wszystkich chorych, u których stwierdza się istnienie guzka tarczycy [28]. Należy jednak pamiętać, że podwyższone stężenie kalcytoniny nie zawsze przemawia za rakiem rdzeniastym oraz — w przypadku nieznacznie lub umiarkowanie podwyższonej kalcytoninemii — nie umożliwia różnicowania raka z przerostem komórek C [3, 28].

Preferowanym bodźcem stymulującym wydzielanie kalcytoniny, stosowanym w testach prowokacyjnych, jest pentagastryna, wstrzykiwana dożylnie w szybkim bolusie (trwającym 5–10 s) w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, po wcześniejszym rozpuszczeniu w izotonicznym roztworze chlorku sodu [2]. Ograniczeniem testu z pentagastryną są jej objawy uboczne obejmujące: dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie gorąca, nudności, wymioty oraz kurczowe bóle w jamie brzusznej [2, 3]. W przypadku braku dostępności pentagastryny lub jej nietolerancji można również zastosować 10-procentowy roztwór wapnia, podawany dożylnie w dawce 2 mg/kg masy ciała w ciągu 1 minuty [5, 30]. Rzadko jako bodziec prowokacyjny stosuje się również omeprazol [24].

Oceny kalcytoninemii dokonuje się w warunkach wyjściowych oraz najczęściej po 2 i 5 minutach od momentu podania czynnika stymulującego [17]. W teście z pentagastryną maksymalna kalcytoninemia, choć przewyższająca wyniki uzyskiwane w teście obciążenia wapniem, mieści się w szerokim przedziale normy [10]. Dotyczy to zwłaszcza mężczyzn, u których uzyskiwane w wyniku podania pentagastryny stężenia kalcytoniny są wyższe niż u kobiet [10]. Ponadto wynik tego testu wykazuje pewne różnice w zależności od wieku osoby badanej [11]. Uważa się jednak, że u osoby zdrowej kalcytoninemia w teście z pentagastryną nie powinna przekraczać 30 pg/ml [5]. W celu poprawy wykrywalności raka rdzeniastego część autorów zaleca wykonanie testu z łącznym podaniem pentagastryny i wapnia, ponieważ w takich warunkach obserwuje się większy przyrost stężenia kalcytoniny i tym samym łatwiej rozróżnić osoby z prawidłowym i nieprawidłowym wynikiem próby prowokacyjnej [10, 30].

Wzrost kalcytoninemii po bodźcu prowokacyjnym przekraczający 2–3-krotnie wartość wyjściową traktuje się jako wynik nieprawidłowy [5]. W przypadkach raka rdzeniastego ograniczonych do tarczycy kalcytoninemia nie przekracza 1000 pg/ml, przy objęciu procesem nowotworowym przylegających struktur może mieścić się w przedziale 1000–100 000 pg/ml, natomiast w chorobie uogólnionej z obecnością przerzutów do narządów odległych niekiedy jest wyższa niż 100 000 pg/ml [8].

Testy prowokacyjne, które stosuje się w diagnostyce nowotworów niepowodujących wzrostu kalcytoninemii oraz w ocenie stopnia zaawansowania raka, można również wykorzystać do ustalenia, czy przyczyną wzrostu stężenia kalcytoniny jest rak rdzeniasty, czy też jednostki kliniczne, takie jak: wydzielanie ektopowe tego hormonu, niewydolność wątroby czy nerek [6]. W przypadku podwyższonego stężenia kalcytoniny w osoczu w warunkach wyjściowych, któremu nie towarzyszy dostateczny przyrost w teście prowokacyjnym, należy zawsze myśleć o istnieniu patologii nowotworowej poza tarczycą, takiej jak guz neuroendokryny trzustki, rakowiak czy też rak drobnokomórkowy płuc [25]. Nie można również zapominać, że u 1–10% osób wynik testu może być fałszywie dodatni [8].

Oznaczenie stężenia kalcytoniny, choć bardzo przydatne u większości osób z rakiem rdzeniastym tarczycy, może dostarczać wyników fałszywie ujemnych przy niskim stopniu zróżnicowania tego nowotworu. W takich przypadkach pewną wartość może mieć wykazanie podwyższonego stężenia CEA [21, 24]. Innymi przydatnymi markerami mogą być również: chromogranina A, enolaza neuronospecyficzna lub histaminazy [10]. Czułość oznaczenia stężenia chromograniny A wydaje się większa niż enolazy i może nawet przekraczać czułość oznaczenia kalcytoninemii [10]. Jednak swoistość

tych oznaczeń jest niewielka, ponieważ wzrost ich stężeń może występować w wielu innych guzach neuroendokrynych [3].

U każdego chorego, u którego podejrzewa się istnienie raka rdzeniastego, powinno się wykonać badanie ultrasonograficzne szyi w celu wykrycia zmiany ogniskowej w tarczycy oraz oceny węzłów chłonnych [25]. W badaniu tym rak rdzeniasty przedstawia sobą obraz zmiany hipoechogenicznej, której może towarzyszyć obecność powiększonych węzłów chłonnych szyi [33]. Badanie to ułatwia wykonanie i zwiększa czułość biopsji cienkoigłowej [6]. W przypadkach wątpliwych należy również rozważyć wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w celu oceny węzłów chłonnych śródpiersia [25, 33]. W wykrywaniu przerzutów do kości i tkanek miękkich dużą czułość wykazuje scyntygrafia z zastosowaniem kwasu dimerkaptobursztynowego znakowanego radioaktywnym technetem ($^{99m}\text{Tc-DMSA}$) [32]. W tym celu można również wykorzystać oktreatyd znakowany indem ^{111}In lub tektrotyd znakowany ^{99m}Tc , przeciwciała monoklonalne przeciwko CEA oraz pozytronową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*) z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy [28]. Wszystkie te badania jednak mają ograniczoną czułość, natomiast ich przeprowadzenie wiąże się z dużymi kosztami [28, 33].

W diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy ważne znaczenie przypada również biopsji cienkoigłowej. W przypadku obecności tego nowotworu stwierdza się obecność komórek o kształcie trójkątnym lub poligonalnym, często z podwójnymi jądrami rozmieszczonymi ekscentrycznie o gruboziarnistym wzorze chromaty. Są one zatopione w cytoplazmie bogatej w ziarna azurofilne oraz drobne ziarnistości [9]. Ponadto często stwierdza się obecność różnych ilości amyloidu [22]. W czasie oceny cytologicznej istnieje możliwość uzyskania wyniku fałszywie dodatniego, co powoduje pewną „nadrozpoznawalność” tego nowotworu. Uważa się, że trafność rozpoznań raka rdzeniastego za pomocą biopsji cienkoigłowej wynosi jedynie 50%, co powoduje, że badanie to charakteryzuje się mniejszą czułością od oznaczenia stężenia kalcytoniny [6]. W celu zmniejszenia ryzyka popełnienia błędu uważa się za wskazane wykonywanie, w każdym przypadku budzącym podejrzenie raka rdzeniastego, rutynowych barwień na obecność kalcytoniny, CEA oraz amyloidu [4]. Dużą zaletą biopsji jest możliwość zróżnicowania, u osób z niewiele lub umiarkowanie podwyższonym stężeniem kalcytoniny, raka rdzeniastego od innych zmian ogniskowych tarczycy, którym towarzyszy równoczesny rozrost komórek C [25]. Część autorów wykorzystuje ponadto badanie bioptyczne do pobrania materiału biologicznego, w którym przy zastosowaniu techniki RT-PCR dokonuje się oceny mutacji genu *RET* [5].

Należy jednak pamiętać, że ujemny wynik tego badania nie wyklucza występowania raka rdzeniastego, a dodatni nie umożliwia odróżnienia postaci sporadycznej od uwarunkowanej rodzinnie [26].

Każdy pacjent z rakiem rdzeniastym tarczycy, u którego planuje się wykonanie zabiegu chirurgicznego, powinien mieć obligatoryjnie oznaczone stężenie katecholamin lub metanefryn w dobowej zbiorce moczu lub stężenie frakcjonowanych metanefryn w osoczu [1, 28]. Dotyczy to nie tylko tych osób, u których wykazano podłoże dziedziczne schorzenia, ale również chorych ze sporadyczną postacią tego guza [28]. Badanie to umożliwia wykrycie nierozpoznanego wcześniej guza chromochłonnego, którego przebieg może być skąpoobjawowy lub bezobjawowy, a który mógłby w wypadku przeoczenia w trakcie zabiegu doprowadzić do wystąpienia przełomu [7].

Rokowanie

Przeżycia 10-letnie w raku rdzeniastym tarczycy — oceniane na około 65% — są niższe niż w przypadkach zróżnicowanego raka tego narządu [2]. Czynniki wpływającymi na rokowanie są: wiek chorego w momencie rozpoznania, stopień zaawansowania choroby nowotworowej oraz zakres i radykalność zastosowanego postępowania chirurgicznego [31]. Odsetek przeżyć 10-letnich przekracza 90% w przypadku ograniczenia raka do tarczycy, 70% przy objęciu procesem nowotworowym szyjnych węzłów chłonnych i 20% przy obecności przerzutów odległych [12, 24]. U niektórych chorych na raka rdzeniastego z wykładnikami uogólnienia procesu nowotworowego przebieg choroby może być bezobjawowy lub skąpoobjawowy, natomiast okres przeżycia pacjentów wieloletni [14].

Najlepsze rokowanie obserwuje się w postaci rodzinnej tego nowotworu, a najgorsze w zespole MEN 2B [26, 30]. Mimo że rokowanie w zespole MEN 2A i rodzinnym raku rdzeniastym jest lepsze niż w postaciach sporadycznych raka rdzeniastego, wydaje się, że różnice te wynikają najprawdopodobniej z późniejszego rozpoznania postaci sporadycznych, które wskutek tego w momencie postawienia rozpoznania są zmianami bardziej zaawansowanymi [32]. Wprowadzenie badań genetycznych spowodowało wyraźny spadek umieralności z 15–20% przypadków, gdy choroba była rozpoznawana w stadiach zaawansowanych, do poniżej 5% w przypadku prawidłowego nadzoru genetycznego [4].

Chociaż zastosowanie całkowitej tyreoidektomii z usunięciem węzłów chłonnych przyniosło znamienny wpływ na odsetek wyleczeń biochemicznych, to u około 20% osób utrzymuje się nadal podwyższone stężenie kalcytoniny, zarówno w warunkach wyjściowych, jak i w próbach prowokacyjnych [28]. Dotyczy

to najczęściej tych chorych, u których w chwili wykonania zabiegu stwierdzano powiększenie węzłów chłonnych i odpowiada chorobie resztkowej lub nawrotowej [28, 31]. Przyjmuje się, że obecność przerzutów w co najmniej 2 kompartmentach praktycznie wyklucza radykalność zabiegu [25].

Nadzór onkologiczny u chorych na raka rdzeniastego

U każdej osoby poddanej resekcji tarczycy z powodu raka rdzeniastego powinno się oznaczyć kalcytoninemię po operacji. Wskazane jest również oznaczenie stężenia CEA [12]. Ze względu na zmienności w okresie półtrwania kalcytoniny oraz długi okres półtrwania CEA, oznaczenie ich stężeń w osoczu powinno być przeprowadzone po około 4–8 tygodniach od zabiegu [32]. W grupie pacjentów, u których kalcytoninemia mieści się w granicach normy większa czułość w wykrywaniu utajonej postaci choroby przypada testom prowokacyjnym [12].

U pacjentów poddanych całkowitej tyreoidektomii utrzymywanie się podwyższonych wartości kalcytoniny przemawia albo za nieradykalnością przeprowadzonego zabiegu, albo za obecnością przerzutów odległych [2]. W tej grupie chorych należy dokonać powtórnej oceny zasięgu procesu nowotworowego na szyi oraz poszukiwać przerzutów odległych w celu określenia lokalizacji i zaawansowania choroby resztkowej [14].

W celu jej wizualizacji zastosowanie znajdują: ultrasonografia szyi i wątroby, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny szyi, klatki piersiowej i wątroby oraz badanie scyntygraficzne [6]. To ostatnie badanie — ze względu na stosunkowo łatwą dostępność, poza określeniem zaawansowania raka rdzeniastego (w tym przerzutów do kości) i radykalności leczenia operacyjnego — jest wykorzystywane również w monitorowaniu pacjentów, służąc wykrywaniu oraz ocenie stopnia zaawansowania nawrotów choroby [12]. Istnienie drobnych ognisk przerzutowych w wątrobie może stanowić istotny problem w obrazowaniu przy zastosowaniu powyższych technik, co powoduje, że ich obecność niekiedy stwierdza się dopiero w badaniu laparoskopowym [6]. W najtrudniejszych przypadkach trzeba wykonać selektywne cewnikowanie żył z oceną stężenia kalcytoniny, ponieważ badanie to wydaje się najbardziej specyficzną i czułą techniką w lokalizacji utajonej choroby [12].

Badania w kierunku obecności choroby resztkowej lub nawrotów u osób operowanych obowiązują przez całe życie chorego — najpierw (przez pierwszych kilka lat) co 4 miesiące, potem co 6–12 miesięcy [3, 12].

Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem rakiem rdzeniastym, niezależnie od wieku, w którym postawiono rozpoznanie, powinni być poddani rutynowym badaniom

w kierunku mutacji germlinalnej genu *RET* [5]. Ocenia się, że u 5% osób z rakiem rdzeniastym traktowanym jako sporadyczny stwierdza się obecność mutacji germlinalnej tego protoonkogenu [6]. Chociaż u osób powyżej 70. roku życia ryzyko rozwoju tego nowotworu jest niewielkie, jednak wykazanie istnienia mutacji u chorego przemawia za zagrożeniem wystąpienia zespołu MEN 2 u jego krewnych zstępnych [5]. Od obowiązku przeprowadzenia badań genetycznych nie zwalnia również ujemny wywiad rodzinny w kierunku zespołu MEN 2 ani brak innych manifestacji klinicznych tego zespołu [17]. Badania genetyczne są bowiem jedyną metodą umożliwiającą jednoznaczne różnicowanie postaci sporadycznej od uwarunkowanej rodzinnie i mają ważne znaczenie rokownicze [18, 26]. Jeśli potwierdzą one obecność takiej mutacji, wtedy badaniu w kierunku obecności tej mutacji należy poddać wszystkich krewnych chorego pierwszego stopnia [2, 18]. Nie zaleca się natomiast obecnie wykonywania jako kryterium oceny krewnych pierwszego stopnia testu pentagastrynowego, ponieważ badanie to cechuje duża zmienność wyników [2].

Leczenie

Postępowaniem z wyboru w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy, niezależnie od tego, czy jest to postać sporadyczna czy też składowa zespołu MEN 2, jest wykonanie całkowitej tyreoidektomii z usunięciem węzłów chłonnych kompartmentu centralnego szyi [32]. Całkowity charakter resekcji jest uzasadniony wielogniskowością i występowaniem obustronnym tego nowotworu u większości osób z rakiem rdzeniastym uwarunkowanym genetycznie oraz u wielu pacjentów ze sporadyczną postacią choroby [34]. Ponadto w postaciach sporadycznych, choć zmiany mnogie występują rzadziej, dobrze udokumentowano istnienie rozsiewu wewnątrzgruczołowego [28]. Należy poza tym pamiętać, że w momencie zabiegu nie zawsze wiadomo, czy chirurg ma do czynienia z postacią sporadyczną, czy też uwarunkowaną dziedzicznie [34]. Ponieważ zajęciu przerzutami węzłów chłonnych nie musi towarzyszyć ich powiększenie, uważa się za wskazane wycięcie miejscowej tkanki tłuszczowej i łącznej, w których mogą znajdować się prawidłowej wielkości, chociaż już objęte procesem nowotworowym, węzły [23, 35]. Jeśli ognisko nowotworowe swoją wielkością przekracza 10 mm albo też wykaże się obecność przerzutów w powyższych węzłach, należy usunąć pozostałe węzły chłonne po stronie zmiany nowotworowej [4]. Podobna strategia obowiązuje również przy raku rdzeniastym wyczuwalnym palpacyjnie, ponieważ ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych wynosi wówczas około 50% [2]. Profilaktyczne usunięcie węzłów chłonnych po prze-

ciwnej stronie zaleca się wykonać w przypadku obustronnej lokalizacji guza oraz w przy znacznym powiększeniu węzłów chłonnych po stronie zmiany [35]. Można z niego zrezygnować u chorych z jednostronną lokalizacją zmiany, przy braku przerzutów do węzłów chłonnych kompartmentu centralnego i węzłów chłonnych bocznych po stronie guza [6]. Bardziej agresywne postępowanie, polegające na usunięciu przeciwstronnych węzłów chłonnych bocznych szyi, obowiązuje w przypadku wciągnięcia w proces nowotworowy węzłów chłonnych bocznych szyi po stronie guza [35]. Przy klinicznym potwierdzeniu zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia należy je również usunąć, przy czym preferuje się drogę przezmostkową [35]. Zabiegu tego jednak nie zaleca się wykonywać profilaktycznie [25].

Chociaż całkowitą tyreoidektomię połączoną z resekcją węzłów chłonnych uważa się za standard w leczeniu raka rdzeniastego, niektórzy autorzy sądzą, że nie musi być ona bezwzględnie konieczna w przypadku małych guzków w stadium T1, spełniających kryteria *incidentaloma*, pod warunkiem wykluczenia w badaniu genetycznym mutacji germinalnej protoonkogeny RET [28, 31].

Powtórny zabieg operacyjny w przypadku wznowy lub postępowania nieradykalnego rzadko doprowadza do całkowitej eliminacji nowotworu i dlatego ma on zastosowanie najczęściej wówczas, kiedy proces nowotworowy ogranicza się do szyi [6]. Dotyczy to szczególnie tych sytuacji, w których udaje się uwidocznic ognisko nowotworowe [14]. Choć postępowanie takie obniża kalcytoninemię, jego wpływ na przeżycie pacjentów nadal pozostaje przedmiotem dyskusji [6]. Niektórzy autorzy w takich sytuacjach preferują strategię „patrz i czekaj” (*watch and wait*), podczas gdy inni są zwolennikami postępowania bardziej agresywnego (powtórna interwencja chirurgiczna), przy czym dotychczas nie udowodniono korzyści z takiego postępowania [3, 12, 28].

Po zabiegu wszyscy chorzy poddani tyreoidektomii muszą otrzymywać L-tyroksynę w dawkach zapewniających wyrównanie hormonalne funkcji tarczycy [31]. W przeciwieństwie do terapii zróżnicowanego raka tego gruczołu stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) powinno mieścić się w granicach normy, nie zaś odpowiadać wartościom subklinicznej nadczynności tarczycy [34]. Wynika to z faktu, że komórki raka rdzeniastego nie ulegają wzrostowi pod wpływem TSH [31].

Wszystkie osoby, u których stwierdza się obecność mutacji punktowej genu *RET*, niezależnie od podtypu zespołu MEN 2, powinny być poddane całkowitej tyreoidektomii [18]. U znacznego odsetka osób należących do tej grupy w badaniu histopatologicznym usuniętych tarczyc stwierdzano bowiem występowanie

rozrostu komórek C albo nawet ognisk raka, pomimo braku przed zabiegiem jakichkolwiek wykładników raka rdzeniastego [16, 31]. Wiek, w którym zaleca się wykonanie zabiegu zależy od kodonu, który uległ mutacji [34]. W przypadku mutacji wysokiego ryzyka (zw. poziom trzeci, obejmujący mutacje kodonów: 883, 918 i 922) tyreoidektomia powinna być przeprowadzona wkrótce po postawieniu rozpoznania w ciągu pierwszych 6 miesięcy (a najlepiej w pierwszym miesiącu) [19]. W tych sytuacjach resekcji tarczycy powinno towarzyszyć usunięcie centralnych węzłów chłonnych [3]. Tak agresywne postępowanie jest usprawiedliwione opisami rozwoju raka rdzeniastego w przypadku tych mutacji u dzieci poniżej 1. roku życia [19]. U osób z mutacją pośredniego ryzyka (poziom drugi, w którym mutacje dotyczą kodonów: 611, 618, 620 i 634) resekcję tarczycy należy wykonać przed upływem 5. roku życia [7]. Usunięcie centralnych węzłów chłonnych nie jest wówczas obligatoryjne [13]. Najwięcej rozbieżności dotyczy postępowanie u pacjentów z grupy niskiego ryzyka (tzw. poziom pierwszy z obecnością mutacji w kodonach: 609, 630, 768, 790, 791, 804 i 891) lub w przypadku rzadko występujących mutacji [4, 34]. Niektórzy za górną granicę dla tyreoidektomii w tej grupie pacjentów przyjmują 10. rok życia, wykonując jednak wcześniej ten zabieg, jeśli w badaniu ultrasonograficznym stwierdzi się obecność guzka lub wówczas, gdy stężenie kalcytoniny jest podwyższone [1, 3, 31]. Zdaniem innych autorów jednak w tej grupie pacjentów tyreoidektomię powinno się wykonać do 5. roku życia lub wcześniej, kiedy dochodzi do pierwszego nieprawidłowego wyniku oznaczenia kalcytoniny w teście z pentagastryną [15]. W przypadku dowodów zajęcia bocznych węzłów chłonnych, obowiązuje radykalne postępowanie względem węzłów chłonnych, niezależnie od przedstawionego powyżej poziomu ryzyka [15].

Należy pamiętać, że w przypadku równoczesnej obecności raka rdzeniastego i guza chromochłonnego, ze względu na ryzyko przełomu nadnerczowego, adrenalektomia musi zawsze poprzedzać tyreoidektomię [25]. Wszyscy pacjenci, u których stwierdzono zwiększone wydalanie z moczem amin katecholowych i/lub metanefryn, nawet jeśli nie wykaże się u nich obecności guza chromochłonnego lub zmiany o morfologii *paraganglioma*, powinni być operowani w osłonie leków blokujących receptory adrenergiczne [28]. W przypadku współistniejącej nadczynności przytarczyc obowiązuje usunięcie powiększonych przytarczyc lub — przy braku różnic w ich wielkości — resekcja 3½ przytarczyc albo całkowita paratyreoidektomia z przeszczepieniem całej niezmiętej przytarczycy lub jej fragmentu w obręb mięśnia mostkowo-obończykowo-sutkowego albo przedramienia [36]. O potrzebie autotransplantacji przytarczyc należy również pamiętać przy dokonywaniu

całkowitej tyreoidiektomii u osoby z rakiem rdzeniastym tarczycy, u której nie stwierdza się cech nadczynności przytarczyc, by zapobiec jatrogennej niedoczynności tego narządu [15, 36].

U niektórych osób z rozsianym rakiem rdzeniastym tarczycy wykonuje się niekiedy paliatywny zabieg chirurgiczny w przypadku ucisku lub nacieku guza na struktury otaczające [32]. Ponadto postępowanie zabiegowe znajduje uzasadnienie w przypadku objawów neurologicznych, wynikających z przerzutów do kręgosłupa oraz ośrodkowego układu nerwowego (dekompresja) [3, 34]. W zaawansowanych postaciach choroby znajduje też zastosowanie przezskórne podanie etanolu do zmiany nowotworowej [32].

Ponieważ komórki C nie wykazują zdolności wychwytu jodu, dlatego, w przeciwieństwie do innych nowotworów tarczycy, terapia jodem radioaktywnym nie odgrywa w leczeniu raka rdzeniastego żadnego znaczenia [31]. Niewielki i prawie zawsze przejściowy efekt obserwowano również u osób leczonych znakowaną jodem radioaktywnym metajodobenzylguanidyną (^{131}I -MIBG) [3].

Napromieniowanie zewnętrzne ma niekiedy zastosowanie na etapie uogólnienia się procesu nowotworowego [34]. W grupie pacjentów zwiększonego ryzyka (naciek nowotworowy przekraczający gruczoł tarczowy, choroba resztkowa, zajęcie przez proces nowotworowy węzłów chłonnych), zdaniem zwolenników takiego postępowania, ma ono zmniejszać częstość i/lub stopień zajęcia węzłów chłonnych [8]. Nie wykazano jednak, by rutynowo wykonywane napromieniowanie zewnętrzne zwiększało przeżywalność oraz zmniejszało ryzyko zajęcia węzłów chłonnych szyjnych, tkanek miękkich czy ryzyko przerzutów odległych [34]. Zdaniem niektórych wskazaniami do jego przeprowadzenia jest obecność nowych przerzutów w węzłach chłonnych przy braku przerzutów odległych w sytuacji, kiedy chorego nie poddaje się leczeniu operacyjnemu [31]. Ponadto jest ono uzasadnione w przypadku wystąpienia objawów wynikających z występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego i szkieletu [2]. Sama zmiana pierwotna najczęściej pozostaje oporna na radioterapię [34].

Chemioterapia przynosi poprawę jedynie w około 15–30% przypadków [8]. Jest ona przy tym zwykle częściowa i utrzymuje się przez okres nieprzekraczający najczęściej kilku miesięcy [31]. Chemioterapię rezerwuje się najczęściej dla pacjentów z progresją guza, który w wyniku uogólnienia doprowadza do wystąpienia manifestacji klinicznej [34]. Spośród cytostatyków zastosowanie znajdują najczęściej: doksorubicyna, dakarba-

zyna, cisplatylna, bleomycyna, etopozyd, fluorouracyl oraz winkrystyna [3, 34].

Kolejny kierunek leczenia zachowawczego stanowią analogi somatostatyny (oktreotydy, lanreotydy), które znajdują wykorzystanie w przypadku objawów uogólnienia choroby (biegunka, napady zaczerwienienia, utrata masy ciała czy bóle kości) [4]. Efektywność tych analogów udokumentowano najlepiej w leczeniu biegunki towarzyszącej uogólnionej postaci raka rdzeniastego [2]. Podobnie jak w terapii guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, niektórzy autorzy kojarzą podawanie oktreotydu lub lanreotydu ze stosowaniem interferonu α [21].

Bardzo interesującym kierunkiem leczenia raka rdzeniastego tarczycy, z punktu widzenia patomechanizmu tego nowotworu, wydają się inhibitory kinazy tyrozynowej [31]. Trwające obecnie badania z zastosowaniem imatinibu oraz innych związków należących do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej pozwolą w najbliższych latach ocenić przydatność tej grupy leków. Wstępne wyniki tych badań przemawiają jednak za tym, że imatinib podawany osobom z uogólnionym rakiem rdzeniastym powoduje jedynie przejściową stabilizację choroby u niektórych pacjentów [37].

Pewne nadzieje wiąże się również z radiofarmaceutykami, w skład których wchodzi ligand — wykazujący powinowactwo do receptora obecnego na komórkach nowotworowych lub też białka zawartego w tych komórkach w dużym stężeniu — oraz izotop promieniotwórczy powodujący zniszczenie komórki docelowej [31]. Obecność liganda zwiększa selektywność działania leku w obrębie nieprawidłowej komórki przy względnym oszczędzeniu pozostałych tkanek [32]. W leczeniu raka rdzeniastego najlepiej udokumentowane jest zastosowanie: przeciwciał monoklonalnych przeciwko CEA znakowanych ^{131}I , analogu receptora dla cholecystokininy typu B sprzężonego z indem ^{111}In oraz oktreotydu w połączeniu z itrem ^{90}Y [25, 34]. W świetle ostatnio opublikowanych wyników Iten i wsp. [38] ten ostatni radiofarmaceutyk wydaje się dostarczać bardzo obiecujących wyników w uogólnionej postaci raka rdzeniastego tarczycy.

U chorych — u których doszło do uogólnienia procesu nowotworowego i rozwoju przerzutów do wątroby, doprowadzających do ciężkiej biegunki oraz silnych dolegliwości bólowych w jamie brzusznej — niektórzy autorzy przeprowadzają chemoembolizację tętnicy wątrobowej, stosując w tym celu najczęściej epirubicynę lub lipidol [25]. W postaciach przerzutowych w niektórych ośrodkach stosuje się ponadto przezskórne podawanie etanolu do ognisk przerzutowych w wątrobie po wcześniejszej embolizacji tętnicy wątrobowej [32, 34].

Podsumowanie

Rak rdzeniasty stanowi rzadki nowotwór tarczycy wywodzący się z komórek neuroendokrynnych. Objawy kliniczne guza są zwykle mało charakterystyczne, co powoduje, że możliwość obecności tego nowotworu powinna być brana pod uwagę we wszystkich przypadkach zmian ogniskowych w tarczycy. Duże znaczenie w przedoperacyjnej diagnostyce raka rdzeniastego przypada ocenie stężenia kalcytoniny. Poza postaciami sporadycznymi, rak rdzeniasty wchodzi w skład zespołu MEN 2, będąc jego najbardziej stałą składową oraz najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów. Podstawową opcją terapeutyczną w leczeniu tego nowotworu pozostaje postępowanie chirurgiczne, polegające na wykonaniu całkowitej resekcji tarczycy oraz usunięciu węzłów chłonnych. Zarówno radioterapia, jak i chemioterapia stanowią jedynie leczenie uzupełniające, znajdujące zastosowanie głównie w zaawansowanych stadiach choroby. Pewne nadzieje wiąże się z nowymi możliwościami leczenia zachowawczego, a zwłaszcza inhibitorami kinazy tyrozynowej czy radiofarmaceutykami. W każdym przypadku raka rdzeniastego obowiązuje diagnostyka chorego w kierunku mutacji genu RET, natomiast w przypadku potwierdzenia obecności mutacji poddanie badaniom genetycznym wszystkich członków rodziny oraz tyreoidektomia u wszystkich krewnych, u których zostanie stwierdzona mutacja.

Piśmiennictwo

- Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 359–367.
- Giuffrida D, Gharib H. Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 695–701.
- Hoff AO, Hoff PM. Medullary thyroid carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 475–488.
- Gertner ME, Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 315–325.
- Gimm O. Thyroid cancer. *Cancer Lett* 2001; 163: 143–156.
- Favia G, Iacobone M. Medullary thyroid cancer: state of the art. *G Chir* 2005; 26: 405–409.
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE i wsp. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139–1148.
- Randolph GW, Maniar D. Medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer Control* 2000; 7: 253–261.
- Clayman GL, el-Baradie TS. Medullary thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 91–105.
- Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 1995; 5: 407–424.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia. *Horm Res* 2001; 56 (supl. 1): 67–72.
- Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 823–837.
- Marini F, Falchetti A, Luzi E i wsp. Multiple endocrine neoplasias: types 1 and 2. W: Fuchs J, Podda N (red.). *Encyclopedia of medical genomics and proteomics*. Taylor & Francis, New York 2006; 1–5.
- Brandl ML, Gagel RF, Angeli A i wsp. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658–5671.
- Marini F, Falchetti A, Del Monte F i wsp. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 45–50.
- Falchetti A, Marini F, Tonelli F i wsp. Lessons from genes mutated in multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. *Ann Endocrinol* 2005; 66: 195–205.
- Peczowska M, Januszewicz A. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer* 2005; 4: 25–36.
- Stratakis CA. Syndromes with multiple endocrine abnormalities. W: Pescovitz OH, Eugster EA (red.). *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations and management*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 749–760.
- Massoll N, Mazzaferri EL. Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24: 49–83.
- Gimm O. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects. *Front Horm Res* 2001; 28: 103–130.
- You YN, Lakhani V, Wells SA Jr i wsp. Medullary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 639–660.
- Liska J, Altanerova V, Galbavy S i wsp. Thyroid tumors: histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer. *Endocr Regul* 2005; 39: 73–83.
- Guyetant S, Blechet C, Saint-Andre JP. C-cell hyperplasia. *Ann Endocrinol* 2006; 67: 190–197.
- Dionigi G, Bianchi V, Rovera F i wsp. Medullary thyroid carcinoma: surgical treatment advances. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 877–885.
- Brauckhoff M, Lorenz K, Ukkat J i wsp. Medullary thyroid carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93: 249–260.
- Boikos SA, Stratakis CA. Molecular mechanisms of medullary thyroid carcinoma: current approaches in diagnosis and treatment. *Histol Histopathol* 2008; 23: 109–116.
- Hubner RA, Houlston RS. Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnostics. *Clin Chim Acta* 2006; 370: 2–8.
- Al-Rawi M, Wheeler MH. Medullary thyroid carcinoma — update and present management controversies. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 433–438.
- Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 367–375.
- Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005; 89: 122–129.
- Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E i wsp. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 2–32.
- Orlandi F, Caraci P, Mussa A i wsp. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 135–147.
- Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JA. Multiple endocrine neoplasia: spectrum of radiologic appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. *Radiographics* 2006; 26: 433–451.
- Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol* 2006; 94: 737–747.
- Grubbs EG, Evans DB. Role of lymph node dissection in primary surgery for thyroid cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 623–630.
- Malone JP, Srivastava A, Khardori R. Hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 715–736.
- Frank-Raue K, Fabel M, Delorme S i wsp. Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 215–220.
- Iten F, Müller B, Schindler C. Response to (90Yttrium-DOTA)-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (22 cz. 1): 6696–6702.