



Medullary thyroid carcinoma: the comparison of the hereditary and sporadic types of cancer

Zbigniew Wygoda¹, Małgorzata Oczko-Wojciechowska¹, Elżbieta Gubała¹, Agnieszka Pawlaczek¹, Dorota Kula¹, Małgorzata Wiench¹, Jan Włoch²

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology,

²Clinic of Oncologic Surgery,

Comprehensive Cancer Center and M. Skłodowska-Curie Memorial Institute of Oncology, Gliwice Branch

Abstract

Introduction: The assessment of frequency and type of mutation and differences in prognosis between sporadic and hereditary type of medullary thyroid carcinoma (MTC), based on own DNA analysis, was performed.

Material and methods: The group of 190 persons with hereditary MTC or asymptomatic mutation carriers was analyzed. Patients with sporadic MTC without *RET* gene mutation were included into control group (708 persons).

The recognition of MTC type was based on assessment of family history, physical examination and genetic analysis. The family history consisted of information about MTC, pheochromocytoma and other neoplasms and hyperparathyroidism in relatives.

Results: The mutations located in codon 634 of exon 11 were the most often (43% of all mutations and 49% of mutations in syndrome MEN 2A/FMTC). The age of diagnosis was ranged between 7 and 71 years (mean age: 39 ± 15.2 years, median age: 41 years).

In hereditary MTC the mean age of diagnosis was 27 ± 13.9 years and was significantly lower than in sporadic one, where it was 45.7 ± 14.3 years. The relationship between diagnosis, age and subtypes of hereditary MTC was assessed

— no significant differences in examined subgroups were observed. The mean age of diagnosis in MEN 2A/FMTC and MEN 2A syndrome was 28–29 years, in MEN 2B — 21 years. The overall survival in sporadic MTC after 5 years was 97%, in hereditary MTC — 79%. Analysis performed after excluding suprarenal causes of death revealed no statistically significant differences in overall survival between both subtypes of MTC.

Conclusions: 1. Hereditary MTC is still diagnosed too late, besides of DNA analysis. 2. In hereditary and sporadic MTC the prognosis is comparable.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 4 (57): 407–414)

Key words: medullary thyroid carcinoma, *RET*, MEN 2, FMTC



Zbigniew Wygoda, M.D., Ph.D.

Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology

Comprehensive Cancer Center and M. Skłodowska-Curie

Memorial Institute of Oncology, Gliwice Branch

Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice

phone: 032 278 93 01, fax: 032 278 93 25

e-mail: zwygoda@poczta.onet.pl



Rak rdzeniasty tarczycy: porównanie postaci dziedzicznej i sporadycznej

Zbigniew Wygoda¹, Małgorzata Oczko-Wojciechowska¹, Elżbieta Gubała¹, Agnieszka Pawlaczek¹, Dorota Kula¹, Małgorzata Wiench¹, Jan Włoch²

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

²Klinika Chirurgii Onkologicznej

Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Wstęp: W pracy podsumowano wyniki własnej analizy DNA pod kątem częstości występowania i typu mutacji oraz różnic w rokowaniu między postacią dziedziczną i sporadyczną raka rdzeniastego tarczycy (MTC, *medullary thyroid carcinoma*).

Materiał i metody: Analizą objęto grupę 190 osób z rozpoznaniem dziedzicznego MTC lub bezobjawowego nosicielstwa mutacji. Grupę kontrolną stanowiło 708 osób z rozpoznaniem sporadycznego MTC, u których wykluczono mutację genu *RET*.

Rozpoznanie postaci choroby opierano na łącznej interpretacji wywiadu rodzinnego, badania przedmiotowego i analizy DNA. U wszystkich chorych zebrano wywiad rodzinny dotyczący zachorowania u członków rodziny na MTC, gruczolaki chromochłonne nadnerczy, inne nowotwory oraz nadczynność przytarczyc.

Wyniki: W badanej grupie najliczniejsze były mutacje w kodonie 634 eksonu 11 (43% wszystkich mutacji i 49% mutacji w zespole MEN 2A/FMTC). Wiek rozpoznania nowotworu wahał się w granicach 7–71 lat (średnia: $39 \pm 15,2$ roku, mediana: 41 lat). W postaci dziedzicznej średni wiek zachorowania wynosił $27 \pm 13,9$ roku i był znacząco niższy niż w postaci sporadycznej, gdzie wynosił $45,7 \pm 14,3$ roku. Oceniano także zależność wieku zachorowania od typu dziedzicznego MTC — nie stwierdzono znaczących

różnic w obrębie badanych podgrup. Średni wiek zachorowania w wypadku MEN 2A/FMTC oraz MEN 2A wynosił 28–29 lat, natomiast w MEN 2B — 21 lat. Aktualizowane przeżycie całkowite w sporadycznym MTC wynosiło 97% po 5 latach, w postaci dziedzicznej — 79%. Dokonano powtórnej oceny aktualizowanego przeżycia 5- i 10-letniego po wyłączeniu nadnerczowych przyczyn zgonu; różnice w aktualizowanym przeżyciu całkowitym przestały być istotne statystycznie.

Wnioski: 1. Mimo wdrożenia diagnostyki DNA dziedziczny MTC nadal rozpoznawany jest z opóźnieniem. 2. Rokowanie w MTC dziedzicznym i sporadycznym jest takie samo.

(*Endokrynol Pol* 2006; 4 (57): 407–414)

Słowa kluczowe: rak rdzeniasty tarczycy, *RET*, MEN 2, FMTC

dr med. Zbigniew Wygoda
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice
tel.: 032 278 93 01, faks: 032 278 93 25
e-mail: zwygoda@poczta.onet.pl

Wstęp

Rak rdzeniasty tarczycy jest neuroendokrynnym nowotworem złośliwym, wywodzącym się z okołopęcherzykowych komórek C. Pochodzenie tego nowotworu z komórek C zostało zasugerowane w 1966 roku przez Williamsa i wsp., a jego zdolność do wydzielania kalcytoniny wykazano w 1968 roku [1]. Jest to najczęściej nowotwór o dobrze widocznych granicach, czasami otorebkowany, na przekroju o różnym kolorze, zwykle bez ognisk martwicy i krwotocznych. Zlokalizowany jest najczęściej w górnej części bocznych płatów tarczycy, gdzie nagromadzenie komórek okołopęcherzykowych

jest największe. Komórki raka zwykle ułożone są w gniazda, oddzielone od siebie cienkimi warstwami włóknisto-naczyniowego zrębu, rzadziej tworzą beleczyki, wysepki lub przyjmują utkanie lite. W otaczającym mięszu tarczycy mogą być widoczne cechy hiperplazji komórek C. W badaniach immunohistochemicznych obserwuje się dodatnią reakcję na kalcytoninę (w ponad 90% przypadków), w wielu przypadkach również na antygen rakowo-śródowy (CEA, *carcino-embryonic antigen*), a także inne markery neuroendokrynnne, jak chromogranina A, synaptofizyna i enolaza neuronoswista [2, 3]. Inne substancje bioaktywne, wykrywane immunohistochemicznie, obejmują: peptyd związany

Tabela I
Podział dziedzicznych postaci raka rdzeniastego tarczycy

Table I
The subtypes of hereditary medullary thyroid cancer

MEN 2A/FMTC	MEN 2B
Postać klasyczna	Obok raka rdzeniastego i guzów chromochłonnych nadnerczy także:
• z CLA	• marfanoidalne cechy budowy ciała
• z chorobą Hirschsprunga	• obecność nerwiaków błon śluzowych
Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy	
• postać klasyczna (4 chorych w rodzinie)	
• postać niesklasyfikowana (< 4 chorych)	

MEN 2A/FMTC (*multiple endocrine neoplasia type 2A/familial medullary thyroid carcinoma*) — gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2A/rodzinny rak rdzeniasty tarczycy; CLA (*cutaneous lichen amyloidosis*) — skórny liszaj amyloidowy; MEN 2B (*multiple endocrine neoplasia type 2B*) — gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2B

z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene related peptide*), katalazy, dekarboksylazę dihydroksyfenyloalaniny (DOPA, *dihydroxyphenylalanine*), somatostatynę, peptyd uwalniający gastrynę (GRP, *gastrin-releasing peptide*), hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), β -endorfinę, substancję P, serotoninę, neurotensynę i inne [4]. W ponad 70% przypadków raka stwierdza się depozyty amyloidu w zębieniu guza, mogą być również obserwowane ciała piaszczakowate, stanowiące niekiedy przyczynę omyłkowych rozpoznań raka brodawkowego. Rak mieszany, w którym współistnieją cechy raka z komórek pęcherzykowych i komórek C, jest bardzo rzadki [5]. Jego występowanie, uznawane wcześniej za kontrowersyjne, zostało potwierdzone badaniami molekularnymi. Rak mieszanego należy odróżnić od rzadkich, niemniej spotykanych w praktyce klinicznej przypadków współistnienia raka rdzeniastego i raka zróżnicowanego, wywodzącego się z komórek pęcherzykowych.

Rak rdzeniasty tarczycy może szerzyć się zarówno drogą chłonną, jak i krwionośną. Należy pamiętać, że szerzące się drogą chłonną przerzuty pojawiają się najpierw w węzłach chłonnych przedtchawiczych, później w bocznych szyi, dlatego też brak powiększonych węzłów chłonnych szyi w badaniu klinicznym i ultrasonograficznym nie oznacza braku przerzutów w układzie chłonnym. Stopień zajęcia węzłów chłonnych zwykle koreluje z wielkością ogniska pierwotnego. Wielu autorów uważa, że już w chwili rozpoznania obserwuje się przerzuty do węzłów w 50–75% przypadków, często obustronnie, z naciekami pozatorebkowymi. Drogą krwionośną przerzuty szerzą się najczęściej do płuc, wątroby, kości. W przypadku zaawansowanego miejscowo raka rdzeniastego tarczycy nacieki nowotworowe może szerzyć się przez ciągłość poza torebkę narządu, obejmując pęczki naczyniowo-nerwowe, mięśnie szyi, a także tchawicę i przełyk.

Około 70–80% przypadków raka rdzeniastego stanowią przypadki sporadyczne, natomiast pozostałe 20–30% zalicza się do uwarunkowanych dziedzicznie. Dziedziczne postaci raka rdzeniastego tarczycy mogą występować samodzielnie, jako tak zwany rodzinny rak rdzeniasty tarczycy (FMTC, *familial medullary thyroid carcinoma*), lub jako składowa gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2, *multiple endocrine neoplasia type 2*) (tab. I).

Badania genetyczne umożliwiły w 1987 roku znalezienie lokalizacji genu odpowiedzialnego za dziedziczne postaci raka rdzeniastego tarczycy w centromerowym regionie chromosomu 10. W 1993 roku zidentyfikowano go jako protoonkogen *RET* oraz opisano mutacje odpowiedzialne za zespół MEN 2A, FMTC i zespół MEN 2B [6–8]. Protoonkogen *RET* składa się z 21 eksonów i koduje receptorową kinazę tyrozynową. To transbłonowe białko w swojej zewnątrzkomórkowej części posiada region podobny do kadheryny, leżący tuż pod nim region bogaty w cysteinę i wewnątrzblonową domenę kinazy tyrozynowej. Zespoły dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy wywołane są przez germinalne mutacje punktowe protoonkogeny *RET* (tab. II). Mutacje w eksonach 10 i 11, niezależnie od ich lokalizacji, powodują tak zwaną konstytutywną dimeryzację i aktywację receptora *RET*, przy nieobecności ligandu dla receptora [9–12].

W przypadku domeny wewnątrzblonowej najczęściej spotykaną mutacją jest mutacja w kodonie 918, powodująca wymianę metioniny na treoninę, spotykana u 95% chorych na zespół MEN 2B [9]. Mutację somatyczną w tym *locus* znajduje się także u około 25–50% chorych na sporadycznego raka rdzeniastego tarczycy [14]. W przypadku tej mutacji nie dochodzi do dimeryzacji receptora; powoduje ona bezpośrednią aktywację jednostki katalitycznej receptora [12]. Inne, rzadko spotykane w zespole MEN 2B mutacje dotyczą

Tabela II

Lokalizacja mutacji protoonkogenu RET powodujących dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy [13]

Table II

The localisation of RET protooncogene mutations causing hereditary medullary thyroid cancer [13]

Kodon/Ekson	Zespół	Częstość (%)
609/10	MEN 2A/FMTC	
	MEN 2A/ch. Hirschsprunga	0–1
611/10	MEN 2A/FMTC	2–3
618/10	FMTC/MEN 2A	
	MEN 2A/ch. Hirschsprunga	3–5
620/10	FMTC/MEN 2A	
	MEN 2A/ch. Hirschsprunga	6–8
630/11	MEN 2A/FMTC	0–1
634/11	MEN 2A	
	MEN 2A/CLA	75–85
635/11	MEN 2A	Rzadko
637/11	MEN 2A	Rzadko
768/13	FMTC	0–1
790/13	FMTC/MEN 2A	0–1
791/13	FMTC	0–1
804/13	MEN 2A/FMTC	0–1
883/15	MEN 2B	Rzadko
891/15	FMTC	Rzadko
918/16	MEN 2B	3–5
922/16	MEN 2B	Rzadko

Skróty wyjaśnione pod tabelą

kodonów 883 i 922 [15, 16]. Mutacja w kodonie 790 obserwowana była zarówno u chorych z zespołem MEN 2A, jak i z FMTC [17]. Inne mutacje w obszarze genu kodującego część wewnątrzkomórkową (kodony): 768, 791, 804 i 891, obserwuje się wyłącznie w FMTC [17–19].

Ligandem RET jest glejopochodny czynnik neurotrofowy (GDNF, *glial cell-derived neurotrophic factor*), niewielki peptyd wyizolowany z mózgu. Białko RET nie ma domeny rozpoznającej ten ligand i potrzebuje współpracy kolejnego białka zewnątrzkomórkowego receptora, zwanego receptorem α dla GDNF (GFR α -1). Zidentyfikowano także dalsze białka receptorowe z tej grupy: GFR α -2 i GFR α -3. Razem z białkiem RET tworzą one kompleks receptorowy dla GDNF, a także innych peptydów, jak neurturyna, persefina czy artemina, przy czym GDNF wykazuje większe powinowactwo do kompleksu RET/GFR α -1, podczas gdy neurturyna do kompleksu RET/GFR α -2. Wykazano, że interakcja receptora RET z ligandem GDNF ma znaczenie dla prawidłowego rozwoju nerek, powodując migrację i wrastanie zawiązka moczowodu do blastemy nerkowej,

oraz dla rozwoju ośrodkowego układu nerwowego i migracji RET-dodatnich komórek grzebienia nerwowego do układu pokarmowego [20].

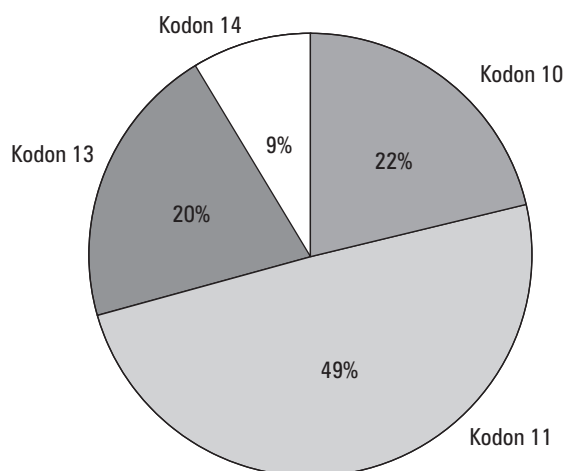
Celem przedstawionej pracy jest porównanie rokowania w postaci dziedzicznej i sporadycznej raka rdzeniastego tarczycy oraz wstępna charakterystyka grupy raka dziedzicznego pod kątem częstości występowania i typu mutacji RET.

Materiał i metody

Analizą objęto grupę 190 osób z rozpoznaniem dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy lub bezobjawowego nosicielstwa mutacji. Grupę kontrolną stanowiło 708 osób z rozpoznaniem sporadycznego raka rdzeniastego tarczycy, u których badanie DNA wykluczyło mutację genu RET.

Rozpoznanie postaci choroby opierano na łącznej interpretacji wywiadu rodzinnego, badania przedmiotowego i analizy genetycznej protoonkogenu RET [21–23]. U wszystkich chorych zebrano wywiad rodzinny obejmujący dane dotyczące zachorowania na MTC, gruczolaki chromochłonne nadnerczy, inne nowotwory oraz nadczynność przytarczyc u członków rodziny. Do badania DNA pobierano do 2 schłodzonych próbek z 0,5 ml 2% EDTA po 5 ml krwi obwodowej. DNA izolowano z leukocytów krwi obwodowej i oczyszczano metodą wyśalania białek, a następnie poddawano namnażaniu metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) z zastosowaniem automatycznego amplifikatora DNA Uno II firmy Biometra. Analizę eksonu 11 przeprowadzano stosując analizę restrykcyjną i ocenę produktów reakcji po rozdziale elektroforetycznym na żelu agarozowym, a analizę eksonów 10, 13, 14 i 16 prowadzono przy użyciu automatycznego sekwenatora DNA firmy Perkin-Elmer. Prawdziwość dodatnich wyników badania potwierdzano przez powtórzenie oznaczenia mutacji w niezależnie pobranej próbce krwi.

Podstawowe stężenie kalcytoniny oznaczano metodą immunoradiometryczną przy użyciu zestawów firmy CIS. Jako prawidłowe przyjmowano stężenia nieprzekraczające 10 pg/ml. Stymulowane stężenie kalcytoniny oznaczano 2, 5 i 10 minut po dożylniej iniekcji 5 μ g/kg m.c. pentagastryny (Peptavlon firmy ICL Pharmaceuticals lub Pentagastrin firmy Cambridge Laboratories) [24, 25]. Przyjęto zasadę wykonywania próby pentagastrynowej raz do roku u każdego chorego, u którego oznaczenia poziomu podstawowego były prawidłowe oraz w przypadku stwierdzenia wzrostu stężenia kalcytoniny do tak zwanego przedziału niepewnego (wartości pomiędzy 10 a 100 pg/ml). Wynik próby pentagastrynowej uznawano za prawidłowy, jeżeli w żadnej z próbek krwi pobranych po podaniu pentagastryny nie obserwowano wzrostu stężenia kal-



Rycina 1. Względny rozkład stwierdzanych mutacji w zespole MEN 2A/FMTC

Figure 1. The relative distribution of mutations in MEN 2A/FMTC

cytoniny powyżej 30 pg/ml, niejmniej, wartości do 100 pg/ml traktowano ostrożnie, mając świadomość ich niższej swoistości.

Ocenę przeżycia całkowitego przeprowadzono za pomocą testu F-Coxa, a częstości porównywano testem χ^2 .

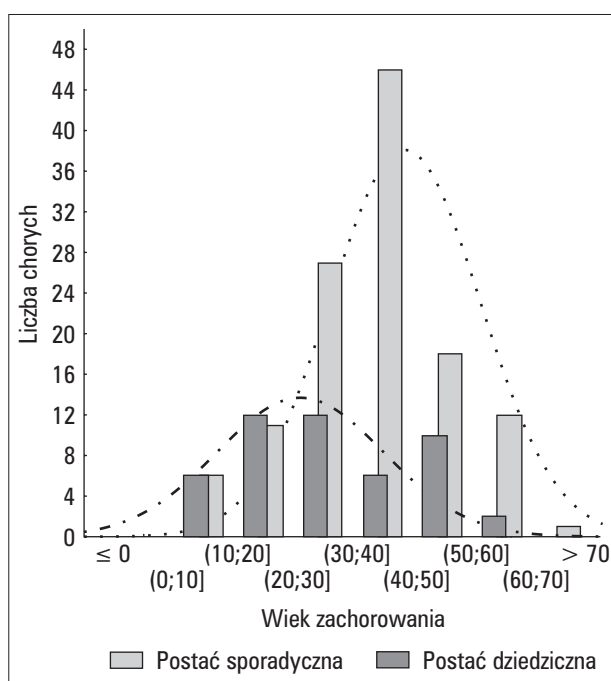
Wyniki

Częstość poszczególnych typów mutacji *RET* obserwowanych w badanej grupie przedstawiano na rycinie 1. Najliczniejsze mutacje obserwowano w kodonie 634 eksonu 11 (43% wszystkich mutacji i 49% mutacji w zespole MEN 2A/FMTC).

Ocenie poddano również wiek rozpoznania choroby nowotworowej. Wahał się on w granicach od 7 do 71 lat (średnia: $39 \pm 15,2$ roku; mediana: 41 lat). W dziedzicznej postaci raka rdzeniastego tarczycy średni wiek zachorowania wynosił $27 \pm 13,9$ roku i był znamienne niższy niż w postaci sporadycznej, gdzie wynosił $45,7 \pm 14,3$ roku ($p < 0,001$ w jednoczynnikowej analizie wariancji). Graficzną prezentację rozkładu wieku zachorowania w obydwu podgrupach przedstawiono na rycinie 2.

W przeprowadzonej jednoczynnikowej analizie wariancji nie stwierdzono znamienych różnic w poszczególnych zespołach dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy (tab. III), obserwowano jednak tendencję do nieco wcześniejszego ujawniania się zespołu MEN 2B w porównaniu z MEN 2A. Średni wiek zachorowania w wypadku FMTC/MEN 2A oraz w zespole MEN 2A wynosił 28–29 lat, natomiast w zespole MEN 2B — 21 lat.

Aktualizowane przeżycie całkowite w sporadycznym raku rdzeniastym tarczycy wynosiło 97% po 5 latach, w postaci dziedzicznej — 79% (ryc. 3). Podobnie, 10-let-



Rycina 2. Rozkład wieku zachorowania w dziedzicznym i sporadycznym raku rdzeniastym tarczycy

Figure 2. Age of clinical manifestation in hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma

Tabela III

Wiek zachorowania w zależności od postaci raka

Table III

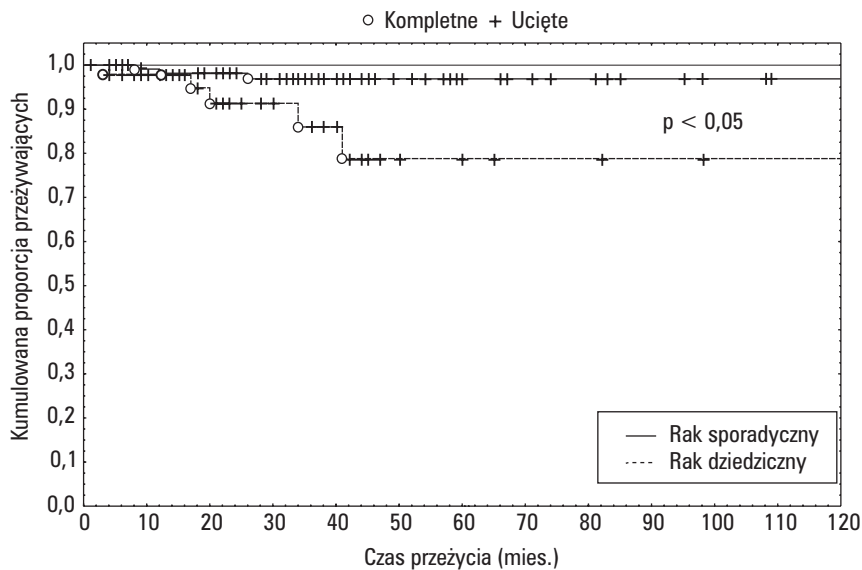
The cancer subtypes influence on age of clinical manifestation

Postać raka	Wiek rozpoznania (lata)
Rak sporadyczny	$45,7 \pm 14,3$
FMTC/MEN 2A	$28 \pm 13,5$
	< 0,0001
	w porównaniu z rakiem sporadycznym
MEN 2B	$20 \pm 7,7$
	< 0,0001
	w porównaniu z rakiem sporadycznym

FMTC/MEN 2A (familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia type 2) — rodzinny rak rdzeniasty tarczycy/gruczalokowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2

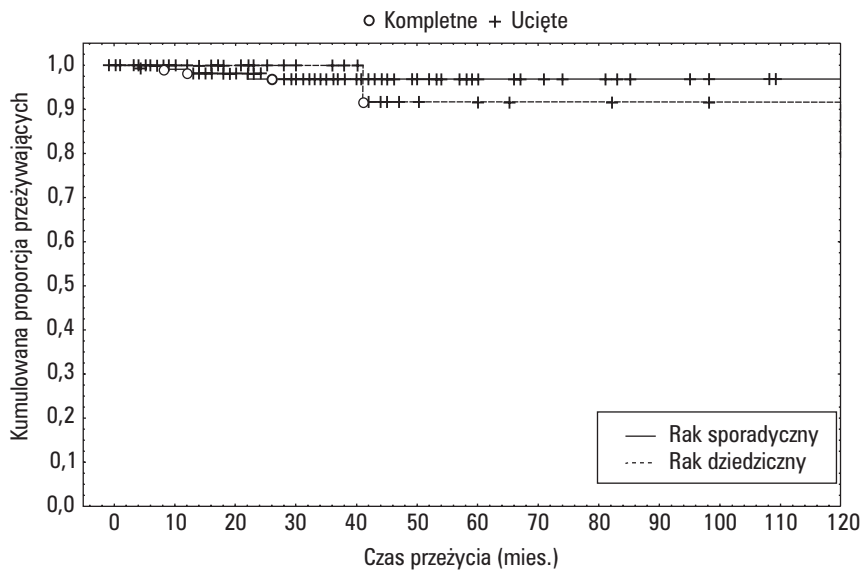
nie aktualizowane przeżycie według Kaplana-Meiera w sporadycznym raku rdzeniastym tarczycy było o prawie 20% wyższe niż w postaci dziedzicznej. Różnica ta była znamieną statystycznie (test F-Coxa: $p < 0,05$).

W dalszej analizie stwierdzono, że przyczynę zgonu u części chorych stanowiły powikłania nadnerczowe u pacjentów z zespołami MEN 2A/MEN 2B. Dokonano powtórnej oceny aktualizowanego przeżycia 5- i 10-letniego po wyłączeniu nadnerczowych przyczyn zgonu, co zbliżyło przebieg obu krzywych do siebie



Rycina 3. Przeżycie całkowite w dziedzicznym i sporadycznym raku rdzeniastym tarczycy

Figure 3. Overall survival in hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma



Rycina 4. Przeżycie całkowite w dziedzicznym i sporadycznym raku rdzeniastym tarczycy z wyłączeniem nadnerczowych przyczyn zgonu

Figure 4. Overall survival in hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma after excluding suprarenal causes of death

i uczyniło różnicę w czasach przeżycia obu grup pacjentów statystycznie nieistotną (ryc. 4).

Dyskusja

Wykrycie mutacji protoonkogenu *RET* stworzyło nowe możliwości diagnostyki dziedzicznych postaci nowotworu. Zidentyfikowanie mutacji germlinalnej u chorego na MTC stanowi obecnie niepodważalny dowód na dziedziczną postać raka i bezwzględne wskazanie do wdrożenia badań genetycznych u członków rodziny. Kolejność badania kodonów protoonkogenu *RET* powinna

być podyktowana częstością obserwowanych mutacji, poczynając od najczęściej stwierdzanych [26]. Brak mutacji u członka rodziny chorego, u którego taką mutację stwierdzono, jest podstawą do wyłączenia go z dalszych badań. Bardzo istotne są kontrola jakości prowadzonej diagnostyki i systemy kontroli wykonywanych badań, od których zależą dalsze losy pacjentów i ich krewnych.

Badania DNA dla różnicowania dziedzicznej i sporadycznej postaci MTC zostały wprowadzone w Instytucie Onkologii w Gliwicach w 1997 roku [22, 24]. Analiza DNA umożliwiła w latach 1997–2006 identyfikację

116 chorych — nosicieli mutacji, u których predyspozycja dziedziczna miała decydujące znaczenie dla rozwoju raka, oraz 74 bezobjawowych członków ich rodzin. Na dużym materiale potwierdzono powszechne spostrzeżenie, że rak dziedziczny ujawnia się zazwyczaj wcześniej niż sporadyczny. W piśmiennictwie wskazuje się, że większość chorych na MEN 2B wykazuje jawną klinicznie chorobę nowotworową przed 10. rokiem życia, a średni wiek zachorowania w zespole MEN 2A oceniany jest na 13.–20. rok życia [13, 27]. W materiale własnym najwcześniej obserwowano rozwój choroby u pacjentów z zespołem MEN 2B (ok. 21. roku życia), natomiast średni wiek zachorowania w zespole MEN 2A i FMTC/MEN 2A był podobny i wynosił 28–29 lat. Opóźnienie w rozpoznaniu zespołu MEN 2B wynika z faktu, że ogromna większość przypadków to mutacje *de novo*. Można przyjąć, że znajomość tego zespołu jest jeszcze zbyt mała, skoro pomimo bardzo charakterystycznych cech fenotypowych umyka on uwadze, a rozwijający się MTC zostaje rozpoznany często w stadium nieoperacyjnym. W naszym materiale rozpoznania MEN 2B u dzieci dotyczyły wyłącznie drugiego pokolenia.

Obserwacje własne wskazują na około 90-procentowe aktualizowane 10-letnie przeżycie całkowite w grupie chorych na MTC. Wyniki te są nieco wyższe niż dane innych autorów, szacujących przeżycie 5-letnie na 45–80% [28–30]. W dużej analizie kilkuset przypadków raka rdzeniastego tarczycy z niemieckiego rejestru 10-letnie przeżycie całkowite dotyczyło 80% chorych z rakiem sporadycznym i MEN 2B oraz 90% chorych z MEN 2A/FMTC [31]. Z obserwacji własnej wynika, że z reguły do większości zgonów z powodu postępu choroby nowotworowej doszło w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania.

Należy podkreślić, że w wielu opracowaniach opisuje się lepsze rokowanie w raku dziedzicznym niż w sporadycznym [11, 31]. W niniejszej pracy obserwowano podobne przeżycia w raku dziedzicznym i sporadycznym, jeżeli z analizy wykluczono zgony z powodu powikłań nadnerczowych. Niemniej, u niektórych chorych z grupy raka dziedzicznego obserwowano szybką progresję choroby. Jakkolwiek obserwacje autorów potwierdzają, że najgorsze rokowanie dotyczy zespołu MEN 2B, nie można, na podstawie własnego doświadczenia, zgodzić się z traktowaniem zespołu MEN 2A jako choroby w niewielkim stopniu wpływającej na skrócenie czasu, co sugerują niektórzy autorzy [11, 29]. Podobny wniosek wysnuli Raue i wsp. [31] na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji.

Nie ulega wątpliwości, że najlepsze rokowanie dotyczy chorych z FMTC. Składa się na to zarówno niewielka agresywność biologiczna raka, jak i brak innych endokrynopatii. Szczególnie istotne znaczenie w roko-

waniu odległym w zespołach wieloguzowych ma dobre rozpoznanie i leczenie guzów chromochłonnych nadnerczy, a także prawidłowe prowadzenie chorych z pooperacyjną niedoczynnością kory nadnerczy. Powikłania związane z guzami chromochłonnymi nadnerczy i ich leczeniem stanowiły znaczącą przyczynę zgonów w grupie dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy, a ich wykluczenie niwelowało istniejącą wcześniej różnicę w przeżyciu całkowitym. Obecność guza chromochłonnego powinna być wykluczona przed leczeniem operacyjnym, gdyż często długo przebiega on bezobjawowo, a do napadowego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego dochodzi dopiero w czasie operacji lub w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, co wiąże się z ryzykiem niewydolności serca, zaburzeń rytmu i udaru mózgu [32]. W zespole MEN 2 coraz częściej stosuje się subtotalną resekcję nadnerczy. Jeżeli konieczne jest usunięcie obydwu nadnerczy, wówczas podstawowym problemem staje się właściwe prowadzenie leczenia substytucyjnego [27, 33]. W niewydolności kory nadnerczy przyczyną zgonu jest przede wszystkim brak prawidłowej reakcji terapeutycznej na dodatkowe bodźce stresowe. Większe przeżycia emocjonalne, niewielka infekcja, drobne zabiegi są wskazaniem do zwiększenia dawki substytucyjnej hydrokortyzonu — od podwojenia dawki przyjmowanej doustnie, poprzez przejście na iniekcje domięśniowe, aż do dożylnego podawania hydrokortyzonu w okresie okołoperacyjnym, w czasie porodu itp. W badanej przez autorów pracy grupie chorych na dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy zgon z powodu niewydolności nadnerczy wystąpił u 4 chorych. W analizie przyczyn zgonu decydujące znaczenie miało u 3 z nich zaniedbanie substytucji lub niewystarczająca reakcja farmakologiczna na dodatkowe bodźce stresowe, co doprowadziło do objawów ostrej niewydolności kory nadnerczy. Obserwacje te wyraźnie wskazują na potrzebę szerszego stosowania subtotalnej resekcji nadnerczy, wykonywanej laparoskopowo. W ten sposób udaje się opóźnić moment, kiedy konieczna staje się pełna substytucja w obliczu jatrogennej niewydolności nadnerczy, co poprawia jakość życia, ale przede wszystkim zmniejsza ryzyko przełomu nadnerczowego.

Na podstawie dotychczasowej, blisko 10-letniej obserwacji trudno jest jeszcze jednoznacznie wykazać, w których rodzinach utrzyma się dotychczasowe rozpoznanie FMTC, a które rodziny zostaną zdiagnozowane jako MEN 2A. Dlatego autorzy oceniali częstość mutacji *RET* w całej grupie chorych na dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy, a potem w zespole MEN 2A/FMTC. Należy podkreślić, że mutacja *RET* 634, chociaż najczęstsza, stanowiła nieco mniej niż połowę wszystkich przypadków (ryc. 2). Może to sugerować, że jej udział w populacji polskiej jest nieco mniejszy niż

w innych społeczeństwach. Wyraźnie częstsza jest natomiast w naszej populacji mutacja w kodonie 790/791, traktowana w wielu innych populacjach jako rzadkość.

Wnioski

1. W badanej populacji nie obserwowano znaczących różnic w rokowaniu między postacią sporadyczną i dziedziczną MTC. Należy więc sądzić, że lepsze rokowanie w dziedzicznym raku rdzeniastym tarczycy, opisywane w piśmiennictwie, jest związane z możliwością wcześniejszego wykrycia raka, a nie z łagodniejszym przebiegiem samej choroby.
2. Najczęstszą postacią mutacji protoonkogenu *RET* w dziedzicznej postaci raka rdzeniastego tarczycy jest mutacja w kodonie 634 eksonu 11. Jej częstość w zespole MEN 2A jest jednak mniejsza w badanej przez autorów grupie chorych niż częstość oczekiwana na podstawie danych z piśmiennictwa.

Piśmiennictwo

1. Meyer JS, Abdel-Bari W. Granules and thyrocalcitonin like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *N Engl J Med* 1968; 278: 523–529.
2. Uribe M, Grimes M, Fenoglio-Preiser CM i wsp. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Clinical, pathological, and immunocytochemical features with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 577–594.
3. Schröder S, Böcker W, Baisch H i wsp. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer* 1988; 61: 806–816.
4. Raue F. Multiple Endocrine Neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. W: *Clinical endocrine oncology*. Blackwell Science, Oxford 1997; 445–452.
5. Volante M, Papotti M, Roth J i wsp. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 155: 1499–1509.
6. Donis-Keller H, Dou S, Chi D i wsp. Mutations of the *RET* proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851–856.
7. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS i wsp. Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458–460.
8. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I i wsp. A mutation in the *RET* proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375–376.
9. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I i wsp. The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International *RET* Mutation Consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575–1579.
10. Eng C, Mulligan LM. Mutations of the *RET* proto-oncogene in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes, related sporadic tumors, and Hirschsprung disease. *Human Mutation* 1997; 9: 97–109.
11. Eng C. *RET* proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (1): 380–393.
12. Santoro M, Carlomagno F, Romano A i wsp. Activation of *RET* as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN 2A and MEN 2B. *Science* 1995; 267: 381–383.
13. Gagel RF, Cote GJ. Pathogenesis of medullary thyroid carcinoma. W: *Thyroid cancer*. Kluwer Academic Publisher, Boston/Dordrecht/London 1998.
14. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho NMJ i wsp. Relevance of *RET* proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3740–3745.
15. Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD i wsp. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3902–3904.
16. Kitamura Y, Goodfellow PJ, Shimizu K i wsp. Novel germline *RET* protooncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC. *Oncogene* 1997; 14: 3103–3106.
17. Berndt I, Reuter M, Saller B i wsp. A new hot spot for mutations in the *RET* protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 770–774.
18. Bolino A, Schuffenecker I, Luo Y i wsp. *RET* mutations in exons 13 and 14 of FMTC patients. *Oncogene* 1995; 10: 2415–2419.
19. Hofstra RM, Fattoruso O, Quadro L i wsp. A novel point mutation in the intracellular domain of the *RET* protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4176–4178.
20. Pelet A, Geneste O, Edery P i wsp. Various mechanisms cause *RET*-mediated signalling defects in Hirschsprung's disease. *J Clin Invest* 1998; 101: 1415–1423.
21. Wiench M, Włoch J, Wygoda Z i wsp. Genetic diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B. *Endokrynol Pol* 2000; 51: 67–76.
22. Wiench M, Włoch J, Gubała E i wsp. Rearanżacje genu *RET* w raku brodawkowatym tarczycy. II Konferencja Naukowa Rak Tarczycy 2000; 10–11.
23. Wiench M, Wygoda Z, Gubała E i wsp. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1374–1380.
24. Krassowski J, Słowińska-Srzednicka J, Gietka M i wsp. Oznaczanie kalcytoniny w rozpoznawaniu i ocenie wyników leczenia raka rdzeniastego tarczycy. *Pol Tyg Lek* 1989; 44: 757–759.
25. Skrzypek J, Wieczorek M, Jarzab B i wsp. Zastosowanie oznaczania kalcytoniny w rozpoznaniu i monitorowaniu raka rdzeniastego tarczycy. *Endokrynol Pol* 1995; supl. 2: 225–231.
26. Jarzab B, Włoch J, Wiench M i wsp. Wczesna diagnostyka zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 poprzez analizę genetyczną germlinalnych mutacji protoonkogenu *RET*. *Endokrynol Pol* 1999; 50: 127–134.
27. Gagel RF, Tashjian AH Jr, Cummings T i wsp. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2A. An 18-year experience. *N Engl J Med* 1988; 318: 478–484.
28. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK i wsp. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63: 319–342.
29. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus nonfamilial disease and the role of radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 801–805.
30. Nguyen TD, Chassard JL, Lagarde P i wsp. Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes — The Radiotherapy Cooperative Group. *Radiother and Oncol* 1992; 23: 1–5.
31. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D i wsp. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German medullary thyroid carcinoma register. *Clin Invest* 1993; 71: 7–12.
32. Januszewicz W, Sznajderman M, Wocial B. *Guz chromochłonna. W: Nadciśnienie hormonalne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997.
33. Donovan DT, Gagel RF. Medullary thyroid carcinoma and the multiple endocrine neoplasia syndromes. W: *Thyroid disease*. Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia/Nowy Jork 1997; 619–644.