



OPISY PRZYPADKÓW CHORYCH LECZONYCH
W MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Przypadek nr 5-2013: 52-letnia kobieta z guzem tarczycy

Lori J. Wirth, MD, Douglas S. Ross, MD, Gregory W. Randolph, MD, Mary Elizabeth Cunnane, MD, Peter M. Sadow, MD, PhD

N Engl J Med 2013, 368: 664–673.

OPIS PRZYPADKU

Pięćdziesięciodwuletnia kobieta zgłosiła się do poradni chorób tarczycy tutejszego szpitala z powodu guza w obrębie szyi.

Chora czuła się dobrze, ale 2,5 miesiąca wcześniej zauważyła nieprawidłową masę po prawej stronie szyi i zaczęła odczuwać przeszkodę w gardle podczas przełykania. Zgłosiła się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Wcześniej rozpoznano u niej zwrodnienie śluzakowate zastawki mitralnej z jej niedomykalnością, zaburzenia rytmu serca (przedwczesne pobudzenia przedsionkowe i komorowe), torbiele jajnika oraz stany lękowe. Chora przeżyła operację usunięcia macicy wraz z prawymi przydatkami z powodu mięśniaków. Piła alkohol w umiarkowanych ilościach i nie paliła tytoniu ani nie stosowała nielegalnych używek. Przyjmowała atenolol, lizynopryl, fluoksetynę, węglan wapnia, preparat wielowitaminowy, a także amoksylicynę profilaktycznie przed zabiegami stomatologicznymi. Nie zgłaszała żadnych uczuleń. Była zamężna, nie miała dzieci i pracowała w biurze. Jej ojciec chorował na niedoczynność tarczycy, ciotka miała wole guzkowe, a u siostry występował nieokreślony problem medyczny dotyczący tarczycy. Pozostałe rodzeństwo było zdrowe.

W badaniu przedmiotowym ciśnienie tętnicze krwi wyniosło 128/74 mm Hg, czynność serca 66 uderzeń na minutę, masa ciała 66,7 kg, a wzrost 165,1 cm. W prawym płacie tarczycy był wyczuwalny guzek. Nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych. W rzucie koniuszka serca był słyszalny dość cichy szmer skurczowy (głośność 2/6 w skali Levine'a). Innych nieprawidłowości nie odnotowano.

Stężenie tyreotropiny we krwi wyniosło 1,74 $\mu\text{J}/\text{ml}$ (zakres wartości referencyjnych od 0,40 do 5,00). W badaniu ultrasonograficznym tarczycy w środkowej części prawego płata uwidoczono niejednorodny hipoechogeniczny guzek o wymiarach 42 × 32 × 26 mm. Brzeźna część zmiany miała budowę płacikową, a w jej części centralnej obserwowano rozproszone ogniska zwapnienia i niewielki przepływ krwi. Ku tyłowi i poniżej znajdował się drugi lity hipoechogeniczny guzek (o wymiarach 24 × 19 × 34 mm) zawierający kilka ognisk punktowych zwapnień. W dolnej części szyi (na wysokości czwartego kręgu szyjnego) po stronie prawej uwidoczono powiększony węzeł chłonny o nieprawidłowej budowie wewnętrznej, z mikrozwapnieniami.

Chorą skierowano do poradni chorób tarczycy tutejszego szpitala. Przy przyjęciu zgłaszała kaszel o niewielkim nasileniu z odkrztuszaniem żółtej płwociny i sporadycznie występujące kola-

Dr Wirth,
Department of Medicine,
Massachusetts General Hospital
i Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston,
Stany Zjednoczone.

Dr Ross,
Department of Medicine,
Massachusetts General Hospital
i Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, Stany Zjednoczone.

Dr Randolph,
Department of Otolaryngology
and Laryngology,
Massachusetts Eye
and Ear Infirmary i Department
of Surgery,
Harvard Medical School,
Boston,
Stany Zjednoczone.

Dr Cunnane,
Department of Radiology,
Massachusetts Eye
and Ear Infirmary i Department
of Radiology,
Harvard Medical School,
Boston,
Stany Zjednoczone.

Dr Sadow,

Department of Pathology,
Massachusetts General Hospital
i Department of Pathology, Harvard
Medical School, Boston, Stany
Zjednoczone.

Przypadki z Massachusetts
General Hospital.
Dział stworzył Richard C. Cabot.

Redaktorzy:

Nancy Lee Harris, MD,
Eric S. Rosenberg, MD,
Jo-Anne O. Shepard, MD,
Alice M. Cort, MD,
Sally H. Ebeling,
Emily K. McDonald

tanie serca, a barwa tonu jej głosu był niższa niż zwykle, co przypisywała niedawnemu zapaleniu górnych dróg oddechowych. Nie przebyła napromieniania w zakresie głowy i szyi. Objawy życiowe były prawidłowe. W prawym płacie tarczycy można było wyczuć litą masę (o największym wymiarze 40 mm) oraz drugi mniejszy guzek położony niżej i ku tyłowi w stosunku do niej. W pobliżu znajdował się również pojedynczy, wyczuwalny węzeł chłonny. Innych nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono. W trakcie przeprowadzonego w trybie ambulatoryjnym badania ultrasonograficznego tarczycy w jej prawym płacie uwidoczono dwa lite guzki o niejednorodnej echogeniczności i nierównych zarysach, ze zwapnieniami w większym z nich, a także powiększone węzły chłonne szyi, w tym węzeł znajdujący się w pobliżu większego z guzków.

Rozpoczęto diagnostykę.

ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

Dr Douglas S. Ross: Wszyscy uczestnicy tego spotkania są świadomi rozpoznania ustalonego u omawianej chorej. Ta 52-letnia kobieta obserwowwała od 2 miesięcy guzek szyi. Czy moglibyśmy przeanalizować wyniki badań obrazowych?

Dr Mary Elizabeth Cunnane: Podczas badania ultrasonograficznego wykonanego w celu oceny zmiany w obrębie szyi uwidoczono czterocentymetrowy guzek w prawym płacie tarczycy. Był on hipoechogeniczny, miał płacikowate brzegi i zawierał mikrozwapnienia (ryc. 1A). Poniżej tej zmiany znaleziono drugą, którą uznano za kolejny duży guzek tarczycy. Po prawej stronie szyi, bocznie od tętnicy szyjnej, na wysokości czwartego kręgu szyjnego znajdował się powiększony hipoechogeniczny węzeł chłonny, podejrzany o przerzut nowotworowy (ryc. 1B). Był to jeden z kilku nieprawidłowych węzłów chłonnych w tej okolicy.

Tomografia komputerowa (TK) wykonana po podaniu środka kontrastowego wykazała guzek w prawym płacie tarczycy, natomiast zmiana, uznana w trakcie badania ultrasonograficznego za drugi guzek, okazała się znacznie powiększonym węzłem chłonnym w przedziale środkowym szyi, głęboko wnikającym w bruzdę tchawiczoprzelykową i ściśle przylegającym do tchawicy oraz przelyku (ryc. 1C). Nie stwierdzono cech naciekania tchawicy. Również w TK uwidoczono liczne nieprawidłowe węzły chłonne w bocznej części szyi, a ponadto powiększony węzeł zagardłowy po stronie prawej (ryc. 1D).

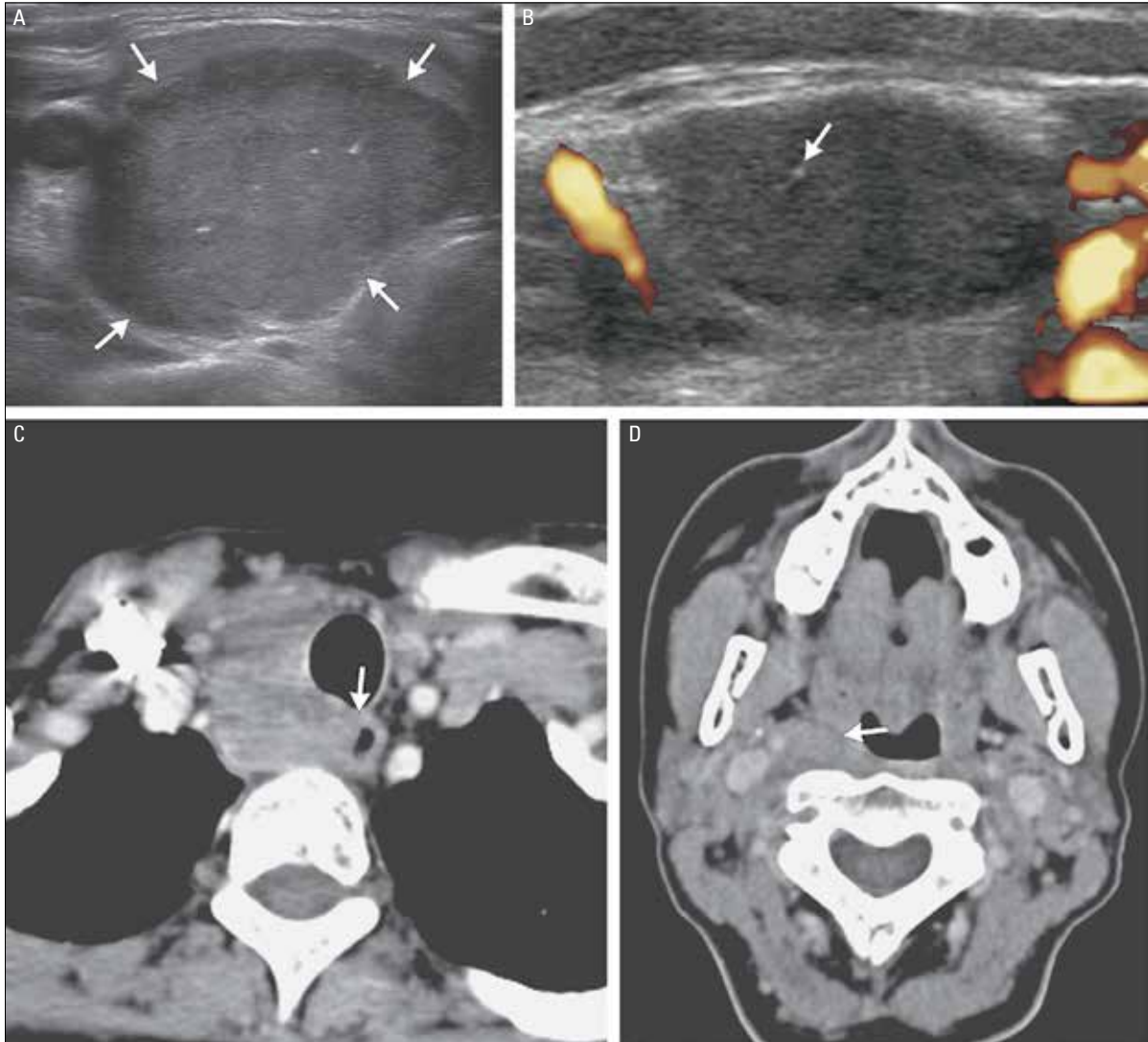
Ocena guzka tarczycy oraz powiększonych węzłów chłonnych

Dr Ross: Badania obrazowe wykonane u omawianej chorej wykazały guzki tarczycy oraz powiększenie węzłów chłonnych szyi. Najbardziej prawdopodobne było rozpoznanie raka brodawkowatego tarczycy z przerzutami do węzłów chłonnych. Rak pęcherzykowy tarczycy rozprzestrzenia się drogą krwiopochodną, a przerzuty do węzłów szyjnych są rzadkie, z wyjątkiem raka oksyfilnego (z komórek Hürthle'a). Rakowi rdzeniastemu tarczycy również często towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych, ale stanowi on niespełna 4% nowotworów tarczycy. Inna możliwość to źle zróżnicowany rak tarczycy. Rozpoznanie raka anaplastycznego tarczycy i pierwotnego chłoniaka tarczycy jest mało prawdopodobne, ponieważ zwykle są to szybko rosnące guzy szyi, a chłoniak ma wyraźnie hipoechogeniczny charakter w badaniach obrazowych. Dwie rzadkie opcje rozpoznania to przerzuty do tarczycy oraz choroba limfoproliferacyjna związana, często przypadkowo, z wolem gruczołowym lub zapaleniem tarczycy Hashimoto.

W celu oceny czynnościowej guzka tarczycy oznacza się stężenie tyreotropiny w surowicy. Jeśli jest ono zmniejszone, należy wykonać scyntyografię tarczycy z użyciem jodu 123 w celu określenia, czy zmiana autonomicznie wydziela hormony tarczycy. Guzki nadczynne prawie nigdy nie mają charakteru złośliwego i nie stanowią wskazania do wykonania biopsji cienkoigłowej. Stężenie tyreotropiny w surowicy wprost proporcjonalnie koreluje z ryzykiem nowotworu.¹ U omawianej chorej stężenie tyreotropiny było prawidłowe, a scyntyografii nie wykonano, ale podejrzany obraz ultrasonograficzny wskazywał na konieczność ustalenia rozpoznania histopatologicznego.

Kontrowersje budzi konieczność oznaczenia stężenia kalcytoniny w surowicy chorej w celu wykrycia raka rdzeniastego przed operacją. Stężenie kalcytoniny przekraczające 100 pg/ml (zakres wartości referencyjnych <8) pozwala z dużym prawdopodobieństwem przewidywać rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy,² natomiast stężenie mieszczące się w przedziale od 20 do 100 pg/ml może występować w przebiegu innych chorób, np. niewydolności nerek, hipergastrynemii (np. z powodu stosowania omeprazolu), hiperkalcemii, nowotworów neuroendokrynnych oraz być może zapalenia tarczycy typu Hashimoto.³ W celu potwierdzenia nieprawidłowego stężenia

RYCINA 1

**Obrazowanie szyi i tarczycy.**

Na obrazie ultrasonograficznym prawego płata tarczycy (część A) uwidoczniono duży guzek, który jest hipoechogeniczny, ma płacikowate brzegi (strzałki) i zawiera małe hiperechogeniczne ogniska odpowiadające zwapnieniom. Na obrazie ultrasonograficznym w płaszczyźnie strzałkowej (część B) uwidoczniono powiększony hipoechogeniczny węzeł chłonny w bocznej części szyi po stronie prawej na wysokości czwartego kręgu szyjnego. Węzeł ten zawiera ognisko mikrozwapnień (strzałka) i widać w nim nieprawidłową architekturę wewnętrzną oraz przepływ krwi. Badanie TK szyi po podaniu środka kontrastowego (część C) ujawniło powiększony, nieregularny węzeł chłonny w środkowej części szyi, sięgający głęboko w bruzdę tchawiczo-przelykową. Nie uwidoczniono wyraźnej granicy między tą zmianą a tylnym brzegiem tchawicy lub prawym bocznym brzegiem przelyku (strzałka). W prawej przestrzeni zagardłowej można dostrzec powiększony węzeł chłonny (część D, strzałka).

kalcytoniny i doboru chorych do leczenia chirurgicznego można podać pentagastrynę, która pobudza wydzielanie kalcytoniny przez nowotwory, natomiast nie zwiększa jej wydzielania w przebiegu innych chorób.⁴ W Stanach Zjednoczonych pentagastryna jest jednak niedostępna i trudno oceniać tą metodą chorych, u których wyjściowe stężenie kalcytoniny jest mniejsze od 100 pg/ml. W 2006 r. w wytycznych europejskich zalecono przesiewowe oznaczanie kalcytoniny,⁵ ale w wytycznych American Thyroid Association (ATA) z 2009 r. nie opowiedziano się ani za, ani przeciw oznaczaniu kalcytoniny.⁶ W opublikowanym w 2010 r. podsumowaniu wytycznych towarzystw europejskich i amerykańskich⁷ uznano, że przed wykonaniem tyroidektomii z powodu wola guzkowego należy rozważyć przesiewowe oznaczenie stężenia kalcytoniny. Wlewy wapnia również pobudzają uwalnianie kalcytoniny przez nowotwory, a wyniki uzyskane w niewielkim badaniu pozwalają sądzić, że metoda ta może być przydatną alternatywą dla stosowania pentagastryny.⁸ Potwierdzenie wiarygodności tych wyników może się przyczynić do zaakceptowania przesiewowych oznaczeń stężenia kalcytoniny w Stanach Zjednoczonych. U omawianej chorej przed operacją nie oznaczono stężenia kalcytoniny.

Kolejnym krokiem zmierzającym do ustalenia rozpoznania w tym przypadku było wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej guzków tarczycy, a być może również powiększonego węzła chłonnego. Ponieważ obraz kliniczny odpowiadał rakowi brodawkowatemu z przerzutami do węzłów chłonnych szyi uznano, że chirurg nie będzie wymagał cytologicznego potwierdzenia zmian węzłowych przed wykonaniem wycięcia bocznych węzłów chłonnych szyi, a zatem biopsję ograniczono do guzków tarczycy.

OPINIA PATOMORFOLOGA

Dr Peter M. Sadow: Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową dwóch guzków wykrytych w badaniu ultrasonograficznym, a mianowicie płacikowatej, uwapnionej zmiany (4,2 cm) w środkowej części prawego płata oraz litego guzka (2,4 cm) położonego niżej i bocznie. W rozpoznaniu klinicznym podano poważne podejrzenie raka brodawkowatego tarczycy. W materiale pochodzącym z tych dwóch zmian (ryc. 2A) stwierdzono komórki o jądrach różnej wielkości, najczęściej okrągłych z obszarami przejaśnień, ogniskowymi nieregularnościami oraz gruboziarnistą chromatyną. Występowały też rozrzucone nagie jądra oraz komórki z różną ilością cytoplazmy i kometowatymi wypustkami cytoplazmatycznymi. Rozpoznanie cytopatologiczne brzmiało: rak brodawkowaty tarczycy.

OMÓWIENIE POSTĘPOWANIA

Chirurgiczne leczenie z powodu raka tarczycy

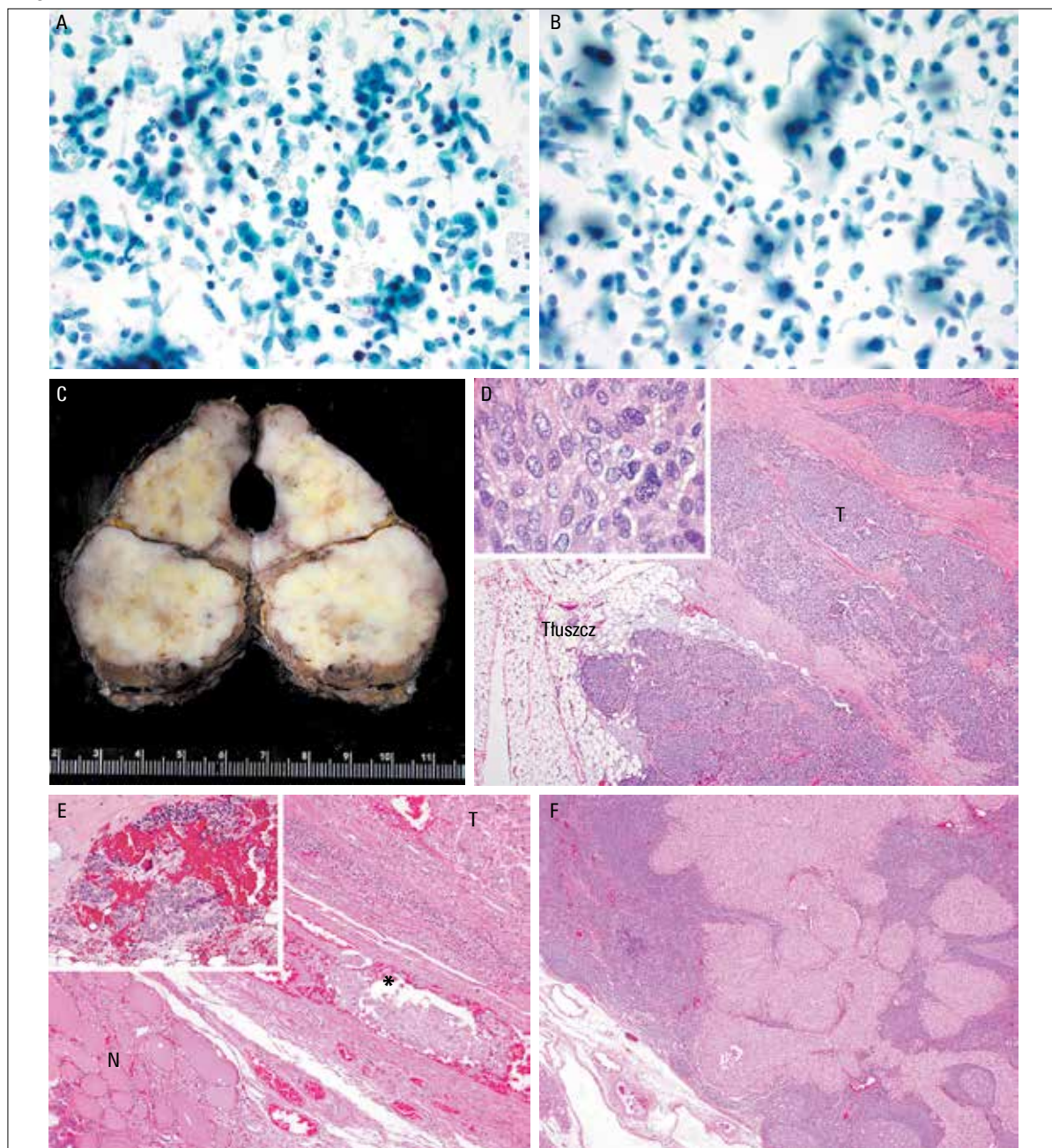
Dr Gregory W. Randolph: Celem leczenia chirurgicznego u omawianej chorej z podejrzeniem raka brodawkowatego tarczycy było doszczętne wycięcie widocznej zmiany oraz makroskopowo nieprawidłowych węzłów chłonnych. Zajęcie węzłów chłonnych jest częste i zwiększa ryzyko loko-regionalnych nawrotów nowotworu, ale jedynie w minimalnym stopniu wpływa na przeżycie.^{6,9} Należy odróżnić niewielkie mikroskopowe ognisko przerzutowe w węzle, obserwowane u 80% chorych na raka brodawkowatego tarczycy, które nie zwiększa ryzyka nawrotu, od wyraźnie widocznych zmian przerzutowych w węzłach, jak w omawianym przypadku, występujących u 35% chorych na raka brodawkowatego tarczycy i zwiększających ryzyko nawrotu.¹⁰⁻¹⁴ Usunięcie zmienionych makroskopowo węzłów określonego przedziału szyi zastąpiło wcześniej stosowane, bardziej wybiórcze usuwanie pojedynczych węzłów, określane mianem zbierania jagód.

Makroskopowe zajęcie węzłów chłonnych rozpoznano u omawianej chorej przed operacją na podstawie obrazów ultrasonografii i TK. Tomografię komputerową wykorzystuje się w celu oceny węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi, zagardłowych oraz węzłów śródpiersia. Ze względu na zastosowanie jodowego środka kontrastowego leczenie jodem radioaktywnym po operacji należy rozpocząć z niewielkim opóźnieniem.^{15,16} U omawianej chorej w badaniu TK uwidocznił się pakiet węzłów chłonnych umiejscowiony w przedziale środkowym (osiągający w największym wymiarze 6,5 cm), wnikający w bruzdę tchawiczoprzełykową i pozwalający podejrzewać naciekanie nerwu krtaniowego wstecznego.

Ocena laryngologiczna jest ważna zarówno przed operacją tarczycy, jak i po jej wykonaniu.⁹ Inwazyjny nowotwór może powodować porażenie struny głosowej przed operacją, ale niekiedy przebiega ono bezobjawowo. Porażenie struny głosowej znacząco wpływa na postępowanie w odniesieniu do drugiego płata tarczycy.¹⁷ Badanie laryngologiczne poprzedzające zabieg zaleca się również dlatego, że jeśli w trakcie zabiegu zostanie stwierdzone naciekanie nerwu krtaniowego wstecznego, konieczna jest znajomość jego czynności przed operacją.¹⁸

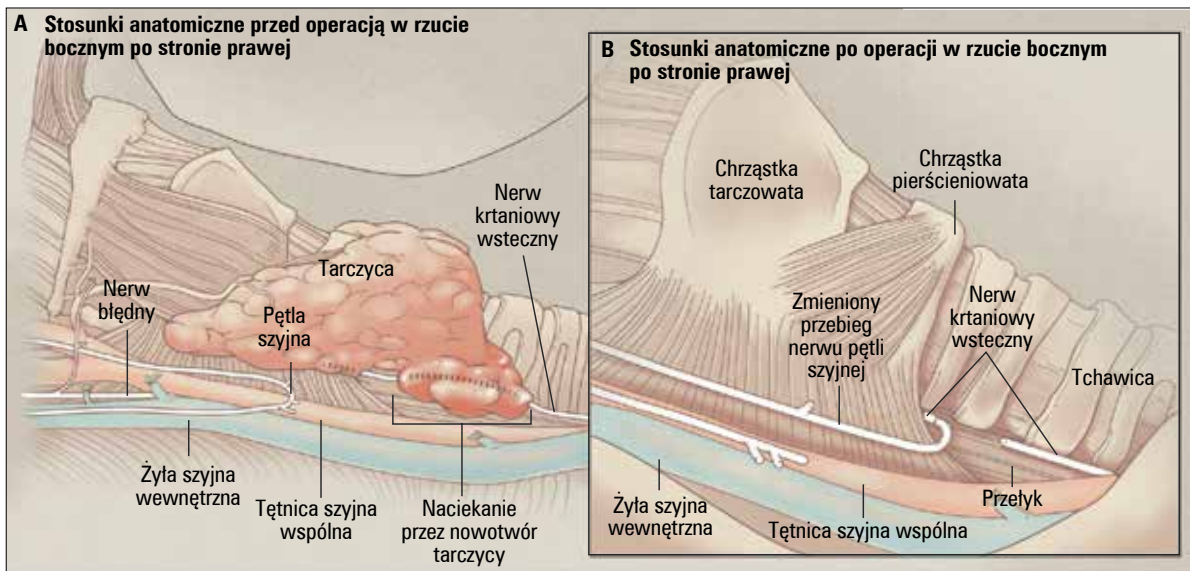
Ponieważ u omawianej chorej bardzo prawdopodobna była konieczność poświęcenia prawego nerwu krtaniowego wstecznego, w porozumieniu z endokrynologami przed operacją zaplanowano ablację lewego płata tarczycy jodem radioaktywnym w celu wykluczenia niezbędności preparowania czynnego nerwu, co stwarzałoby ryzyko obustronnego porażenia strun gło-

RYCINA 2

**Obraz patomorfologiczny.**

Preparaty cytologiczne pierwotnej zmiany w tarczycy (część A, barwienie metodą Papanicolau) i przerzutu do wątroby (część B, barwienie metodą Papanicolau) wykazują podobne cechy morfologiczne, z asymetrycznymi jądrami i kometowatymi wypustkami cytoplazmatycznymi. Po rozcięciu usuniętego prawego płata tarczycy (część C) makroskopowo widać nacieczenie większości płata przez białą, guzkową masę nowotworu. Pozostała jedynie wąska, brązowa strefa niezmięnionej tkanki na obrzeżu płata. Preparaty histologiczne guza pierwotnego (części D i E, barwienie hematoksyliną i eozyną) ukazują zmianę nowotworową (T) przylegającą do prawidłowych pęcherzyków tarczycy (N), a także naciekanie naczyń chłonnych (gwiazdka) i okolotarczycowej tkanki tłuszczowej. We wstawkach na rycinach przedstawiono klasyczny obraz zmian neuroendokrynnych o wyglądzie soli z pieprzem, czyli zaokrąglone lub centralnie przejaśnione jądra z gruboziarnistą chromatyną. W preparacie z przerzutu do węzła chłonного (część F, barwienie hematoksyliną i eozyną) widać ograniczenie zmian do wnętrza węzła i ich architekturę, cechy podobne do charakterystyki guza pierwotnego.

RYCINA 3



Chirurgiczne leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego raka tarczycy.

Na przekroju bocznym tarczycy i okolicy przytchawiczej przedstawiono naciekanie nerwu krtaniowego wstecznego (część A). Nerwy krtaniowe wsteczne ściśle przylegają do tylnobocznego brzegu obu płatów tarczycy. Rak tarczycy, który szerzy się ku tyłowi poza gruczoł, może zatem bezpośrednio naciekać nerw krtaniowy wsteczny i powodować porażenie struny głosowej. Chirurgiczne leczenie chorych na raka tarczycy naciekającego nerw krtaniowy wsteczny obejmuje m.in. odcinkową resekcję nerwu. W łożu po usuniętej tarczycy (część B) widać zespolenie pętli szyjnej z dalszym odcinkiem nerwu krtaniowego wstecznego, które umożliwia dalszą stymulację nerwową porażonej połowy krtani, zapobiegając zanikowi mięśni struny głosowej. Wykazano, że takie postępowanie poprawia czynność głosową po operacji.

sowych i pojawienia się wskazań do wykonania tracheotomii.^{19,20} W trakcie operacji stwierdzono naciekający charakter nowotworu, co wymagało wycięcia mięśni podgnykowych prawych, trzycentymetrowego odcinka prawego nerwu krtaniowego wstecznego oraz powięzi mięśniowej w okolicy górnej części szyjnego odcinka przelyku po stronie prawej (ryc. 3).

Naciekanie nowotworu poza tarczycę występuje u około 10-15% chorych na raka tarczycy, a u niemal 50% z nich jest zajęty nerw krtaniowy wsteczny.¹⁸ U omawianej chorej elektrofizjologiczne monitorowanie nerwu krtaniowego wstecznego w trakcie operacji ułatwiło jego odnalezienie powyżej i poniżej miejsca naciekania. Ubytki nerwu można skutecznie rekonstruować, zespalając jego dalszy odcinek z nerwem pętli szyjnej (ryc. 3), co wykonano w omawianym przypadku. Wykazano, że takie postępowanie poprawia czynność głosową po operacji.²¹

OPINIA PATOMORFOLOGA

Dr Sadow: Usunięty materiał składający się z prawego płata tarczycy i tkanek miękkich przedziału

środkowego szyi ważył 59 g. Większą część płata (7,0 z 8,1 cm) zajmowała lita, biała, płatowata masa patologiczna (ryc. 2C). W preparatach histologicznych stwierdzono zmianę nowotworową pozbawioną koloidu, naciekającą płat, z ogniskowym szerzeniem się poza tarczycę (ryc. 2D) i naciekaniem naczyń chłonnych (ryc. 2E). Nie wykazano tworzenia się ani zajęcia pęcherzyków tarczycy, a komórki miały zaokrąglone lub centralnie przejaśnione jądra z gruboziarnistą chromatyną (tzw. sól z pieprzem), charakterystyczne dla zmian neuroendokrynnych. Przerzuty stwierdzono w 6 spośród 30 usuniętych węzłów chłonnych okołotarczycowych (ryc. 2F) oraz bocznych szyi po stronie prawej. Największe ognisko przerzutowe miało wymiar 1,9 cm. Komórki nowotworowe barwiły się w kierunku tarczycowego czynnika transkrypcyjnego typu 1 (thyroid transcription factor 1), kalcytoniny oraz antygenu rakocembryonalnego (carcinoembryonic antigen, CEA). Barwieniem czerwienią Kongo nie wykryto obecności amyloidu. Obraz histologiczny odpowiadał rozpoznaniu raka rdzeniastego tarczycy. Miesiąc później w materiale uzyskanym podczas biopsji największej z licznych zmian w wątrobie (największy wymiar 2,8 cm) stwierdzono przerzut raka (ryc. 2B).

Na podstawie obrazu klinicznego sprzed operacji u chorej podejrzewano raka brodawkowatego tarczycy, najpewniej ze względu na zwapnienia w obrębie ogniska pierwotnego oraz zajęcie węzłów chłonnych. Chociaż materiał uzyskany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej był typowy dla nowotworu, błędnie rozpoznano raka brodawkowatego.^{22,23} Ocena preparatów cytologicznych może być trudna z kilku powodów, takich jak liczba i rodzaj pobranych komórek, zaburzenia powodowane przez krew oraz zróżnicowane morfologiczne cechy zmian. Wśród cytologicznych cech raka rdzeniastego tarczycy charakterystyczne są komórki z wrzecionowatymi, plazmacytoidalnymi lub kometowatymi wypustkami cytotoplazmatycznymi, niekiedy są też widoczne nagie jądra. Jądra komórek są na ogół okrągłe, ale zmiennej wielkości (atypia jądrowa w przebiegu chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego) i zawierają gruboziarnistą chromatynę.²⁴ Te cechy są odmienne od cech komórek raka brodawkowatego, do których należą powiększenie jąder, ich pleomorfizm, bruzdy oraz rzekome wtręty wewnątrzjądrowe (wpuklenia cytoplazmy),²⁵ a w rozmazach cytologicznych często stwierdza się też struktury brodawkowate. Rzadko obserwuje się nakładanie cech cytomorfologicznych i architektonicznych komórek raka rdzeniastego tarczycy i innych zmian wywodzących się z pęcherzyków tarczycy.²⁶

OMÓWIENIE POSTĘPOWANIA

Chirurgiczne leczenie chorych na raka rdzeniastego tarczycy

Dr Randolph: U chorych na raka rdzeniastego tarczycy należy się liczyć z wielogniskowością nowotworu, zaleca się zatem doszczętne usunięcie całej tarczycy oraz wycięcie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi, które często są zajęte. Wcześniej należy wykluczyć rozpoznanie guza chromochłonnego.⁶ Węzły z klinicznymi cechami przerzutów są usuwane w obrębie przedziału,⁶ nawet u chorych z rozpoznaniem przed operacją przerzutami odległymi, łagodzi to bowiem objawy ze strony szyi i dolegliwości bólowe, a także zapewnia zachowanie drożności dróg oddechowych. U omawianej chorej rozpoznano klinicznie zajęcie węzłów chłonnych. Często współlistnieją wówczas utajone przerzuty odległe i nawet rozległe wycięcie układu chłonnego szyi nie przekłada się na wyleczenie.²⁷ U chorej zastosowano leczenie chirurgiczne typowe dla postępowania w raku brodawkowatym tarczycy, ale prawdopodobnie było ono właściwe również dla ostatecznie rozpoznanego raka rdzeniastego tarczycy.

Endokrynologiczne leczenie chorych na raka rdzeniastego tarczycy

Dr Ross: Dwadzieścia procent raków rdzeniastych tarczycy występuje rodzinnie lub w przebiegu zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 2 (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN-2), co trzeba uwzględnić w omawianym przypadku. U osób obciążonych zespołami MEN-2A, MEN-2B lub rodzinnym rakiem rdzeniastym tarczycy opisano występowanie mutacji zarodkowych genu *RET*, powodujących aktywację niezależną od ligandu.²⁸⁻³³ Jeśli rozpoznanie ustalono przed operacją, w badaniach przesiewowych w kierunku guza chromochłonnego konieczne jest oznaczenie stężenia metanefryny w osoczu lub metanefryny i amin katecholowych w dobowej zbiórce moczu. Dogodność oznaczania stężenia metanefryny w osoczu oraz istotna wartość przepowiadająca jej prawidłowego stężenia sprawiają, że jest to przydatny test wykonywany wyjściowo.³⁴ Dodatni wynik badania w kierunku nadczynności przytarczyc wymaga podjęcia odpowiedniego postępowania w trakcie tyreoidektomii.

Stężenia kalcytoniny i CEA są proporcjonalne do masy nowotworu i stopnia jego zróżnicowania. Znajomość stężeń sprzed operacji jest przydatna podczas oceny porównawczej stężeń wymienionych markerów po zabiegu. U omawianej chorej podejrzewano raka brodawkowatego tarczycy, dlatego przed operacją nie oznaczono stężenia kalcytoniny, CEA ani metanefryny w osoczu, nie oceniono też czynności przytarczyc. Spoglądając wstecz należałoby uznać, że wyniki tych oznaczeń ułatwiłyby leczenie chirurgiczne oraz późniejsze postępowanie.

Po operacji oceniono czynność przytarczyc, zastosowano substytucję hormonów tarczycy, oznaczono stężenia kalcytoniny i CEA, powtórzono też badania obrazowe. Ponieważ stężenia kalcytoniny, a zwłaszcza CEA, osiągają najniższe wartości po kilku tygodniach od operacji, w wytycznych ATA dotyczących raka rdzeniastego tarczycy zaproponowano oznaczanie stężeń markerów nowotworowych dopiero po 2-3 miesiącach.³⁵ Wśród chorych z nieoznaczalnym stężeniem kalcytoniny ryzyko nawrotu nowotworu wynosi 3% i nie wymagają oni wykonywania badań obrazowych, choć przed operacją powinna być wykonana ultrasonografia. Jeśli stężenie kalcytoniny jest mniejsze od 150 pg/ml, w trakcie obserwacji wystarcza ultrasonograficzne monitorowanie regionu szyi. Natomiast chorzy z większymi stężeniami kalcytoniny, jak w omawianym przypadku, wymagają przeprowadzenia pełnej diagnostyki pod kątem występowania przerzutów odległych w wątrobie, płucach i kościach.³⁵

U omawianej chorej wynik badania przesiewowego w kierunku mutacji zarodkowej genu *RET* był ujemny.

Dotadni wynik byłby wskazaniem do przeprowadzenia badań przesiewowych wśród członków jej rodziny.

Zachowawcze leczenie przeciwnowotworowe chorych na raka rdzeniastego tarczycy

Dr Lori J. Wirth: U omawianej 52-letniej, poza tym zdrowej, kobiety stwierdzono sporadyczną postać raka rdzeniastego tarczycy w stopniu zaawansowania T4aN1b. Po 4 tygodniach od operacji stężenie kalcytoniny wyniosło 281 pg/ml (zakres wartości referencyjnych <8), a stężenie CEA 13,1 ng/ml (zakres wartości referencyjnych <3,4). Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z użyciem ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy (FDG) połączona z TK (PET-TK) ujawniła powiększenie węzłów chłonnych zagardłowych i śródpiersia wychwytyjących FDG, a także liczne ogniska wychwyty FDG w wątrobie. W porównaniu z obrazem TK szyi sprzed 2 miesięcy nastąpiła progresja nowotworu w zakresie węzłów chłonnych. Ponieważ wyjściowo nie wykonywano badań obrazowych wątroby, nie można było ocenić dynamiki zmian w jej obrębie. W celu wykluczenia rozpoznania nieuleczalnego raka rdzeniastego z uogólnionymi przerzutami wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową zmiany w wątrobie, a wynik badania cytologicznego potwierdził to rozpoznanie.

Rokowanie w przypadku raka rdzeniastego tarczycy

Pierwszym rozważanym zagadnieniem było rokowanie u omawianej chorej. Gdyby po operacji stężenia kalcytoniny i CEA były prawidłowe, rokowanie byłoby znakomite. Gorzej, jeśli – jak w omawianym przypadku – zajęte są węzły chłonne szyi, utrzymują się zwiększone wartości stężeń kalcytoniny i CEA, a w chwili rozpoznania istnieją przerzuty odległe. Mimo to w dużym badaniu retrospektywnym 10-letnie przeżycia wśród chorych z przerzutami odległymi sięgały 48%.³⁶ Niektórzy chorzy przeżywają zaledwie kilka lat, inni żyją znacznie dłużej, nawet mimo rozpoznanych przerzutów. Wśród chorych na raka rdzeniastego tarczycy trudno wskazać rokujących wieloletnie przeżycie oraz tych, u których progresja prowadzi do wczesnego zgonu i wymagają podjęcia próby wdrożenia leczenia systemowego.

W przewidywaniu rokowania kinetyka kalcytoniny i CEA dostarcza więcej informacji niż wyniki pojedynczego oznaczenia stężenia tych markerów.^{32,37-39} Metaanaliza wykazała, że 10-letnie przeżycie chorych z podwojeniem stężenia kalcytoniny w ciągu niespełna roku wyniosło 18% w porównaniu do 95% w przypadkach, w których podwojenie nastąpiło później.⁴⁰ Podobnie cenne są informacje wynikające z obserwacji czasu podwojenia stężenia CEA. Podczas pierwszej

wizyty omawianej chorej nie znano czasu podwojenia stężenia kalcytoniny ani CEA, ale wartości te były nie spodziewanie małe jak na przypadek z przerzutami odległymi. Występowanie przerzutów wiąże się często ze stężeniami kalcytoniny rzędu tysięcy pikogramów na mililitr i stężeniami CEA rzędu setek nanogramów na mililitr.^{27,41,42} Uważa się, że nieproporcjonalne zwiększenie stężenia CEA w stosunku do stężenia kalcytoniny u chorych na źle zróżnicowanego raka rdzeniastego tarczycy zapowiada bardziej agresywny przebieg nowotworu.^{37,43-45} Innym czynnikiem niekorzystnym rokowniczo są małe stężenia zarówno kalcytoniny, jak i CEA (przy rozpoznanych przerzutach). Dlatego obawiano się, że u omawianej chorej z obserwowaną w ciągu 2 miesięcy progresją nowotworu w badaniach obrazowych oraz nieoczekiwanie małymi wartościami stężeń kalcytoniny i CEA można się spodziewać wkrótce dalszej progresji, a nie powolnego naturalnego przebiegu nowotworu i wieloletniego przeżycia.

Kolejnym zagadnieniem było to, czy chora bez objawów klinicznych wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia, czy właściwsza byłaby aktywna obserwacja. Nie opracowano dotychczas metod postępowania umożliwiającego uzyskanie wyleczenia, nie udowodniono też większej skuteczności leczenia wcześniej rozpoczętego. Każde forma leczenia systemowego wywołuje działania niepożądane i pogarsza jakość życia. Jeśli można się spodziewać wieloletniego przeżycia chorego w dobrym stanie, lepiej zastosować aktywną obserwację. Omawiana chora wymagała jednak rozpoczęcia leczenia.

Leczenie o ukierunkowanym działaniu u chorych na raka rdzeniastego tarczycy

Ostatnie pytanie dotyczyło najlepszej metody systemowego leczenia w przypadku raka rdzeniastego tarczycy z przerzutami. Do niedawna dostępna była jedynie tradycyjna chemioterapia. Badania oceniające przydatność chemioterapii z użyciem dakarbazyny, fluorouracylu i doksorubicyny obejmowały na ogół niewielkie grupy chorych i przeprowadzano je w pojedynczych ośrodkach. Uzyskane wyniki świadczyły o ograniczonej aktywności leków, bowiem odsetki odpowiedzi terapeutycznych wahały się od 10 do 20% i były najczęściej krótkotrwałe.⁴⁶

Coraz większe zainteresowanie budzi wykorzystanie u chorych na raka rdzeniastego tarczycy leczenia o ukierunkowanym działaniu. Punktem uchwytu skupiającym największą uwagę jest RET, receptor kinazy tyrozynowej, którego ekspresja dotyczy tkanek wywodzących się z grzebienia nerwowego, w tym w komórek okołopęcherzykowych (C) tarczycy. Mutacja genu *RET* występuje nie tylko w rodzinnym raku rdzeniastym tarczycy, lecz również u 20-50% chorych

na sporadyczne postaci tego nowotworu.^{47,48} Jednym z inhibitorów kinazy tyrozynowej wykazujących aktywność ukierunkowaną przeciw RET jest wandetanib.^{49,50} W dużym badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym z udziałem chorych na sporadycznego lub dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymującej wandetanib w porównaniu z obserwowanym w grupie placebo (30 vs 19 miesięcy). W grupie wandetanibu odpowiedź terapeutyczną uzyskano u niemal połowy chorych, a mediana czasu jej trwania przekraczała 2 lata.⁵¹ W praktyce klinicznej nie są jeszcze dostępne testy wykrywające mutacje somatyczne genu *RET*, ale we wspomnianym badaniu odpowiedzi terapeutyczne obserwowano zarówno wśród chorych z mutacjami, jak i bez mutacji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wandetanibu były biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, ból głowy, jadłowstręt oraz trądzik. Wydłużenie skorygowanego odstępu QT zdarzało się rzadziej, ale stan ten stwarza potencjalne zagrożenie życia. Skuteczność wandetanibu w leczeniu chorych na raka rdzeniastego tarczycy nie budzi zatem wątpliwości, nie można jednak ignorować działań niepożądanych leku, zwłaszcza jeśli rozważa się jego zastosowanie u chorych bez objawów klinicznych, jak ma to miejsce w omawianym przypadku, i bez cech agresywnego przebiegu nowotworu.

Omawiana chora wymagała leczenia mimo niewystępowania objawów klinicznych, rozpoczęto zatem podawanie wandetanibu wkrótce po uzyskaniu wyniku histopatologicznego biopsji wątroby. Leczenie wstrzymano po 4 tygodniach, ponieważ skorygowany odstęp QT wydłużył się powyżej 500 ms, po czym włączono wandetanib ponownie w mniejszej dawce, gdy odstęp QT skrócił się poniżej 450 ms. Chora skarżyła się na łagodną biegunkę, wysypkę trądzikopodobną oraz zmęczenie. Co miesiąc przeprowadzano badanie kliniczne, elektrokardiografię i oznaczenie stężeń elektrolitów, a co 2 miesiące ponownie oceniano zaawansowanie nowotworu na podstawie wyników stężeń markerów oraz badań obrazowych. W ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia stężenie kalcytoniny zmniejszyło się o 87%, a stężenie CEA o 51%. W ponownym badaniu PET-TK stwierdzono zmniejszenie wychwytu FDG, choć doty-

czyło to jedynie największego przerzutu w wątrobie. Chora nadal otrzymywała wandetanib. Po 8 miesiącach leczenia wyniki badań obrazowych przemawiały za stabilizacją nowotworu, ale stężenie kalcytoniny w surowicy zaczęło narastać.

U omawianej chorej w przyszłości mogą się pojawić nowe możliwości leczenia, ponieważ w badaniach klinicznych wykazano aktywność przeciw rakowi rdzeniastemu tarczycy innych inhibitorów kinazy tyrozynowej, zwłaszcza kabozantynibu. Punktami uchwytu działania leku są receptor czynnika wzrostu komórek wątrobowych (MET), receptor typu 2 czynnika wzrostu śródbłonna naczyń oraz RET.^{52,53} Kabozantynib może stać się kolejną skuteczną metodą leczenia chorych na raka rdzeniastego tarczycy.

ROZPOZNANIE

Rak rdzeniasty tarczycy z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i wątroby.

Przypadek chorej przedstawiono podczas Cancer Center Grand Rounds. W organizacji tego posiedzenia uczestniczył dr Dror Michaelson.

Dr Wirth zgłasza otrzymanie honorarium za konsultacje od firm Bayer, Boehringer Ingelheim, Acceleron oraz Exelexis, dr Ross otrzymanie honorarium za konsultacje od firm Genzyme i Novo Nordisk, a dr Randolph zeznawał jako ekspert powołany przez chorych lub pracowników opieki zdrowotnej podczas rozpraw sądowych dotyczących leczenia chirurgicznego. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Formularze dotyczące konfliktów interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2013;368:664-673. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENICTWO

1. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-301.
2. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:450-5.
3. Borget I, De Pourville G, Schlumberger M. Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:425-7.
4. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8.
5. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803. [Erratum, *Eur J Endocrinol* 2006;155:385.]
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid Cancer *Thyroid* 2009;19:1167-214.
7. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010;16:468-75.
8. Colombo C, Verga U, Mian C, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer *J. Clin Endocrinol Metab* 2012;97:905-13.
9. Randolph GW. Papillary cancer nodal surgery and the advisability of prophylactic central neck dissection: primum, non nocere. *Surgery* 2010;148:1108-12.
10. Gemsenjäger E, Perren A, Seifert B, Schüller G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:182-90.
11. Bardet S, Malville E, Rame JB, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008;158:551-60.
12. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:249-56.
13. Mirallicé E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999;23:970-3.
14. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastasis from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012;22:1144-52.
15. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998;207:123-30.
16. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid* 2008;18:411-8.
17. Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 2006;139:357-62.
18. McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck* 1994;16:165-72.
19. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002;12:989-96.
20. Barbesino G, Goldfarb M, Parangi S, Yang J, Ross DS, Daniels GH. Thyroid lobe ablation with radioactive iodine as an alternative to completion thyroidectomy after hemithyroidectomy in patients with follicular thyroid carcinoma: longterm follow-up. *Thyroid* 2012;22:369-76.
21. Miyauchi A, Inoue H, Tomoda C, et al. Improvement in phonation after reconstruction of the recurrent laryngeal nerve in patients with thyroid cancer invading the nerve. *Surgery* 2009;146:1056-62.
22. Shah SS, Faquin WC, Izquierdo R, Khurana KK. FNA of misclassified primary malignant neoplasms of the thyroid: impact on clinical management. *Cytojournal* 2009;6:1.
23. Yang GC, Fried K, Levine PH. Detection of medullary thyroid microcarcinoma using ultrasound-guided fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2012 March 20 (Epub ahead of print).
24. Papaparaskaeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* 2000;22:351-8.
25. Faquin WC. Diagnosis and reporting of follicular-patterned thyroid lesions by fine needle aspiration. *Head Neck Pathol* 2009;3:82-5.
26. Dustin SM, Jo VY, Hanley KZ, Stelow EB. High sensitivity and positive predictive value of fine-needle aspiration for uncommon thyroid malignancies. *Diagn Cytopathol* 2012;40:416-21.
27. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2029-34.
28. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2:851-6.
29. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET protooncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363:458-60.
30. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET protooncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367:375-6.
31. Blaugrund JE, Johns MM Jr, Eby YJ, et al. RET proto-oncogene mutations in inherited and sporadic medullary thyroid Cancer *Hum Mol Genet* 1994;3:1895-7.
32. de Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev* 2006;27:535-60.
33. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:682-7.
34. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
35. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612. [Erratum, *Thyroid* 2009;19:1295.]
36. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years' experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:493-7.
37. Saad MF, Fritsche HA Jr, Samaan NA. Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:889-94.
38. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-84.
39. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:497-505.
40. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:534-42.
41. Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003;134:890-9.
42. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007;142:289-93.
43. Rougier P, Calmettes C, Laplanche A, et al. The values of calcitonin and carcinoembryonic antigen in the treatment and management of nonfamilial medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1983;51:855-62.
44. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984;53:278-85.
45. Mendelsohn G, Wells SA Jr, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma: an immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer* 1984;54:657-62.
46. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715-8.
47. Manié S, Santoro M, Fusco A, Billaud M. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001;17:580-9.

48. Wells SA Jr, Santoro M. Targeting the RET pathway in thyroid Cancer Clin Cancer Res 2009;15:7119-23.
49. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. Cancer Res 2002;62:4645-55.
50. Vitagliano D, De Falco V, Tamburrino A, et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells. Endocr Relat Cancer 2010;18:1-11.
51. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2012;30:134-41.
52. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid Cancer J Clin Oncol 2011;29:2660-6.
53. Schoffski P, Elisei R, Muller S, et al. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. J Clin Oncol 2012;30:Suppl:5508. abstract.