

# Rak rdzeniasty tarczycy: aktualne zalecenia i ostatnie odkrycia

Leslie S. Wu, Sanziana A. Roman, Julie A. Sosa

Current Opinion in Oncology 2011; 23: 22-27.

## CEL PRACY

Rak rdzeniasty tarczycy (medullary thyroid cancer, MTC) występuje rzadko, co utrudnia ocenę doświadczeń związanych z leczeniem oraz przeprowadzanie dużych randomizowanych badań. W praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych poglądy na całościowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w MTC są zróżnicowane. Przeprowadzono analizę najnowszych wytycznych dotyczących zasad postępowania u chorych na raka rdzeniastego tarczycy.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Odkryte ostatnio mutacje punktowe spowodowane rearanżacją podczas transfekcji umożliwiły dokładniejsze przewidywanie rokowania. Analizę tych mutacji włączono do nowych wytycznych leczenia chorych na MTC. Badanie czasu podwajania stężenia markerów związanych z nowotworem ułatwia zaplanowanie zakresu operacji z uwzględnieniem celowości wykonywania limfadenektomii. Niezależnie od niedostatecznych danych klinicznych u chorych na MTC nie wykazano skuteczności standardowych schematów chemioterapii ani napromieniania. Zachęcające są natomiast wyniki stosowania nowych leków o działaniu ukierunkowanym, które są obecnie oceniane w badaniach klinicznych.

## PODSUMOWANIE

Ostatnio nastąpił postęp w biologii molekularnej, rozpoznawaniu, metodach obrazowania oraz leczeniu chorych na MTC. Dzięki wcześniejszemu rozpoznawaniu nowotworu i zwiększeniu skuteczności leczenia chorych na MTC z przerzutami rokowanie może ulec poprawie. Upowszechnienie standaryzowanych zasad leczenia odgrywa zasadniczą rolę w optymalizowaniu i ujednoczeniu postępowania.

## SŁOWA KLUCZOWE

przesiewowe oznaczanie stężeń kalcytoniny i antygeny karcynoembrionalnego, rak rdzeniasty tarczycy, limfadenektomia szyjna, nowoczesna chemioterapia, tyreoidektomia

### Dr Wu,

Department of Surgery,  
Maine Medical Center,  
Portland, Maine,  
Stany Zjednoczone.

### Dr Roman,

Department of Surgery,  
Yale University School of Medicine,  
New Haven, Connecticut,  
Stany Zjednoczone.

### Dr Sosa,

Department of Surgery,  
Yale University School of Medicine,  
New Haven, Connecticut,  
Stany Zjednoczone.

### Adres do korespondencji:

Sanziana A. Roman, MD, FACS,  
Chief, Endocrine Surgery,  
Yale University School  
of Medicine, 333 Cedar Street,  
New Haven, CT 06520, USA;  
e-mail: sanziana.roman@yale.edu

## WPROWADZENIE

Sporadyczne i dziedziczne raki rdzeniaste tarczycy (MTC) rozpoznaje się rzadko, a postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne z takimi chorymi jest trudne. Rzadkość występowania MTC utrudnia zdobycie doświadczenia kli-

TABELA 1

Genotyp a ryzyko rozwoju MTC o agresywnym przebiegu			
Mutacja	Ekson	Ryzyko rozwoju MTC <sup>a</sup>	Zespół chorobowy <sup>b</sup>
M918T	16	D	2B
A883F	15	D	2B
V804M+E805K	14	D	2B
V804M+V806C	14	D	2B
V804MpS904C	14/15	D	2B
C634R	11	C	2A, FMTC
C634G/F/S/W/Y	11	C	2A, FMTC
C609F/R/G/S/Y	10	B	2A, FMTC
C611R/G/F/S/W/Y	10	B	2A, FMTC
C6218R/G/F/S/Y	10	B	2A, FMTC
C620R/G/F/S/W/Y	10	B	2A, FMTC
C630R/F/S/Y	11	B	2A, FMTC
D631Y	11	B	2A, FMTC
633/9 podwojenie pary zasad	11	B	2A, FMTC
V804M+V778I	13/14	B	2A, FMTC
G321R	5	A	2A, FMTC
531/9 podwojenie pary zasad	8	A	2A, FMTC
532 podwojenie	8	A	FMTC
C515S	8	A	2A, FMTC
C533C	8	A	2A, FMTC
R600Q	10	A	2A, FMTC
K603E	10	A	2A, FMTC
Y606C	10	A	FMTC
635/insercja ELCR; T636P	11	A	2A, FMTC
S649L	11	A	2A, FMTC
K666E	11	A	2A, FMTC
E768D	13	A	2A, FMTC
N777S	13	A	2A, FMTC
L790F	13	A	2A, FMTC
Y791F	13	A	2A, FMTC
V804L	14	A	2A, FMTC
V804M	14	A	2A, FMTC
G819K	14	A	2A, FMTC
R833C	14	A	2A, FMTC
R844Q	14	A	2A, FMTC
R866W	15	A	2A, FMTC
S891A	15	A	2A, FMTC
R912P	16	A	2A, FMTC

MTC – rak rdzeniasty tarczycy. Zaadaptowano z <http://thyroidguidelines.net/book/export/html/39>.

<sup>a</sup>Ryzyko rozwoju MTC o agresywnym przebiegu: D odpowiada największemu ryzyku.

<sup>b</sup>Wśród zespołów chorobowych są: zespół mnogich nowotworów gruczolów dokrewnych (MEN) typu 2A i 2B oraz rodzinny rak rdzeniasty tarczycy (FMTC).

nicznego, w tym przeprowadzenie dużych randomizowanych badań klinicznych. MTC został po raz pierwszy opisany przez Hazarda i Crile'a w 1959 r.<sup>1</sup> Wywodzi się on z komórek okołopęcherzykowych, zwanych też komórkami C, uwalniających kilka peptydów neuroendokrynych. Wśród nich są kalcytonina oraz antygen karcynoembryonalny (carcinoembryonic antigen, CEA), które okazały się przydatnymi markerami nowotworowymi.<sup>2</sup> W Stanach Zjednoczonych MTC stanowi 5% wszystkich raków tarczycy.<sup>3</sup> W chwili rozpoznania przerzuty odległe występują u 20% chorych.<sup>4</sup> Rozległe wycięcie węzłów chłonnych szyi przyczynia się do trwałego wyleczenia około 60% chorych bez przerzutów regionalnych i 10% chorych, u których przerzuty zostają potwierdzone.<sup>2</sup> Odsetki przeżycia całkowitego chorych na MTC kształtują się dość korzystnie i po 10 latach wynoszą średnio 75-85%.<sup>5\*</sup>

Doniesienia o postępach dotyczących MTC przedstawiano w piśmiennictwie z dziedziny endokrynologii, onkologii, pediatrii, radiologii, medycyny nuklearnej, chirurgii i genetyki. Różnorodność źródeł utrudnia lekarzom śledzenie na bieżąco nowych informacji. Wytyczne dotyczące rozpoznawania MTC i leczenia były wcześniej publikowane przez kilka organizacji, takich jak American Thyroid Association (ATA), American Head and Neck Society oraz National Comprehensive Cancer Network.<sup>6,7\*\*</sup> W Stanach Zjednoczonych obserwuje się jednak różnorodność podejścia do ustalania wstępnego rozpoznania, a także leczenia chorych na MTC zarówno w fazie przedklinicznej, jak i objawowej oraz do zakresu operacji i limfadenektomii u chorych na nowotwór przerzwały lub nawrotowy oraz do przewlekłego leczenia chorych na MTC.<sup>13\*</sup> Rozpowszechnienie standaryzowanych wytycznych jest ważne w zapewnieniu optymalnego leczenia i ograniczeniu zmienności działań medycznych w celu osiągnięcia właściwej jakości postępowania.

## BIOLOGIA MOLEKULARNA

Około 75-80% wszystkich MTC to raki rozwijające się sporadycznie.<sup>14</sup> U 20-25% chorych MTC ujawnia się w przebiegu jednego z trzech odrębnych zespołów występujących rodzinie, dziedzicznych w sposób autosomalny dominujący: zespołu mnogich nowotworów gruczolów dokrewnych (multiple endocrine neoplasia, MEN) 2A, MEN 2B lub rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy (familial MTC, FMTC).<sup>14</sup> U takich chorych stwierdza się zwykle aktywację mutacji protoonkogenu rearanżowanego podczas transfekcji (re-arranged during transfection, RET), kodującego receptor kinazy tyrozynowej. U 40-50% chorych na MTC udokumentowano jednak somatyczne mutacje RET.<sup>15</sup> U chorych następuje początkowo pierwotny rozrost komórek C (C-cell hyperplasia, CCH), ulegający progresji do wczesnego inwazyjnego mikroraka rdzeniastego, a ostatecznie do makroskopowego MTC.<sup>16</sup>

Definicja CCH nadal budzi kontrowersje. Dawniej zjawisko to uważano za przydatne w rozpoznawaniu lub

TABELA 2

Rodzaj MTC	Cechy MTC	Sposób dziedziczenia	Współistniejące zaburzenia (% penetracji)
Sporadyczny MTC MEN 2A	Pojedyncze ognisko Wielogniskowy, w obu płatach	Brak Autosomalny dominujący	Brak Guz chromochłonny nadnercza (42%), nadczynność przytarczyc (10-30%), skórny liszaj płaski amyloidowy (rzadko), choroba Hirschsprunga (rzadko)
MEN 2B	Wielogniskowy, w obu płatach	Autosomalny dominujący	Guz chromochłonny nadnercza (40%), mnogie nerwiaki błon śluzowych (>95%), budowa ciała typu Marfana (80%)
FMTC	Wielogniskowy, w obu płatach	Autosomalny dominujący	Brak

FMTC – rodzinny rak rdzeniasty tarczycy, MEN 2A i 2B – zespół mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 2A i 2B, MTC – rak rdzeniasty tarczycy.

potwierdzeniu rozpoznania MEN 2, obecnie jednak wykorzystuje się w tym celu badanie mutacji protoonkogenu *RET*.<sup>17</sup> Wyniki uzyskane w badaniu przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku, oparte na dużym materiale klinicznym, przyczyniły się do wprowadzenia profilaktycznego leczenia chirurgicznego jedynie na podstawie wykrycia mutacji *RET* w badaniach genetycznych, a następnie uzależnienia wykonywania tej operacji od kodonu zawierającego mutację.<sup>18</sup> U chorych z udowodnioną mutacją *RET* profilaktyczne usunięcie tarczycy może się przełożyć na wcześniejsze rozpoznanie nowotworu, pozwala na unikanie bardziej radykalnych resekcji w obrębie szyi i zwiększa odsetki wyleczeń.<sup>19</sup> W grupie chorych obciążonych największym ryzykiem mutacji w kodonach 883, 918 i 922 związanych z zespołem MEN 2B należy rozważyć totalne wycięcie tarczycy wraz z węzłami przedziału środkowego szyi w pierwszym miesiącu życia.<sup>20</sup> Dzieci z mutacjami w kodonach 611, 618, 620, 634 i 891 wymagają przeprowadzenia takiej operacji przed ukończeniem 5 lat.<sup>20,21</sup> Mutacje w kodonach 768, 790, 791 i 804 uznaje się za obarczone ryzykiem pośrednim, a osoby będące ich nosicielami wymagają starannego monitorowania stężeń kalcytoniny i CEA<sup>20</sup> (tab. 1).

Rokowanie u chorych na sporadycznie występującego MTC z mutacją somatyczną *RET* M918T jest gorsze. W badaniu przeprowadzonym w niewielkiej grupie chorych częstość występowania tej mutacji oszacowano na 20-50%.<sup>15</sup> U takich chorych prawdopodobieństwo niewyleczenia jest największe, a odsetki czasu przeżycia mniejsze. Występowanie mutacji somatycznych *RET* koreluje z ryzykiem przerzutów w węzłach chłonnych w chwili ustalenia rozpoznania. Przerzuty te uznawane są za niekorzystny czynnik rokowniczy w aspekcie wyleczenia chorych na MTC.<sup>15</sup>

#### ROZPOZNAWANIE I LECZENIE CHIRURGICZNE

Okolo 80% dziedzicznych MTC występuje w przebiegu MEN 2A. U takich chorych rozwijają się: wielogniskowy obustronny MTC, guz chromochłonny

nadnercza i nadczynność przytarczyc. Choroby te mogą współistnieć ze skórny liszajem płaskim amyloidowym oraz chorobą Hirschsprunga.<sup>22</sup> W przebiegu MEN 2B wcześniej występują MTC i guz chromochłonny nadnercza, a także nerwiaki błon śluzowych i okrężnica olbrzymia (megacolon).<sup>7••</sup> FMTC jest odmianą kliniczną w przebiegu MEN 2A, w której MTC jest jedynym objawem zespołu (tab. 2). Sposoby dziedziczenia FMTC i MEN 2A budzą kontrowersje. Według najbardziej rygorystycznych kryteriów klinicznych w rodzinie probanta FMTC powinno być ponad 10 nosicieli MTC, w tym wielu w wieku powyżej 50 lat, u żadnego z nich nie może współistnieć guz chromochłonny nadnercza ani nadczynność przytarczyc. Mniej rygorystyczne kryteria dopuszczają rozpoznanie wyłącznie MTC jedynie u czterech krewnych.<sup>7••</sup> Rozpoznanie FMTC wymaga zachowania ostrożności, ponieważ mylne uznanie MEN 2A za FMTC może się przyczynić do zaniechania wykonywania badań przesiewowych w kierunku guza chromochłonnego nadnercza i nadczynności przytarczyc. Każdego chorego, u którego właśnie rozpoznano MTC, trzeba poinformować o możliwości dziedziczenia choroby występującej rodzinie i zaproponować poradnictwo oraz badania genetyczne, jeśli jest to wskazane.<sup>23,24</sup>

Czułym markerem dla MTC jest stężenie kalcytoniny w surowicy. Oznaczanie jej jest przydatne w badaniach przesiewowych osób obciążonych ryzykiem zachorowania oraz w monitorowaniu chorych pod kątem nawrotu raka po leczeniu. Analizy finansowe przeprowadzone w Europie i Stanach Zjednoczonych wykazały efektywność kosztową rutynowego, przesiewowego oznaczania stężenia kalcytoniny u chorych obserwowanych z powodu guzków tarczycy. Postępowanie takie nie zostało jednak powszechnie przyjęte w Stanach Zjednoczonych.<sup>25</sup> Jeśli podczas badań przesiewowych podstawowe stężenie kalcytoniny przekracza 20 pg/ml, należy prowadzić dalsze badania w celu wykluczenia MTC.<sup>4</sup> W Stanach Zjednoczonych rzadko wykonuje się test stymulacji wydzielania kalcytoniny, a stosowana w nim pentagastryna przestała być dostępna na rynku. Zwykle wykorzystuje się podstawowe oznaczenia stężenia

kalcytoniny za pomocą bardzo czułych testów dostępnych na rynku.<sup>20</sup>

Poprzedzającą operację ocena chorych z podejrzeniem MTC lub po jego rozpoznaniu powinna uwzględniać oznaczenie stężenia kalcytoniny, CEA i wapnia w surowicy oraz analizę RET. Wszyscy chorzy na MTC, którzy ukończyli 10 lat, wymagają przeprowadzenia biochemicznych badań przesiewowych w kierunku guza chromochłonnego nadnercza.<sup>24</sup> Wśród badań obrazowych można wykorzystać ultrasonografię szyi z mapowaniem węzłów chłonnych poszczególnych przedziałów szyi. U ponad 1/3 chorych na MTC uzyskuje się jednak fałszywie ujemne wyniki tego badania. Machens i Dralle<sup>26••</sup> sądzą, że stężenia kalcytoniny w surowicy bez stymulacji przed rozpoczęciem leczenia mogą być lepszym odzwierciedleniem zaawansowania nowotworu od oceny ultrasonograficznej szyi i innych markerów biologicznych. Przeanalizowali oni retrospektywnie 300 kolejnych chorych na MTC, u których zakres operacji zależał od wyniku ultrasonograficznej oceny przedziałów węzłów chłonnych szyi. Skorelowali stężenia markerów biologicznych sprzed operacji z zasięgiem nowotworu w badaniu histopatologicznym i stwierdzili, że wyjściowe stężenie kalcytoniny bez stymulacji lepiej odpowiada liczbie węzłów chłonnych z przerzutami niż stężenie CEA w surowicy lub stężenie kalcytoniny po stymulacji pentagastryną. Jeśli wyjściowe stężenie kalcytoniny wynosiło 20 pg/ml, przerzuty występowały w węzłach przedziału środkowego i przedziałów bocznych po stronie ogniska MTC, stężeniu rzędu 50 pg/ml towarzyszyły przerzuty w węzłach przedziału środkowego przeciwnej strony szyi, stężeniu 200 pg/ml przerzuty w przedziałach bocznych przeciwnej strony szyi, a stężeniu 500 pg/ml przerzuty w górnej części śródpiersia. Zdaniem autorów stwierdzenie stężenia kalcytoniny w surowicy przekraczającego 200 pg/ml jest wskazaniem do całkowitego usunięcia tarczycy wraz z węzłami chłonnymi po obu stronach szyi w celu zmniejszenia częstości ponownych interwencji chirurgicznych.<sup>26••</sup>

Zalecenia zaproponowane przez Machensa mają bardziej agresywne założenia od najnowszych wytycznych przedstawionych przez ATA. Panel ekspertów w dziedzinie MTC postępował zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach, uwzględniając brak danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych poświęconych MTC, co ogranicza możliwość formułowania ustalonych wspólnie jednoznacznych zaleceń dotyczących kluczowych zagadnień. Punkty 61-64 tych zaleceń odnoszą się do zakresu operacji u chorych na typowego MTC. Mówią o konieczności umiejętnego i dokładnego przeprowadzenia badania ultrasonograficznego szyi. Jeśli w badaniu tym nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych, a wyjściowe stężenie kalcytoniny w surowicy jest mniejsze niż 400 pg/ml, całkowite usunięcie tarczycy wraz z węzłami chłonnymi przedziału centralnego szyi może być wystarczające. Natomiast rozpoznanie przerzutów w węzłach chłonnych lub wyjściowe stęże-

nie kalcytoniny przekraczające 400 pg/ml nakazuje poszukiwanie przerzutów odległych.<sup>20</sup>

Przerzuty MTC najczęściej są umiejscowione w wątrobie, kościach i płucach. Poszukiwanie ich rozpoczyna się od wykonania tomografii komputerowej (TK) szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej. TK jest najczulszym badaniem służącym wykrywaniu przerzutów do płuc lub węzłów chłonnych śródpiersia.<sup>27</sup> Badanie MR ze wzmocnieniem kontrastowym jest czulsze w rozpoznawaniu przerzutów do wątroby, natomiast przerzuty do kości są najlepiej wizualizowane w osiowej projekcji MR oraz w scyntygrafii. W jednym z badań stwierdzono przewagę TK nad PET z użyciem 2-dezoksy-2-[18F]fluoro-D-glukozy (2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose, FDG) (FDG-PET) w rozpoznawaniu przerzutów do płuc, wątroby i kości. Natomiast badanie FDG-PET okazało się czulsze od TK w wykrywaniu przerzutów w szyi i śródpiersiu.<sup>20</sup> Jeśli nie ujawniono przerzutów odległych lub ich zaawansowanie jest minimalne, należy doszczętnie usunąć tarczycę wraz z węzłami chłonnymi przedziałów centralnego i bocznych.<sup>7••</sup> Machens i wsp.<sup>4</sup> stwierdzili, że skumulowane odsetki odpowiedzi biochemicznych u chorych na MTC bez przerzutów w węzłach chłonnych zmniejszają się do 50%, jeśli wyjściowe stężenie kalcytoniny w surowicy przekracza 300 pg/ml lub średnica ogniska pierwotnego przekracza 10 mm.

W kilku badaniach wykazano, że niezależnymi czynnikami przepowiadającymi czas przeżycia są wiek chorego, stopień zaawansowania nowotworu i zakres operacji. Chorzy starsi, u których rak jest bardziej zaawansowany oraz chorzy wymagający bardziej rozległego zabiegu, rokują gorzej.<sup>28,29</sup> Rozpoznanie przerzutów w ponad 10 węzłach chłonnych lub w więcej niż dwóch przedziałach węzłów chłonnych niemal wyklucza możliwość osiągnięcia pełnej remisji biochemicznej, czyli unormowania stężenia kalcytoniny w surowicy.<sup>30,31</sup> Niestety, w praktyce zajęcie węzłów chłonnych zdarza się często, a pojawianie się przerzutów w węzłach przedziałów bocznych jest skorelowane z występowaniem przerzutów w węzłach przedziału środkowego szyi. Moley i wsp.<sup>5•</sup> analizowali rozkład przerzutów w węzłach chłonnych u 73 chorych na MTC (sporadycznego lub dziedzicznego) palpacyjnie wyczuwalnego podczas badania tarczycy. Wykazano znamienne częste występowanie przerzutów w węzłach szyjnych po przeciwnej stronie w stosunku do wyczuwalnego ogniska pierwotnego. Stwierdzenie wyczuwalnej w badaniu przedmiotowym położonej jednostronnie masy guza wiązało się z występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych grup II, III i IV po przeciwnej stronie szyi u 47% chorych.<sup>5•</sup>

Niedawno analizowano rolę śródoperacyjnego oznaczenia stężenia kalcytoniny jako czynnika pozwalającego przewidzieć pozostawienie przetrwałych ognisk nowotworu po zabiegu. Faggiano i wsp.<sup>32</sup> ocenili 20 chorych na sporadycznego MTC, u których przed operacją usunięcia tarczycy i węzłów chłonnych środkowego prze-

działu szyi nie rozpoznano przerzutów w węzłach chłonnych ani narządach odległych. Stężenia kalcytoniny oceniano po 10 i 30 minutach od zakończenia operacji, a następnie po 3 miesiącach i pół roku. Obserwacja trwała średnio 22 miesiące. Stwierdzono, że zmniejszenie stężenia kalcytoniny o 50% po 10 minutach od operacji było wiarygodnym wskaźnikiem radykalności zabiegu. Natomiast brak spadku stężenia kalcytoniny o co najmniej połowę po 30 minutach wiązał się z ryzykiem występowania przetrwałych ognisk nowotworu. W takiej sytuacji autorzy sugerują rozszerzenie zakresu wycięcia węzłów chłonnych szyi.<sup>32</sup>

U chorych na MTC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami odległymi bywa wskazane wykonanie mniej rozległych resekcji, co pozwala na zachowanie mowy, niezaburzonego przelykania oraz czynności przytarczyc, a jednocześnie na kontrolę loko-regionalną nowotworu i zapobieganie dalszym powikłaniom w zakresie środkowego przedziału szyi.<sup>7••</sup> Chorzy w takim stopniu zaawansowania MTC powinni być kwalifikowani do udziału w badaniach klinicznych lub do leczenia paliatywnego, takiego jak ograniczone zabiegi operacyjne, napromienianie wiązkami zewnętrznymi (external beam radiation therapy, EBRT) lub embolizacja tętnicy wątrobowej.

#### OBSERWACJA PO ZABIEGU OPERACYJNYM

Po leczeniu chirurgicznym chorzy wymagają obserwacji mającej na celu rozpoznanie przetrwałych ognisk nowotworu lub jego nawrotu. Wskazaniami do diagnostyki w kierunku rozpoznania progresji są: ponowne zwiększenie stężenia kalcytoniny, nagłe podwojenie stężenia kalcytoniny lub CEA oraz pojawienie się zmian wyczuwalnych podczas badania przedmiotowego.<sup>25</sup> Ocenę łoży po usuniętej tarczycy należy rozpocząć od badania ultrasonograficznego szyi. Badanie materiału pobranego podczas biopsji cienkoigłowej aspiracyjnej z podejrzanego guzka może potwierdzić rozpoznanie. Wykrywaniu przerzutów odległych służą badania TK, MR i FDG-PET. Wielu chorych z utrzymującymi się po operacji zwiększonymi stężeniami kalcytoniny przez wiele lat nie ma żadnych dolegliwości i nie wykazuje radiologicznych ani klinicznych cech nawrotu nowotworu.<sup>33</sup>

Niedawne badania ujawniły, że istotnym czynnikiem rokowniczym sugerującym nawrót MTC oraz czynnikiem ryzyka zgonu z jego powodu jest czas podwojenia się stężenia CEA. Wartość przepowiadająca podwojenia stężenia CEA jest większa od wartości czasu podwojenia stężenia kalcytoniny, co w praktyce oznacza, że rzeczywista stratyfikacja ryzyka wymaga oceny obu markerów nowotworowych.<sup>34•</sup> Analizowano również przydatność prohormonu kalcytoniny, prokalcytoniny, jako markera MTC.<sup>35</sup> W badaniu przeprowadzonym z udziałem 835 chorych nie stwierdzono znamiennej różnicy w przydatności diagnostycznej między kalcytoniną a pro-

kalcytoniną. Wartość kalcytoniny ograniczają: dwufazowy okres półtrwania uzależniony od stężenia, podatność na szybki rozpad *in vitro* oraz występowanie różnych izoform. Natomiast prokalcytonina jest pozbawiona tych ograniczeń i może być przydatnym uzupełniającym markerem MTC.<sup>35</sup>

#### POSTĘPOWANIE Z PRZETRWAŁYM LUB NAWROTOWYM MTC

Wskazania do przeprowadzenia ponownej operacji pojawiają się u chorych z utrzymującym się po pierwotnym zabiegu zwiększonym stężeniem kalcytoniny, cechami przetrwałego nowotworu lub nawrotem uwidocznionymi w badaniach obrazowych, a także w przypadku zagrożenia uciskiem bądź naciekaniem tchawicy i sąsiadujących struktur. Reoperacja wykonana przez doświadczonego chirurga z powodu nowotworu zaawansowanego loko-regionalnie pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji biochemicznej u jednej trzeciej chorych.<sup>36</sup> Postępowanie takie jest jednak obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak uszkodzenie przewodu piersiowego i wyciek chłonki, niedoczynność przytarczyc oraz uszkodzenie nerwu krtańniowego wstecznego. Usunięcie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi jest prostsze po zastosowaniu dostępu bocznego. Po uwolnieniu mięśni podgnykowych i przesunięciu ich bocznie znad tętnicy szyjnej uwidacznia się przestrzeń między tętnicą szyjną a tchawicą, co pozwala dotrzeć do celu przez tkanki nieuszkodzone podczas wcześniejszej operacji.<sup>37</sup>

Nie zaleca się stosowania u chorych na MTC jodu promieniotwórczego. Korzystny wpływ EBRT budzi kontrowersję, ponieważ dotychczas opublikowano jedynie wyniki badań retrospektywnych, w których rolę tej metody oceniano w niewielkich grupach chorych. Dane te wskazują, że EBRT zastosowane po operacji może przynieść korzyść chorym z patomorfologicznymi cechami zwiększonego ryzyka, takimi jak podejrzenie obecności mikroskopowych ognisk przetrwałego nowotworu, rozległe zajęcie węzłów chłonnych lub naciekanie tkanek sąsiadujących z tarczycą.<sup>38</sup> Niedogodnością EBRT są działania niepożądane ze strony tkanek zdrowych, które mogą utrudniać kolejną operację i zwiększać związane z nim ryzyko powikłań.

Oceniano też nowe strategie leczenia chorych na MTC z przerzutami, w tym radioimmunoterapię oraz wykorzystanie szczepionek.<sup>39</sup> Lepsze zrozumienie molekularnej onkogenezy MTC pozwoliło na wyłonienie nowych molekularnych punktów uchwytu leczenia. Ostatnio skupiono się na lekach hamujących aktywność receptorów kinaz wewnątrzkomórkowych. Do badań klinicznych prowadzonych z udziałem chorych na MTC z przerzutami włączono też nowe leki ukierunkowane przeciw angiogenezie. Po stosowaniu pojedynczych leków obserwowano odpowiedź częściową u 30% chorych, a częściej występowała długotrwała stabilizacja nowotworu.



Najsukuteczniejszymi lekami o działaniu ukierunkowanym przeciw receptorom czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) są inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym dwufosforan motesanibu, wandetanib, sorafenib i sunitynib.<sup>40•</sup>

Podczas badania I fazy Kurzrock i wsp.<sup>41</sup> stosowali u chorych na MTC z przerzutami preparat XL184, doustny inhibitor MET, VEGFR2 i RET o działaniu antyangiogennym, antyproliferacyjnym i przeciwinwazyjnym. Aktywność hamująca C-MET, receptora spokrewnionego z czynnikiem wzrostu komórek wątrobowych, może wywierać dodatkowe działanie ukierunkowane przeciw rakowi tarczycy. Zwiększoną ekspresję tego receptora stwierdzono bowiem zarówno w raku brodawkowatym tarczycy, jak i w MTC. Wśród 85 uczestników badania po pół roku stwierdzono odpowiedź częściową u 29% chorych, a u 68% łącznie odpowiedź częściową lub stabilizację nowotworu. Trwa badanie III fazy porównujące XL184 z placebo.

Wells i wsp.<sup>42••</sup> przedstawili wyniki otwartego badania III fazy, w którym oceniali skuteczność wandetanibu, wybiórczego inhibitora RET, VEGFR i receptora naskórkowego czynnika wzrostu. Do udziału w nim włączono 30 chorych na nieresekcyjnego dziedzicznego MTC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami. Posługując się kryteriami RECIST (response evaluation criteria in solid tumors), po 24 tygodniach obserwacji u 20% chorych potwierdzono uzyskanie odpowiedzi częściowej, a u kolejnych 53% stabilizację nowotworu. Łączny odsetek częściowych odpowiedzi i stabilizacji wyniósł zatem 73%. Działania niepożądane wandetanibu były możliwe do zaakceptowania, a w porównaniu z pla-

cebo lek skutkował znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia bez progresji nowotworu.

#### PODSUMOWANIE

Dynamika przebiegu dziedzicznego MTC i wiek chorych w chwili rozpoznania różnią się w zależności od swoistych mutacji genetycznych. Te cechy powinny decydować o czasie wykonania operacji i jej rozległości. W przewidywaniu rzeczywistego zaawansowania nowotworu przydatne są wyjściowe oraz śródoperacyjne stężenia kalcytoniny. Wyjaśnienie roli radioterapii w leczeniu paliatywnym w przypadkach przetrwałego, nawrotowego lub miejscowo zaawansowanego MTC wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Obiecujące nowe metody leczenia systemowego chorych na raka z przerzutami, wykorzystujące leki o działaniu ukierunkowanym, w tym antyangiogenne, są przedmiotem wielu prowadzonych obecnie badań klinicznych.

#### OŚWIADCZENIE

Autorki nie zgłaszają żadnych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, January 2011, 23 (1): 22-27, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Hazard JB, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:152–161.
- 2 Dralle J, Machens A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:971–987.
- 3 Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88:1139–1148.
- 4 Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, et al. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2029–2034.
- 5 Moley J. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Comprehensive Cancer Network* 2010;8:549–556.
- Oceniono postępowanie u chorych na MTC z przerzutami do węzłów chłonnych, w tym optymalne leczenie operacyjne, opiekę po operacji oraz długotrwałą obserwację.

- 6 American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, 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;19:1167–1214.
- 7 American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565–612.
- Uaktualnione wytyczne postępowania ustalone na podstawie piśmiennictwa poświęconego MTC, medycyny opartej na dowodach oraz wiedzy i doświadczeniu ekspertów.
- 8 British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer; 2007. <http://www.british-thyroid-association.org/Guidelines/>. [Accessed July 2010]
- 9 Al-Rawi M, Wheeler MH. Medullary thyroid carcinoma: update and present management controversies. *Ann Roy Coll Surg Engl* 2006;88:433–438.
- 10 Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologic medical guidelines for clinical

practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Pract* 2006;12:63–102.

- 11 American Head and Neck Society. Guidelines for medullary thyroid carcinoma; 1995. <http://www.ahns.info/clinicalresources/guidelines.php>. [Accessed July 2010].
- 12 National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines for medullary thyroid carcinoma; 2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). [Accessed July 2010]
- 13 Panigrahi B, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: are practice patterns in the United States discordant from American Thyroid Association guidelines? *Ann Surg Oncol* 2010;17:1490–1498.
- Pierwsze badanie, w którym wykorzystano państwową bazę danych w celu ustalenia postępowania u chorych na MTC w Stanach Zjednoczonych. Określono różnice między codzienną praktyką kliniczną a wytycznymi ATA i przyczyny wskazujące na niezgodność postępowania z wytycznymi ATA.
- 14 Pitman MB, Oertel YC, Geisinger KR. Medullary thyroid carcinoma. In: Ali SZ, Cibas ES, editors. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. 1st ed. New York City: Springer Science/Business Media; 2010. pp. 117–128.

- 15 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; 93:682–687.
- 16 Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1517–1525.
- 17 Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008;13:539–547.
- 18 Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Internal Med* 2005;257:50–59.
- 19 Castellone MD, Santoro M. Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:363–374.
- 20 Roman S, Mehta P, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. *Curr Opin Oncol* 2008;21:5–10.
- 21 Zenaty D, Aigrain Y, Peuchmaur M, et al. Medullary thyroid carcinoma identified within the first year of life in children with hereditary multiple endocrine neoplasia type 2A (codon 634) and 2B. *Eur J Endocrinol* 2009;160:807–813.
- 22 Howe JR, Norton JA, Wells SJ. Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: results of long-term follow-up. *Surgery* 1993;114:1070–1077.
- 23 Hyer SL, Vini L, AHern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:686–690.
- 24 Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009;89:1193–1204.
- 25 Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008;158:239–246.
- 26 Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2655–2663.
- Wytyczne leczenia chirurgicznego oparte na stężeniach kalcytoniny w surowicy oznaczanych w warunkach podstawowych.
- 27 Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4185–4190.
- 28 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;33:493–497.
- 29 Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol* 1998;48:265–273.
- 30 Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2070–2075.
- 31 Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery* 2001;130:1044–1049.
- 32 Faggiano A, Milone F, Ramundo V, et al. A decrease of calcitonin serum concentrations of less than 50% at 30 min after thyroid surgery suggests incomplete C-cell tumor tissue removal. *J Clin Endocrinol Metab* 2010. [Epub ahead of print]
- 33 Boostrom SY, Grant CS, Thompson GB, et al. Need for a revised staging consensus in medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2009;144:663–669.
- 34 Meijer JAA, 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* 2010;72:534–542.
- Ocena czasu podwojenia stężenia dwóch głównych markerów nowotworowych dla MTC w odniesieniu do sugerowanych metod leczenia i właściwej stratyfikacji ryzyka.
- 35 Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Theobald JP, et al. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:861–868.
- 36 Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008;32:754–765.
- 37 Dackiw APB. The surgical management of medullary thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:365–374.
- 38 Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6:305–310.
- 39 Kraeber-Bodere F, Goldenberg DM, Chatal JF, Barbet J. Pretargeted radioimmunotherapy in the treatment of metastatic medullary thyroid cancer. *Curr Oncol* 2009;16:3–8.
- 40 Sherman SI. Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1493–1499.
- Przegląd ostatnich postępów nowoczesnego leczenia systemowego u chorych na raka tarczycy zaawansowanego lub z przerzutami, a także zakres zachęcających perspektyw.
- 41 Kurzrock R, Cohen EE, Sherman D, et al. Long-term results in a cohort of medullary thyroid cancer patients in a phase I study of SL184, an oral inhibitor of MET, VEGFR2, and RET. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15): abstract 5502.
- 42 Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767–772.
- Ocena skuteczności oraz tolerancji nowych metod leczenia o działaniu ukierunkowanym w otwartym badaniu II fazy z pojedynczym ramieniem w grupie chorych na nieresekcyjnego MTC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami.