

KALCITONIN NEGATIVNI MEDULARNI KARCINOM ŠTITASTE ŽLIJEZDE

Marijana C. Jandrić Kočić

Dom zdravlja, Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

CALCITONIN-NEGATIVE MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Marijana C. Jandric Kocic

Health Center, Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK

Medularni karcinom štitaste žlijezde (engl. Medullary thyroid cancer, MTC) jeste neuroendokrini neoplazma koja nastaje iz parafolikularnih C ćelija. U skriningu, diferencijalnoj dijagnozi, procjeni odgovora na liječenje i praćenju MTC primjenjuju se bazalni i stimulirani kalcitonin. Kalcitonin negativan MTC (MTC sa urednim vrijednostima bazalnog i stimuliranog kalcitonina) izuzetno je rijedak (49 slučajeva opisanih u literaturi). Postavljanje dijagnoze kalcitonin negativnog MTC nije jednostavno i nerijetko kasni. Prikazana je pacijentkinja s čvorom u štitastoj žlijezdi i diskretno povišenim vrijednostima kalcitonina. Test stimulacije kalcijum glukonom i karcinoembrionalni antigen bili su uredni te je isključeno postojanje MTC. Nakon godinu dana pacijentkinja uočava bolove u donjem dijelu kičmenog stuba. Upućuje se na rehabilitacioni tretman koji ne daje signifikantne rezultate. Laboratorijska obrada utvrđuje povišene vrijednosti paratiroidnog hormona, scintigrafija uvećanu hiperaktivnu donju lijevu paratiroidnu žlijezdu te je urađena tiroidektomija i donja lijeva paratiroidnektomija sa limfadenektomijom. Patohistološkim pregledom nalazi se MTC pT1aNxMx. Imunohistochemijska analiza bila je negativna na kalcitonin i tireoglobulin, pozitivna na hromogranin A i tiroidni transkripcioni faktor 1. Potrebna su dalja klinička istraživanja da bi se obezbijedili dijagnostički alati za ranu dijagnozu kalcitonin negativnog MTC. Do tada, neophodno je imati u vidu postojanje kalcitonin negativnog MTC koji se ne može identifikovati bazalnim i stimuliranim kalcitoninom i karcinoembrionalnim antigenom.

Ključne riječi: kalcitonin; štitasta žlijezda; medularni karcinom.

UVOD

Medularni karcinom štitaste žlijezde (engl. Medullary thyroid cancer, MTC) jeste neuroendokrini karcinom koji nastaje iz parafolikularnih C ćelija koje luče kalcitonin (engl. Calcitonin, CTN) (1, 2). Iako rijedak karcinom, koji čini 1–5% karcinoma štitaste žlijezde, uzrokuje 8–13% smrti povezanih s karcinomima štitaste žlijezde (2).

MTC je predominantno sporadičan (75–80%) (3–5). Rijetko je uzrokovan mutacijom RET (od engl. Rearranged during transfection, RET) protoonkogenom koja se nasljeđuje autozomno dominantno kao dio sindroma multiple endokrine neoplazije (engl. Multiple endocrine neoplasia, MEN) ponajprije MEN IIA i MEN IIB ili porodičnog medularnog karcinoma štitaste žlijezde (engl. Familial medullary thyroid cancer, FMTC) (3–6).

ABSTRACT

Medullary thyroid cancer (MTC) is a neuroendocrine neoplasm that arises from parafollicular C cells. Basal and stimulated calcitonin are used in screening, differential diagnosis, as well as assessment of response to treatment and monitoring of MTC. Calcitonin-negative MTC (MTC with normal values of basal and stimulated calcitonin) is extremely rare (49 cases described in the literature). The diagnosis of calcitonin-negative MTC is not easy and is often delayed. A patient with a nodule in the thyroid gland and discrete elevated calcitonin values is shown. Calcium gluconate stimulation and carcinoembryonic antigen tests were normal, and the existence of MTC was ruled out. After a year, the patient noticed pain in the lower part of the spinal column. He was referred to rehabilitation treatment, which did not give significant results. Laboratory work-up determined elevated values of parathyroid hormone, scintigraphy showed an enlarged hyperactive lower left parathyroid gland, and thyroidectomy and lower left parathyroidectomy with lymphadenectomy were performed. Pathohistological examination revealed MTC pT1aNxMx. Immunohistochemical analysis was negative for calcitonin and thyroglobulin, while it was positive for chromogranin A and thyroid transcription factor 1 (Thyroid transcription factor-1). Further clinical research is needed to provide diagnostic tools for early diagnosis of calcitonin-negative MTC. Until then, it is necessary to keep in mind the existence of calcitonin-negative MTC that cannot be identified by basal and stimulated calcitonin and carcinoembryonic antigen.

Key words: calcitonin; thyroid gland; carcinoma, medullary.

Sporadični MTC ima vrhunac incidencije u petoj ili šestoj deceniji života (3). Manifestuje se kao solitarni čvor u gornje dvije trećine štitaste žlijezde (5). Prilikom postavljanja dijagnoze metastatske promjene u regionalnim limfnim čvorovima prisutne su kod 50% oboljelih, udaljene metastaze (jetra, kosti, pluća, mozak) kod 15% (3, 5). Nasljedni oblici se sreću u mlađoj životnoj dobi (vrhunac incidencije u drugoj ili trećoj deceniji života) (3, 5). Multicentrični su i bilateralni, varijabilne veličine (tumor manji od 1 cm ili tumor koji zauzima cijelu štitastu žlijezdu i širi se na okolna meka tkiva) (3, 5). Imaju agresivan klinički tok, koji ovisi i o komorbiditetu (5).

Pravovremena dijagnoza MTC predstavlja najvažniji preduslov uspješnog liječenja (6). U sporadičnom MTC

dijagnoza se temelji na rutinskom određivanju CTN u krvi, u nasljednim oblicima na RET genetskom testiranju (6). Imajući u vidu ograničenu specifičnost CTN nerijetko je potreban i test stimulacije pentagastrinom i kalcijum glukonatom (stimulisani CTN) (6, 7). MTC može biti praćen referentnim vrijednostima bazalnog i stimulanog kalcitonina (1). U literaturi su opisani rijetki slučajevi kalcitonin negativnog MTC (engl. Calcitonin negative medullary thyroid carcinoma, CNMTC) (1). Njegova incidencija, kliničke i patološke karakteristike, liječenje i prognoza nisu u potpunosti jasni (1).

PRIKAZ SLUČAJA

Prilikom sistematskog pregleda kod pacijentkinje starosti 53 godine u donjoj polovini desnog režnja štitaste žlijezde ustanovljeno je prisustvo hipoehogenog čvora dijametra 5 x 3 mm. Lijevo režanj štitaste žlijezde bio je pseudonodozno izmjenjen. Pacijentkinja nije imala tegobe. Koristi lijekove za snižavanje povišenih vrijednosti masnoća u krvi. Negira bolesti od značaja za hereditet. Nakon laboratorijske obrade utvrđuju se blago povišene vrijednosti kalcitonina (6,6 pg/mL, referentne vrijednosti < 4,8 pg/mL) i snižene vrijednosti slobodnog tiroksina (9,87 pmol/L, referentne vrijednosti 12,00–22,00 pmol/L). Vrijednosti tireostimulirajućeg hormona, slobodnog tiroksina i slobodnog trijoditironina bile su u referentnom rasponu. Pacijentkinja se upućuje specijalisti nuklearne medicine koji indikuje test stimulacije kalcijumom i određivanje vrijednosti karcinoembrionalnog antigena. Test stimulacije kalcijumom nije ukazivao na prisustvo MTC, vrijednosti karcinoembrionalnog antigena bile su uredne. Savjetovani su redovni kontrolni pregledi specijaliste nuklearne medicine.

Nakon godinu dana pacijentkinja se javlja na pregled zbog bolova u donjem dijelu kičmenog stuba. Rendgenskim snimanjem utvrđuju se degenerativne promjene intervertebralnih diskova L4-L5 i L5-S1. Upućuje se na rehabilitacioni treman, koji ne daje signifikantne rezultate. Pacijentkinji je urađena laboratorijska obrada i pronađene su povišene vrijednosti paratiroidnog hormona (489 pg/mL, referentne vrijednosti 15–65 pg/mL) i kalcijuma (3,2, referentne vrijednosti 2,2–2,5 mmol/L). Ranim i kasnim planarnim scintigramima sa Tc-99m-MIBI i SPECT/CT glave, vrata i grudnog koša uočava se uvećana, hiperaktivna donja lijeva paratiroidna žlijezda. Specijalista nuklearne medicine indikuje tiroidektomiju i donju lijevu paratiroidektomiju s limfadenektomijom. Odstranjena je tiroidna žlijezda i donja lijeva paratiroidna žlijezda. *Ex tempore* patohistološka analiza donje lijeve paratiroidne žlijezde i pripadajućih limfnih čvorova ukazuje na hiperplastične promjene paratiroidne žlijezde bez promjena u pripadajućim limfnim čvorovima. Patohistološki pregled uzoraka tkiva štitaste žlijezde

utvrdio je medularni karcinom pT1aNxMx. Imunohistohemijska analiza bila je negativna na CTN i tireoglobulin negativna, pozitivna na hromogranin A (engl. Chromogranin A, CgA) i tiroidni transkripcioni faktor 1 (engl. Thyroid transcription factor-1, TTF-1). Ispitivanje na MEN II do sada nije urađeno.

DISKUSIJA

CNMTC je rijedak i agresivan karcinom štitnjače (1). Do danas je u literaturi opisano samo 49 slučajeva (1). Najveći broj CNMTC opisan je u prikazima slučajeva (8). Stoga, njegova incidencija nije poznata (8). U istraživanju autora iz Njemačke ustanovljena je incidencija 0,83% (7 CNMTC od ukupno 839 sporadičnih MTC) (9). U pojedinačnim istraživanjima autora iz Kine utvrđene su incidencije 7,8% (24 CNMTC od 312 osoba sa MTC) i 12,0% (19 CNMTC od 158 ukupno MTC) (8-10). Široki raspon incidencije može se objasniti različitim metodama identifikacije (8). Patofiziologija CTN negativnog MTC još nije jasna (1). Eminentni autori ponudili su nekoliko potencijalnih obrazloženja (1).

Prema jednim, nisku vrijednost CTN uzrokuje interferencija kalcitonininskog testa ili „efekat kuke“ (engl. Hook effect) (1). Naime, vrijednosti serumskog kalcitonina određuju se imunohemiluminescentnim testom (engl. Immunochemiluminescent assay, ICMA) ili imunoradiometrijskim testom (engl. Immunoradiometry assay, IRMA) (1). Riječ je o imunometrijskim analizama u kojima antitijela za hvatanje, antigeni koji se mjere (epitopi CTN) i signalna antitijela formiraju „sendvič“, ostavljajući iza sebe višak nezvanih signalnih antitijela (7). Idealno, neophodna su dva koraka: stavljanje seruma u epruvetu s fiksiranim antitijelima za hvatanje i dodavanja otopine sa signalnim antitijelima (11). Nakon odbacivanja tečne faze ostaju „sendviči“ u kojima je koncentracija signalnih antitijela proporcionalna koncentraciji antigena (11). Ukoliko se analiza izvodi u jednom koraku, u prisustvu ekstremno visoke koncentracije antigena, antitijela za hvatanje i signalna antitijela zasićena su antigenom, čime se sprječava stvaranje „sendviča“ (11). Kada se tečna faza odbaci, većina antigena se gubi sa signalnim antitijelima te je izmjerena koncentracija antigena lažno niska (11). U prevenciji interferencije kalcitonininskog testa grupa autora iz Brazila savjetuje razrjeđenje seruma oboljelih (1 : 10 i 1 : 100) (12).

Prema drugima, usljed dediferencijacije ili preneoplastične modifikacije parafolikularne C ćelije MTC gube sposobnost proizvodnje ili izlučivanja CTN (1). U prilog tome govori progresija MTC kod osoba sa stabilnim ili opadajućim vrijednostima kalcitonina u krvi (13). Smjernice Američkog udruženja za štitastu žlijezdu (engl. American Thyroid Association, ATA) sugerišu da

nediferencirani i vrlo agresivni podtipovi MTC ne proizvode CTN (1).

Postoji mišljenje da tumorski izmjenjene parafolikularne C ćelije mogu proizvoditi aberantni CTN1 (13). Nadalje, u nemogućnosti proizvodnje „zrelog“ CTN pojedini tumori proizvode veću količinu prekursorskih peptida i aberantnih oblika CTN (13). CTN se proizvodi kao dio većeg prekursorškog peptida preprokalcitonina (engl. Preprocalcitonine, PrePCTN) (14, 15). Proteolitičkim cijepanjem PreCTN nastaje prokalcitonin (engl. Procalcitonine, PCTN), odnosno prekursor kalcitonina, aminoprokalcitonin i kalcitonin karboksiterminalni peptid 1 (engl. Carboxyl terminal peptide, CCP-1) (14). Imunoradiometrijski testovi koriste monoklonska antitijela specifična za „zreli“ kalcitonin koja nisu u mogućnosti da identifikuju aberantni CTN i prekursorske peptide (1). Pojedinačna istraživanja ukazuju na to da MTC može voditi porijeklo iz ektopičnog tkiva timusa (1, 16). Morfološki, parafolikularne C ćelije MTC pokazuju histološke obrasce utvrđene u karcinoidnom tumoru timusa (1, 16).

Neophodno je napomenuti širok raspon referentnih vrijednosti CTN (nepostojanje fiksnog praga bazalnog i stimulisanog CTN u identifikovanju ili isključivanju MTC), kao i nestabilnost CTN na sobnoj temperaturi (brzo se razgrađuju od strane proteaza) (2, 8).

CNMTC je predominantno sporadičan (najveći broj oboljelih osoba ima uredan RET test) (9). Kod prikazane pacijentkinje ispitivanje na MEN II do sada nije urađeno. Prosječni uzrast oboljelih osoba iznosi oko 52 godine (uzrast od 16 godina do 82 godine) (1). Klinička prezentacija, ukoliko je prisutna, predominantno podrazumjeva prisustvo palpabilne mase (1). U pojedinačnim slučajevima ustanovljeni su incidentalomi na ultrazvučnom pregledu, bolovi u vratu, otežano disanje, uvećani limfni čvorovi vrata, gubitak tjelesne težine, disfonija, paraliza ipsilateralne glasnice, disfagija i proljev (1). Prosječna veličina NCMTTC iznosi 63 mm (10–80 mm) (1). Metastatske promjene u regionalnim limfnim čvorovima ima oko 17% oboljelih, udaljene metastatske promjene (udaljeni limfni čvorovi, pluća i mozak) 12% (1).

U dijagnozi CNMTC značajni su ultrazvuk i kompjuterizovana tomografija (2). CNMTC se obično predstavlja kao neinkapsulirana, invazivna, slabo defirentovana masa u gornjem ili srednjem dijelu štitaste žlijezde (2). Osim toga, primjenjuje se citološki pregled i imunohistokemijsko bojenje uzorka aspiracione biopsije tankom iglom (engl. Fine-needle aspiration biopsy, FNAB) na kalcitonin, karcinoembrionalni antigen (engl. Carcinoembryonic antigen, CEA), kromogranin A (engl. Cromogranin A, CgA), neuron specifičnu enolazu (engl. Neuron-specific enolase, NSE) i sinaptofizin (1).

Diferencijalna dijagnoza podrazumjeva anaplastični karcinom, folikularni karcinom, papilarni karcinom, inzularni karcinom, miješani karcinom, limfom, hijalinizirajući trabekularni adenom i primarni paragangliom (5).

Inicijalno liječenje CNMTC podrazumjeva totalnu tireoidektomiju i odgovarajuću disekciju limfnih čvorova (1, 13). Prognoza je varijabilna, od dugoročnog preživljavanja do brze progresije (slabo diferentovane neoplazme sa visokom ekspresijom Ki67 i RET mutacijom) (1).

U nedostatku pouzdanih tumorskih markera u postoperativnom praćenju oboljelih koriste se slikovne metode, uključujući ultrazvuk i kompjuterizovanu tomografiju vrata, kao i magnetnu rezonancu abdomena i grudnog koša (1). Pojedini autori preporučuju i određivanje CTN i CEA (imajući u vidu porast vrijednosti istih u određenim slučajevima rekurentnog CNMTC) (2). Fluor 18-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija nije široko prihvaćena zbog ograničene dostupnosti, varijabilne osjetljivosti (50–85%) (1). U praćenju osoba sa CNMTN predlažu se i PCTN i peptid povezan s genom kalcitonina (engl. Calcitonin gene-related peptide, CGRP) (1).

ZAKLJUČAK

CNMTCN je izuzetno rijedak. U nedostatku odgovarajućih prediktora bolesti postavljanje dijagnoze nije jednostavno i nerijetko kasni. Prikazana je pacijentkinja sa čvorom u štitastoj žlijezdi i diskretno povišenim vrijednostima CTN, kojoj je postojanje MTC isključeno pomoću stimulisanog CTN i CEA. Nakon godinu dana, usljed povišenih vrijednosti paratiroidnog hormona i uvećane hiperaktivne donje lijeve paratiroidne žlijezde, urađena je tiroidektomija i donja lijeva paratiroidnektomija s limfadenektomijom i utvrđen je MTC pT1aNxMx. Potrebna su dalja klinička istraživanja da bi se obezbjedili dijagnostički alati za ranu dijagnozu kalcitonin negativnog MTC. Do tada, neophodno je imati u vidu postojanje CNMTC koji se ne može identifikovati bazalnim i stimulisanim CTN i CEA.

LITERATURA

1. Gambardella C, Offi C, Patrone R, et al. Calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? BMC Endocr Disord 2019; 19(Suppl 1): 45.
2. Jingzhu Z, Xiangqian Z, Ming G, Yi P, Jiadong C, Xinwei Y, Guangwei X. Clinical challenges with calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: three case reports and a review of the literature. Ann R Coll Surg Engl 2022; 104: 221–30.

3. Master SR, Burns B. Medullary Thyroid Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459354).
4. Salh AM, Ahmed SF, Oma SS, et al. Medullary thyroid carcinoma with normal serum calcitonin and carcinoembryonic levels; a case with review of literature. *IJS Open* 2022; 39: 100443.
5. Kojić-Katović S, Vasilj A. Preoperacijska dijagnostika medularnog karcinoma štitnjače s osvrtom na citomorfološke značajke i diferencijalnu dijagnozu primarnih i sekundarnih tumora štitnjače. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 383.
6. Fugazzola L. Stimulated calcitonin cut-offs by different tests. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 49–56.
7. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 699–706.
8. Yue W, Zhang Y. Oncologic outcomes of calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma. *Front. Endocrinol* 2022; 13: 1025629.
9. Zhou Q, Yue S, Cheng Y, Jin J, Xu H. Clinical and pathological analysis of 19 cases of medullary thyroid carcinoma without an increase in calcitonin. *Exp Toxicol Pathol* 2017; 69: 575–9.
10. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013; 23: 294–300.
11. Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. "Hook effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 361–4.
12. Dora JM, Canalli MH, Capp C, Puñales MK, Vieira JG, Maia AL. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid* 2008; 18: 895–9.
13. Brutsaert EF, Gersten AJ, Tassler AB, Surks MI. Medullary thyroid cancer with undetectable serum calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 337–41.
14. Redding AH, Levine SN, Fowler MR. Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid* 2000; 10: 919–22.
15. Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Calcitonin: current concepts and differential diagnosis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022; 13: 20420188221099344.
16. Gonzales-Laguado E, Guerra-Miller H, García-Ruiz L, Luna-Abanto J. Intrathyroidal thymic carcinoma misdiagnosed as a medullary thyroid carcinoma. *Cir Cir* 2020; 88(Suppl 1): 35–8.