

## Ministerul Sănătății

### Ghid din 18/10/2010

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 799bis din 30/11/2010

**Intrare în vigoare: 30/11/2010**

pentru diagnosticul și tratamentul cancerului tiroidian medular

#### Introducere

Cancerul medular reprezintă 5-10% dintre cancerele tiroidiene. Evoluția acestora poate oscila între forme lente care evoluează mulți ani până la forme agresive cu mortalitate mare.

80% dintre cancerele medulare sunt sporadice, iar 20% se datorează unei unități gene-like a protooncogenei ret.

Formule ereditare pot fi izolate sau parte a neoplaziilor endocrine multiple NEM tip 2 A sau 2 B.

CMT este o neoplazie a celulelor "C" secretante de calcitonină originare din creasta neurală.

Definiția 1: prezența CMT Feo și HPTH asociate mutației gene-like pt ret. Pentru cei cu o singură manifestare se impune identificarea bolii la alți membri ai familiei. Mutație 609, 611, 618, 620, 634.

Definiția 2: CMT familial: varianta a MEN 2 A în care MTC este singura manifestare (se va demonstra absența Feo, HPTH în 2 sau mai multe generații) sau prezența mutației ret pentru FMTC în familie. Mutații 609, 611, 618, 620, 768, 804.

Definiția 3: MEN 2 b: CMT habitus marfanoid, ganglionarea malignă a buzelor și intestinului, are mutația ret. MEN 2 b este cea mai agresivă formă de MEN concretizată prin apariția bolii la vârste tinere. 50% au mutații "de novo". Vârsta medie de apariție a CMT este 10 ani. Cea mai frecventă mutație 918 (scan 16) 95%, rar mutație 883.

#### Diagnostic

Afecțiunea sporadică apare în decadele 5-6 ale vieții sub forma unui nodul tiroidian solitar în formele sporadice, uneori multiplu în formele ereditare.

Localizare lor este frecvent posterioară generând fenomene de compresiune - disfonie, disfagie, dispnee. adenopatiile sunt prezente la 35-50%.

Calcitonina produsă de tumoră poate produce flush-uri și pierdere în greutate.

Membrii familiei subiecților cu mutație ret au șanse de 50% de a dezvolta neoplazia. Dacă poartă mutația șansa de 100% de a dezvolta boala în cursul vieții.

Boala ereditară tinde să apară la vârste mai tinere, are caracter multifocal și cu localizare bilaterală. Evaluarea ultrasonografică a tiroidei pune în evidență nodulul și prezența adenopatiilor.

Diagnosticul se stabilește frecvent prin FNB, care aduce amiloid stromal și absența celulelor foliculare.

Este utilă determinarea calcitoninei în lichidul de spălare a acului de puncție sau practicarea tehnicilor de imunohistochimie pe celulele din purtat.

Histologic MTC este format din cuiburi de celule uniforme și depozite de amiloid în stromă.

Hiperplazia celulelor "C" se definește prin mai mult de 6 celule C pe folioul sau mai mult de 50 celule C pe câmpul microscopic.

Determinarea calcitoninei este utilă. În majoritatea cazurilor depășește 100 pg/ml și se corelează cu volumul tumoral.

La o calcitonină peste 40-50 pg/ml se poate aștepta prezența metastazelor ganglionare.

Metastazele la distanță sunt asociate cu creștere a calcitoninei de peste 150 pg/ml, frecvent peste 1000 pg/ml.

Antigenul carcino-embriionar este un marker important pozitiv în peste 50% dintre subiecți.

#### CMT familial

20% din cazuri sunt ereditare.

În MEN 2 A CMT este în 95% din cazuri multifocal și bilateral. Apariția bolii este la adultul tânăr.

Feocromocitomul apare în 50% din cazuri. Este multifocal și asociat cu hiperplazia medulare.

Diagnosticul de feocromocitom se stabilește prin determinarea:

- metanefrinelor plasmatic
- metanefrinelor urinare
- catecolaminelor urinare.

Când feocromocitomul este identificat se apreciază înaintea CMT.

HPTH apare în 20-35% din cazuri și poate fi pus în evidență prin determinarea calciului și PTH.

HPTH poate fi determinat de hiperplazii care afectează predominant o suprarenală fiind tratat chirurgical ca un adenom PTH.

Alte asociații cu MEN 2 A:

- lichen amigloidosis
- boala Hirschprung
- mortalitatea în MEN 2 A este dată de CMT.

#### MEN 2 B

CMT diez 100% se dezvoltă în copilărie și este extrem de agresiv și rar sunt curabili.

Feocromocitom - 50%.

Ganglionaromatoza difuză a buzelor, limbii, pleoapelor și tract intestinal.

CMT familial se dezvoltă ca unică entitate. Definiție strictă: nu trebuie să existe feocromocitom și/sau HPTH în > 10 purtători și alți membri ai familiei. Trebuie să fie afectați după 50 de ani.

Testarea genetică

Ret cr 10q11.2 și codifică un receptor trazinkinaza transmembranar. O singură unitate poate determina transformarea malignă (pentru co ret este o proteinogenă).

Mutația apare la > 80% dintre pacienți.

Înainte de testarea genetică pacientul trebuie să beneficieze de sfat genetic și detalii asupra riscului și beneficiilor testării.

Dacă mutația ret este identificată se trece la sfatul genetic privind ceilalți membri ai familiei.

Mutațiile sunt clasificate în trei nivele funcție de agresivitatea CMT care rezultă.

Clasificarea TNM pentru CMT

T0 - Fără evidența tumorii primare

T1 - F <= 2 cm limitată la glanda tiroidă T1a <= 1 cm, T1b 1-2 cm

T2 - T > 2 cm <= 4 cm la dimensiunile cele mai mari limitată la tiroidă

T3 - T > 4 cm diametrul cel mai mare sau orice altă tumoră cu invazie minimă

În țesutul peritiroidian (ret în țesutul peritiroidian sau nivelul sterno-tiroidian)

T4a - tumoră de orice dimensiuni care se extinde în afara tiroidei și încadrează laringele, traheea, esofagul sau recurentul

T4b - tumoră care invadează fâșia prevertebrală și/sau vasele mediastinale

Ganglioni (N)

Ganglionii regionali sunt în compartimentul central, latero-cervical sau în mediastinul superior

Nx - ganglionii originali nu pot fi verificați

N0 - fără metastaze ganglionare

N1 - metastaze în ganglionii regionali

N1a - metastaze la nivelul VI (pretraheale, paratraheale, prelaringeal, ganglioni Delfieni)

N1b - metastaze uni sau bilaterale sau centro-laterale cervicale în mediastinul superior.

Metastaze la distanță (M)

Mx - nu pot fi verificate

M0 - fără metastaze la distanță

M1 - metastaze la distanță

Stadializare

Stadiul I - T1N0M0

Stadiul II - T2N0M0

Stadiul III - T3N0M0, T1N1qM0, T2N1AM0, T3N1Qm0

Stadiul IV a - T4a, N0, M0, T4aN1a, M0, T1N1bM0, T2N1bM0, T3N1bM0

Stadiul IV b - T4b orice N, M0

Stadiul IV c - orice T, orice N, M1

Riscul de agresivitate a mutațiilor ret

Mutații ale ret asociate cu CMT care determină fenotipul mai mult sau mai puțin agresiv al tumorii

ATA (American Thyroid Association)

ATA Nivel D (cel mai agresiv) coduri 883, 918, apariția: vârsta tânără, agresivitate înaltă, metastaze precoce, mortalitate crescută

ATA Nivel C - coduri 634, CMT agresiv

ATA Nivel B - coduri 609, 611, 618, 620, 630

ATA Nivel A - coduri 768, 790, 791, 804, 891.

Detectarea și tratamentul CMT în MEN 2 și CMT familial înainte de stadiul clinic manifest

Rolul testării genetice pentru ret

Diagnosticul diferențial între CMT sporadic și cel ereditar

Recomandări:

Cazuri în care se practică testarea genetică ret:

- pacienți cu hiperplazii celulare MTC, MEN 2
- ganglionaromatoza intestinală
- toți cei cu istoric familial de MEN 2 sau FMTC și la risc pentru ereditate autosomal dominantă
- pacienții cu lichen planus amiloidosis și prurit în zona superioară centrală a spatelui
- când mutația ret a fost identificată într-o familie se va afla posibilitatea testării mutației ret pentru toate rudele de gradul 1 și aceasta trebuie efectuată înainte de vârsta recomandată pentru tiroidectomie profilactică ori de câte ori este posibil.

Pentru testarea genetică este necesară dotarea cu reactivi și personal specializat a cel puțin unui centru național la care să se poată adresa toate cazurile de CMT pentru testare, terapia putând fi efectuată în orice centru care dispune de o echipă complexă: endocrinolog - chirurg cu experiență în domeniu

Chirurgia profilactică

Elimină organul potențial afectat înainte ca boala să fie evidentă.

Recomandări:

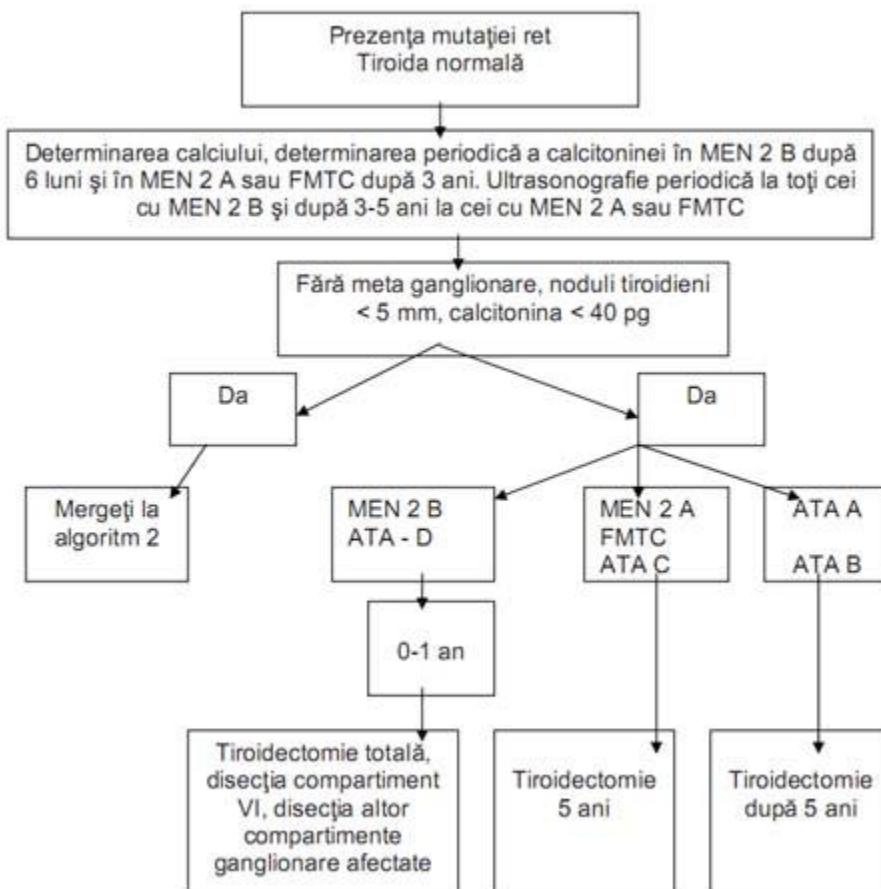
Cazuri în care se practică și momentul în care se practică tiroidectomia profilactică.

- copiii cu mutații de nivel D tiroidectomie cât mai repede posibil, în primul an de viață
- copiii purtători ai mutației ATA nivel C se va practica tiroidectomie profilactică până la 5 ani
- pentru copiii purtători ai mutațiilor ATA nivel A și B tiroidectomia se va efectua după 5 ani, bazat pe nivelul bazal și stimulat al calcitoninei, ultrasonografie anuală negativă, istoric familial de forme mai puțin agresive și în funcție de preferințele familiei. Se poate recomanda tiroidectomia profilactică pentru ATA nivel B de 5 ani
- înainte de efectuarea tiroidectomiei profilactice se va efectua determinarea calcitoninei bazale, stimulate și ultrasonografie cervicală

- dacă tiroidectomia profilactică este întârziată peste 5 ani se practică anual determinarea calcitoninei bazale și stimulate și ultrasonografie cervicală
- la copii peste 6 luni orice leziune tiroidiană > 5 mm, adenopatie sau calcitonină > 40 pg/ml sugerează posibilitatea unei afectări extinse și impune evaluare extensivă
- tiroidectomia profilactică impune o echipă experimentată și maximă atenție la prezervarea paratiroidelor.
- Testările genetice se vor efectua cu strictă păstrare a confidențialității și caracterului privat al informației.
- la purtătorii mutației ret aflați la vârsta fertilă se va efectua consiliere genetică asupra diagnosticului prenatal sau înainte de implantare
- În familiile în care există cazuri clinice pentru MEN 2 A, 2 B sau FMTC chiar dacă analiza genetică repetată a ret este negativă se va efectua screening la 1-3 ani, periodic pentru MTC (calcitonina), feo (metanefrine plasmatic, urinare) și HPTH (calciu seric).
- Screeningul pentru feocromocitom
- Recomandări:
- Testarea biochimică pentru feocromocitom (catecolamine plasmatic, metanefrine plasmatic și urinare) se va practica în următoarele situații:
- când există semne ale excesului de catecolamine sau masă suprarenală detectabilă
- testarea se va face anual de la 8 ani la cei cu MEN 2 B (coduri 630, 634) și de la 20 ani la cei cu MEN 2 A
- testarea se va efectua înainte de o sarcină planificată sau cât mai repede posibil pentru o sarcină apărută neplanificat.
- Screeningul pentru hiperparatiroidism
- Recomandări:
- Screeningul pentru HPTH prin determinarea calciului total și ionizat ( $\pm$  PTH) se va face de la 8 ani la purtătorii unității ret la coduri 630, 634 și după 20 de ani la cei cu MEN 2 A.
- Tratamentul HPTH în MEN 2
- Se recomandă rezecția tuturor paratiroidelor și implantarea uneia în zona sternocleidomastoidianului sau a antebrațului.
- Diagnosticul și tratamentul CMT clinic manifest
- Recomandări:
- Detectarea se efectuează prin:
- ultrasonografie
- puncție cu ac subțire
- determinarea calcitoninei și CEA
- determinarea calcitoninei în lichidul de spălare a acului după puncție
- imunohistochimie pentru calcitonină pe frotiurile de puncție
- Determinarea de rutină a calcitoninei la toți subiecții cu noduli tiroidieni poate detecta CMT în 0,40% (1/200-1/300)
- nivelul bazal al calcitoninei > 20-100 pg/ml și stimulat. 100-500 pg/ml identifică subiecții cu MTC
- Alte investigații preoperatorii la subiecți cu suspiciune biologică sau citologică de MTC
- Recomandări:
- evaluarea preoperatorie la subiecți cu MTC include:
- screening pentru feocromocitom
- calcitonina bazală și stimulat
- CEA
- calciu total, ionizat
- testarea pentru ret
- la subiecți cu suspiciunea de feocromocitom (pe baza determinărilor plasmatic și urinare se va practica CT/RMN suprarenal)
- feocromocitomul se va rezeca înainte de intervenția pentru CMT.
- Tratament (vezi algoritmurile 1,2,3,4.)
- Tratamentul CMT diagnosticat
- Tratament minim - tiroidectomie totală și disecția ganglionilor din compartimentul central al gâtului.
- Dacă tumora > 1 cm se practică disecția lanțului ganglionar ipsilat.
- Disecția bilaterală: tumori bilaterale și adenopatii extensive de partea afectată.
- 90% din cei cu tumori palpabile au metastaze ggl în compartimentul central al gâtului.
- Disecția presupune ridicarea țesuturilor ganglionilor și țesutul celular din compartimentul VI care se întinde de la stern la hioid.
- Limfadenectomia sect. VI impune disecția completă a laringelui pe toată lungimea și disecția paratiroidei.
- Disecția laterală a gâtului trebuie să țină cont de faptul că metastazele ggl ipsilaterale sunt prezente în 14-80% și cele contralaterale în 19-49%.
- La tumori peste 1 cm se recomandă de rutină disecția bilaterală a gâtului.
- Supravegherea postoperatorie
- 2-3 luni: calcitonina, CEA
- Calcitonina nedetectabilă - determinare anuală.
- Când crește calcitonina US poate detecta metastazele ganglionare.
- Prognostic: 75-85% 10 ani
- Nu au meta - 95,6%
- Cu meta originale - 75,5%
- Meta la distanță - 13%.
- Boala recurentă/persistentă.
- Calcitonina crescută - recurentă sau metastaze. Se ia în considerație riscul reintervenției.

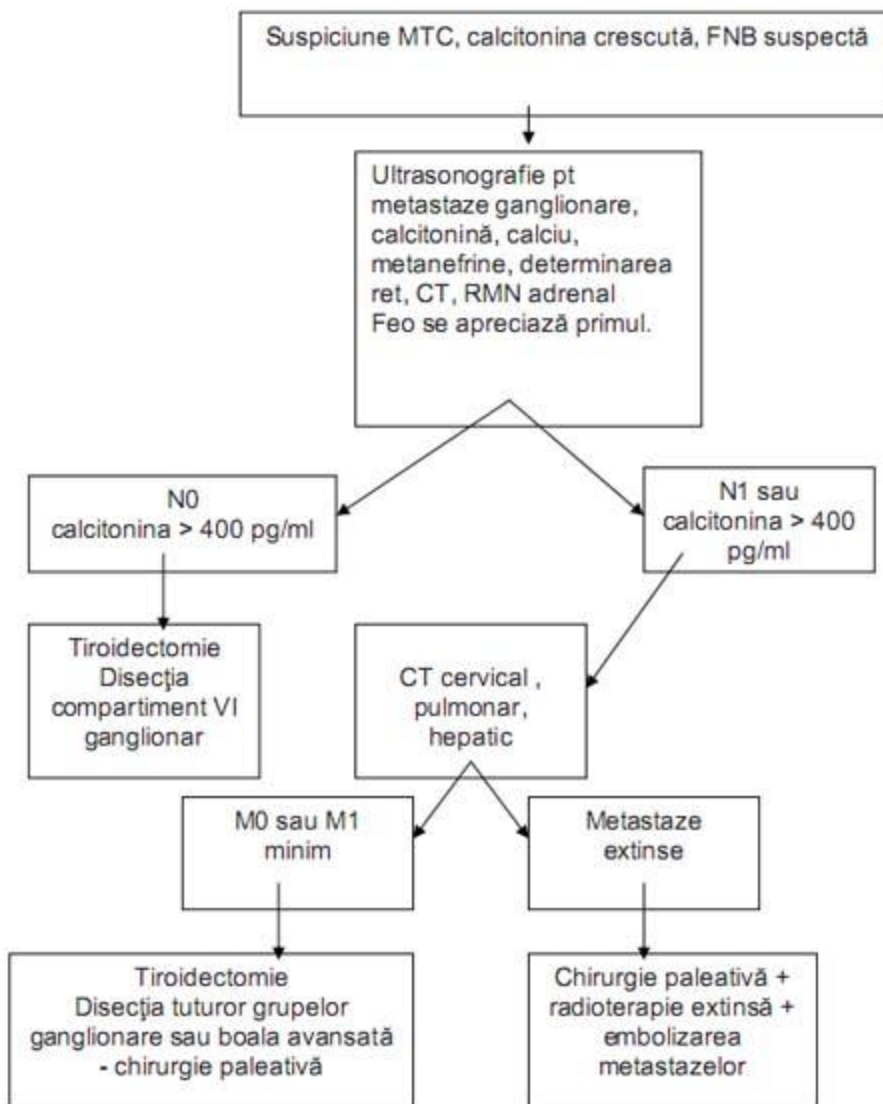
Chirurgia de reducere a masei tumorale poate fi utilă.  
 Beneficiul reintervenției este major cu condiția să nu existe metastaze la distanță.  
 Detectarea metastazelor. CT, PET-FDG, MIBI scan.  
 Iradierea externă la subiecții cu risc înalt reduce riscul recidivelor dar efectul este în dezbatere.  
 Terapia sistemică  
 Chimioterapia convențională (doxorubicina, dacarbazina, capecitobina, 5 fenoruracil).  
 Irinotecan - inhibitor de topoizameraza 1  
 17 AA G - inhibitor HSP  
 Inhibitori de tirozenkinază - imatirib mesilat  
 Inhibitori receptor VEGF  
 Ret inhibitor - vandatanib  
 Motesanib difosfat - inhibitor ret  
 Multikinază VEGF, Ret, kit recept.  
 Alte terapii  
 - inhib. căii P13 K-Akt Ly 294002

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ALGORITM DIN MEN 1 2



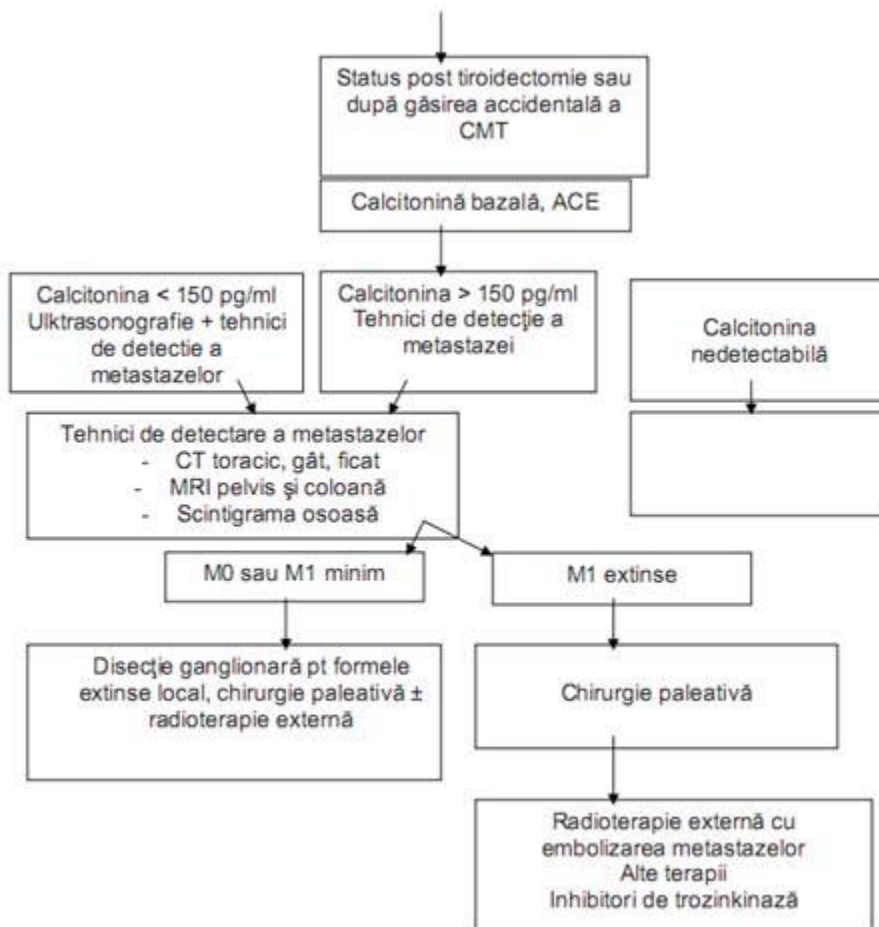
IMAGINE 01

ALGORITM 2  
DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CMT CLINIC MANIFEST ÎN CADRUL MEN 2 A



IMAGINE 02

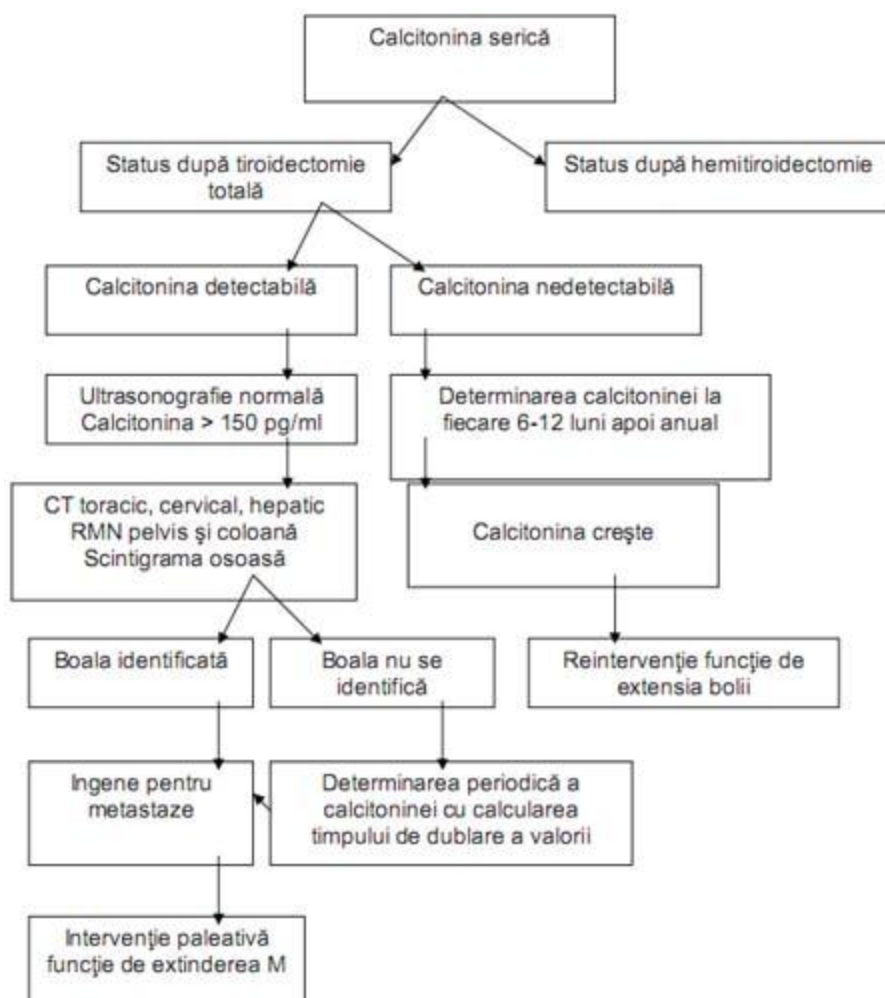
ALGORITM 3  
EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL POST OPERATOR AL SUBIECȚILOR CU MTC



IMAGINE 03

Dacă s-a practicat hemitiroidectomie, calcitonină peste normal, pozitiv pentru ret, istoric de MEN, hipoplazie multifocală de celule C, metastaze la distanță da: se merge la algoritmul 2, nu: se observă sau se totalizează

ALGORITM 4  
SUPRAVEGHEREA PE TERMEN LUNG A BOLNAVILOR CU MTC



IMAGINE 04

Managementul subiecților cu CMT presupune testarea RET și investigații care se efectuează numai în centre universitare sau centre de excelență care trebuie să dispună de investigații citogenetice și hormonale adecvate și de aceea subiecții descoperiți cu această formă de cancer trebuie adresați obligatoriu unor astfel de centre pentru evaluare completă și management.

ACȚIUNI care decurg din aplicarea unui astfel de management: instituția națională desemnată pentru coordonarea programului de tumori endocrine trebuie să efectueze detectarea RET și a codonilor afectați. Desemnarea altor centre de genetică moleculară endocrină și alocarea fondurilor necesare reactivilor și formării specialiștilor.

Adaptat pentru România după ghidurile:

Klaas RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary Thyroid Cancer. Management Guidelines of the American Thyroid Association and the American Thyroid Association Guidelines Task Force, 2009, 6, 566-580

Sippel R, Kunnimalaiyaan M, Chen H: Current Management of Medullary Thyroid Cancer. The Oncologist, 2008, 13, 539-547