

# Medularni karcinom štitnjače

---

Topolovec, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:566268>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Topolovec**

**MEDULARNI KARCINOM ŠTITNJAČE**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ivana Rašića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ACTH- adrenokortikotropni hormon

ATA- Američka udruga za štitnjaču (*The American Thyroid Association*)

CCH- hiperplazija C stanica (*C cell hyperplasia*)

CEA- karcinoembrionalni antigen

CRH- kortikotropin-oslobađajući hormon (*Corticotropin-releasing hormone*)

CT- kompjuterizirana tomografija

CTN- kalcitonin

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

EBRT- eksterna radioterapija (*External beam radiation therapy*)

EMA- Europska agencija za lijekove (*European medicines agency*)

FDA- Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and drug administration*)

FDG-PET- fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija

F-DOPA- <sup>18</sup>F-dihidroksifenilalanin

FNA- aspiracija tankom iglom (*Fine-needle aspiration*)

MEN- multipla endokrina neoplazija

MR- magnetska rezonanca

PET- pozitronska emisijska tomografija

PTH- paratireoidni hormon

TKI- inhibitori tirozin-kinaze

TSH- tiroidni stimulirajući hormon

UZV- ultrazvuk

VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta (*Vascular endothelial growth factor*)

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija i fiziologija štitnjače .....	1
1.2. Novotvorevine štitnjače .....	2
2. MEDULARNI KARCINOM ŠTITNJAČE .....	4
2.1. Klasifikacija i epidemiologija.....	4
2.2. Genetika.....	5
2.3. Dijagnostika .....	7
2.3.1. Klinička prezentacija .....	7
2.3.2. Ultrazvuk.....	7
2.3.3. FNA .....	8
2.3.4. Kalcitonin u aspiratu .....	8
2.3.5. CTN i CEA .....	9
2.3.6. DNK analiza.....	10
2.3.7. Patologija.....	10
2.4. MEN sindrom .....	11
2.4.1. Klasifikacija .....	11
2.4.2. Feokromocitom .....	12
2.4.3. Hiperparatireoidizam.....	13
2.5. Metastaze .....	15
2.5.1. Uvod .....	15
2.5.2. Mozak .....	16
2.5.3. Kostí.....	17
2.5.4. Pluća.....	17
2.5.5. Jetra.....	17
2.5.6. Koža .....	18
2.5.7. Palijativna terapija.....	18

2.6. Terapija .....	19
2.6.1. Kirurška resekcija .....	19
2.6.2. EBRT .....	19
2.6.3. Radioaktivna ablacija jodom .....	20
2.6.4. Sistemska terapija .....	20
2.6.5. Terapija pacijenata s hormonski aktivnim metastazama.....	21
2.7. Postoperativna evaluacija .....	22
2.8. Medularni karcinom u dječjoj dobi.....	24
3. ZAHVALE .....	26
4. LITERATURA .....	27
5. ŽIVOTOPIS .....	39

## SAŽETAK

### Medularni karcinom štitnjače

Ivana Topolovec

Medularni karcinom štitnjače treći je najčešći karcinom štitnjače nakon papilarnog i folikularnog karcinoma. Čini oko 2% svih slučajeva karcinoma štitnjače, a nastaje iz parafolikularnih C stanica koje luče kalcitonin. Najčešće je riječ o sporadičnim (75%), a rjeđe o hereditarnim karcinomima (25%) koji se nasljeđuju autosomno dominantno. Hereditarni karcinomi su češće obostrani i agresivniji te su udruženi s većim brojem drugih tumora. Nastaju kao posljedica mutacija RET protoonkogeni u sklopu MEN2A i MEN2B sindroma. Klinički se karcinom najčešće prezentira kao čvor štitnjače koji se slučajno otkrije prilikom fizikalnog pregleda. Dijagnoza medularnog karcinoma štitnjače postavlja se na temelju ultrazvučnog pregleda, FNA te mjerenja kalcitonina i CEA u serumu. Normalne razine kalcitonina iznose manje od 10 pg/ml. Analiza DNA često se koristi kako bi se potvrdile mutacije RET protoonkogeni, a ukoliko se dokaže prisutnost mutacije važno je provesti probir među srodnicima pacijenata. Totalna tireoidektomija jedina je terapijska metoda koja može dovesti do izlječenja te se često kombinira s disekcijom vrata. Nažalost, prilikom dijagnoze većina karcinoma već je u uznapredovalom stadiju. U takvim slučajevima u obzir dolazi i sistemska terapija vandetanibom i cabozantinibom. Kemoterapija i radioterapija nemaju zadovoljavajuću uspješnost u liječenju medularnih karcinoma, no korisne su u sprječavanju lokalnih komplikacija karcinoma.

**KLJUČNE RIJEČI:** medularni karcinom štitnjače, MEN sindrom, kalcitonin, CEA, mutacija RET protoonkogeni

## SUMMARY

### Medullary thyroid carcinoma

Ivana Topolovec

Medullary thyroid carcinoma is the third most common thyroid carcinoma after papillary and follicular carcinoma. It accounts for approximately 2% of all cases of thyroid cancer and arises from parafollicular C cells that secrete calcitonin. Sporadic medullary thyroid cancer is the most common type (75%), and it is followed by hereditary carcinomas (25%) that are autosomally dominantly inherited. Hereditary cancers are more often bilateral and more aggressive. They are more often associated with a larger number of other tumors. They are result of mutations in RET protooncogene within MEN2A and MEN2B syndrome. Clinically, cancer is most often presented as a thyroid nodule that is accidentally detected on physical examination. The diagnosis of medullary thyroid carcinoma is made on the basis of ultrasound, FNA and measurements of serum calcitonin and CEA. Normal calcitonin levels are less than 10 pg/ml. DNA analysis is often used to confirm mutations in RET protooncogenes, and if the presence of a mutation is proven, it is important to screen patients' relatives. Total thyroidectomy is the only therapeutic method that has promising results, and it is often combined with neck dissection. Unfortunately, at the time of diagnosis, most cancers are already at an advanced stage. In such cases, systemic therapy with vandetanib and cabozantinib may be considered. Chemotherapy and radiotherapy do not have satisfactory success in the treatment of medullary cancers, but they are useful in preventing local complications.

KEY WORDS: medullary thyroid carcinoma, MEN syndrome, calcitonin, CEA, RET protooncogene mutation



# 1.UVOD

## 1.1. Anatomija i fiziologija štitnjače

Štitnjača je jedna od najvećih endokrinih žlijezda u ljudskom tijelu. Smještena je u području vrata, ispod grkljana, a ispred dušnika te teži 15 do 20 grama u odraslih osoba. Anatomski je građena od zatvorenih folikula koji su obloženi kubičnim epitelnim stanicama. Unutar folikula nalazi se koloid građen od tireoglobulina koji pak sadržava hormone štitnjače. Glavna zadaća štitnjače je proizvodnja tiroksina i trijodtironina, a glavnu ulogu prilikom njihove proizvodnje ima upravo tireoglobulin. Naime, svaka molekula tireoglobulina je građena od tirozina. Jodiranjem tirozina nastaju monojodtirozin te dijodtirozin, a njihovim udruživanjem tiroksin (T4) i trijodtironin (T3). Ovi se hormoni potom izlučuju u krvotok pri čemu 93% čini tiroksin, a samo 7% trijodtironin. No, u perifernim tkivima gotovo sav tiroksin dejodira pa je hormon koji zapravo djeluje u tkivima trijodtironin (T3). Hormoni štitnjače imaju mnogobrojne učinke na ljudski organizam, a najvažniji učinak je povećanje metaboličke aktivnosti zbog čega dolazi od povećanog bazalnog metabolizma, smanjenja tjelesne mase, povećanog srčanog minutnog volumna i frekvencije, pojačanje srčane kontrakcije, pojačanog disanja, povećane pokretljivosti probavnog sustava te podražaja središnjeg živčanog sustava. Osim toga, hormoni štitnjače pospješuju metabolizam masti, ugljikohidrata, povećavaju potrebu za vitaminima te smanjuju koncentraciju kolesterola u krvi, iako povećavaju koncentraciju slobodnih masnih kiselina. Štitnjača se sastoji i od parafolikularnih C stanica čija je zadaća proizvodnja i lučenje kalcitonina. Zadaća ovog hormona je smanjivanje plazmatske koncentracije kalcija te zbog toga djeluje kao antagonist paratireoidnog hormona. Glavni poticaj za lučenje kalcitonina (CTN) je povišena razina

kalcija u izvanstaničnoj tekućini, međutim dugoročni utjecaj na razinu kalcija u krvi vrlo je malen jer se svako početno smanjenje kalcija vrlo brzo nadvlada pojačanim lučenjem paratireoidnog hormona. (1)

## 1.2. Novotvorevine štitnjače

Tumori štitnjače mogu biti benigni i maligni, a najčešće se prezentiraju kao povećanje štitnjače ili čvorić na štitnjači. Najčešći benigni tumor štitnjače je folikularni adenom građen od folikularnih stanica. (2) Maligne novotvorevine štitnjače nastaju od endodermalnih folikularnih stanica ili od parafolikularnih C stanica štitnjače nastalih iz neuralnog grebena. Iz folikularnih stanica nastaju papilarni, folikularni, slabo diferencirani te anaplastični karcinomi štitnjače, a iz parafolikularnih C stanica nastaju medularni karcinomi štitnjače. (3) Papilarni karcinom čini 85% svih karcinoma štitnjače. (4) Tijek bolesti je indolentan, a sam papilarni karcinom obuhvaća nekoliko tipova tumora koji se međusobno razlikuju po mutacijama gena. BRAF V600E čini 60% mutacija, mutacija RAS gena 15%, a puno rjeđe riječ je o RET, NTRK i ALK mutacijama. (5) Papilarni se karcinom štitnjače tri puta češće javlja u žena nego u muškaraca i to najčešće između 25. i 40. godine života. Stopa petogodišnjeg preživljenja je 95%. (2) Izloženost ionizirajućem zračenju faktor je rizika za nastanak papilarnog karcinoma. (6) Folikularni karcinomi štitnjače čine 2 do 5% svih karcinoma štitnjače. (7) Povezani su s mutacijama RAS ili PAX8-PPARG onkogenima. (8) Posebna varijanta folikularnog karcinoma su karcinomi Hürthleovih stanica koji mogu biti iznimno agresivni. U tom ih slučaju karakterizira opsežna kapsularna i vaskularna invazija te često metastaziranje u pluća i kosti. (3)

Folikularni karcinom također je tri puta učestaliji u žena, no javlja se u nešto starijoj populaciji od 40. do 60. godine života. Petogodišnje preživljenje je 70%. (2) Slabo diferencirani karcinomi štitnjače vrlo su agresivni. Čine približno 6% svih karcinoma štitnjače, a prosječno preživljenje iznosi približno 3 godine. Većina bolesnika s ovim tipom karcinoma zahtijeva sistemsku terapiju. (3) Anaplastični karcinomi štitnjače vrlo su rijetki i čine tek 1% svih karcinoma štitnjače. Prosječno preživljenje iznosi 6 mjeseci. Ovaj je tip karcinoma vrlo agresivan te je refraktoran na radioaktivni jod, a kemoterapija i radioterapija ne pokazuju zadovoljavajuće rezultate. (9) Nastaju najvjerojatnije iz već postojećih diferenciranih ili slabo diferenciranih karcinoma štitnjače, a karakteriziraju ih BRAF I RAS mutacije. (10) Kada je to moguće, ove karcinome poželjno je resekirati, a zatim liječiti lokalnim zračenjem i kemoterapijom. Međutim, u najvećem broju slučajeva riječ je o neresektibilnom karcinomu te je paliјativna skrb jedina preostala mogućnost. (11)

## 2.MEDULARNI KARCINOM ŠTITNJAČE

### 2.1. Klasifikacija i epidemiologija

Karcinom štitnjače najčešći je malignitet endokrinog sustava i čini oko 2 % svih dijagnoza malignih novotvorevina. Medularni karcinom štitnjače je treći najčešći malignitet štitnjače nakon papilarnog i folikularnog karcinoma (12) te čini 3-5% svih karcinoma štitnjače. Najčešće se javlja između 40. i 60. godine života. (3) Incidencija novotvorevina štitnjače u velikom je porastu posljednjih desetljeća, a to možemo pripisati sve boljoj dijagnostici i otkivanju niskorizičnih i neletalnih tipova novotvorevina. (13) Većina bolesnika koji boluju od medularnog karcinoma štitnjače ima sporadičan oblik bolesti (75%), dok ostali bolesnici boluju od nasljednog, hereditarnog oblika bolesti (25%). Omjer spolova u sporadičnom obliku je 1:1,3 (muškarci : žene) što nam ukazuje na blago povećanu učestalost u žena. Za razliku od sporadičnih slučajeva, hereditarni slučajevi nemaju spolnu sklonost zbog autosomno dominantnog obrasca nasljeđivanja. (12) Kada govorimo o nasljednom obliku bolesti razlikujemo dva tipa: multipla endokrina neoplazija 2A (MEN2A) i multipla endokrina neoplazija 2B (MEN2B). Svaki od njih rezultat je različitih mutacija gena. MEN2A sindrom karakterizira medularni karcinom štitnjače u kombinaciji s feokromocitomom i tumorom paratireoidnih žlijezda. MEN2A je najčešći oblik MEN2 sindroma i čini 95% svih slučajeva te ga možemo podijeliti u 4 skupine: klasični MEN2A, MEN2A s Hirschsprungovom bolešću, MEN2A s kožnom lichen amiloidozom te familijarni medularni karcinom štitnjače. MEN2B sindrom je vrlo rijedak te čini samo 5% svih slučajeva MEN2 sindroma. Karakteriziraju ga medularni karcinom štitnjače, feokromocitom, ganglioneuromatoza i marfanoidni habitus. (3,14) MEN2B je

najagresivniji oblik MEN2 sindroma, a klinički tijek medularnog karcinoma mnogo je benigniji u MEN2A nego u MEN2B sindromu. (12)

## 2.2. Genetika

Pojavljivanje sporadičnog medularnog karcinoma štitnjače najčešće je između četvrtog i šestog desetljeća života, dok se unutar MEN2B sindroma javlja u ranom djetinjstvu. U ranoj odrasloj dobi javlja se unutar MEN2A sindroma, a u srednjoj odrasloj dobi u familijarnom obliku medularnog karcinoma štitnjače. (15) Somatske RET mutacije najčešći su pokretači sporadičnih karcinoma, a slijede ih RAS mutacije te RET ili ALK fuzije. RET se nalazi na kromosomskom području 10q11.2 i kodira receptorsku tirozin kinazu. Tirozin kinaza je uključena u mnoge signalne puteve važne za razvoj paratireoidnih žlijezda, urogenitalnog sustava i neuralnog grebena. (16) Mutacije zametne linije karakteristične su za hereditarne karcinome. (3) Većina mutacija u MEN2A sindromu nalazi se na egzonima 10,11,13,14, dok su mutacije karakteristične za MEN2B sindrom najčešće smještene na egzonu 16. (17) M918T i Ala883Phe mutacije su najkarakterističnije za sporadične karcinome. Obje su mutacije povezane s metastazama u limfnim čvorovima i perzistencijom bolesti. (18,19) Izvorne smjernice Američke udruge za štitnjaču (ATA) koristile su oznake A, B, C i D kako bi definirale kategorije RET mutacija povezanih s povećanjem agresivnosti medularnih karcinoma štitnjače. (20) Nove smjernice preporučuje da se kategorija D promijeni u novu kategoriju "najveći rizik" (HST), kategorija C u novu kategoriju "visoki rizik" (H), a da se kategorije A i B kombiniraju u novu kategoriju „umjereni rizik" (MOD). Kategorija ATA-HST uključuje bolesnike s mutacijom RET kodona M918T, kategorija ATA-H uključuje bolesnike s

mutacijama RET kodona C634 i mutacije RET kodona A883F, a kategorija ATA-MOD uključuje bolesnike s mutacijama RET kodona osim M918T, C634 i A883F mutacija. A i B kategorije RET mutacija zametne linije imaju sličnu agresivnost i razinu rizika zbog čega su spojeni u novu kategoriju „umjereni rizik” (MOD). (21,14) Mikro-RNA (miRNA) su post-transkripcijski regulatori genetske ekspresije koji također imaju ulogu u nastanku medularnih karcinoma. (17) Imaju proonkogenu ulogu i njihova povećana ekspresija (miR-21, miR-183 i miR-375) povezana je s lošijim kliničkim ishodom i metastatskom bolešću. S druge strane, miR-224 je povezan s nemetastatskom bolešću i većom šansom za biokemijsko izlječenje. (14) Disregulacija funkcije miRNA povezana je s različitim karcinomima uključujući karcinome jednjaka, dojke, želuca, debelog crijeva, gušterače, pluća i štitnjače. (22)

## 2.3. Dijagnostika

### 2.3.1. Klinička prezentacija

Medularni karcinom štitnjače najčešće se prezentira kao indolentan čvor ili masa u štitnjači s ili bez pridružene limfadenopatije vrata. Najčešće je riječ o slučajnom nalazu prilikom fizikalnog pregleda ili slikovnih pretraga. (12) Na malignost solidnog čvora upućuju starija dob, muški spol, pozitivna obiteljska anamneza na karcinom štitnjače, izloženost zračenju u prošlosti te fiksni čvor i paraliza glasnica. (23) Bolesnik može biti asimptomatičan ili se može manifestirati s lokalnim simptomima kao što su disfagija, disfazija i dispneja. Pacijenti se ponekad javljaju sa bolnim metastazama u kostima. Udaljene metastaze u pluća, jetru i kosti nastaju kasno u tijeku bolesti. Kao posljedica lučenja hormona mogu nastati proljev, crvenilo i Cushingov sindrom. Pacijent s MEN2A sindromom mogu imati Hirschsprungovu bolest ili kožnu lichen amiloidozu, dok su za MEN2B sindrom karakteristični ganglioneuromi usne šupljine. (12)

### 2.3.2. Ultrazvuk

Čvor štitnjače definira se kao posebna lezija unutar štitnjače koja se na slikovnim pretragama razlikuje od okolnog tkiva. Početna procjena čvora štitnjače mora uključivati ultrazvučni pregled jer su određeni ultrazvučni obrasci povezani s različitim vrstama novotvorenina i različitim rizicima od maligniteta. (24) Čvorovi koji pokazuju visoki rizik za malignost prilikom ultrazvuka (UZV) su hipoehogeni s nepravilnim granicama, mikrokalcifikacijama, visina im je veća od širine te često pokazuju ekstratiroidnu invaziju. (21) Nakon ultrazvučnog pregleda donosi se odluka o aspiraciji tankom iglom (*Fine-*

*needle aspiration*, FNA). (23) Na osnovu ultrazvučnih karakteristika vrlo je teško razlikovati medularne karcinome od diferenciranih karcinoma, ali bi se pridržavanjem smjernica za diferencirane karcinome trebala identificirati i većina medularnih karcinoma štitnjače. (25) Najveći problem predstavlja činjenica da su ultrazvučne karakteristike medularnog karcinoma ponekad benigne zbog čega određene skupine stručnjaka preporučuju mjerenje serumskog kalcitonina kod svih bolesnika s čvorom štitnjače. (26)

### 2.3.3. FNA

Osjetljivost FNA varira u kliničkoj praksi i iznosi 50-80%. (12) Preporuka je da se svi čvorovi štitnjače veličine 1 cm ili više, nakon ultrazvuka procijene putem FNA. Medularni karcinom štitnjače može imati vrlo raznolik izgled prilikom aspiracije. Pronađene stanice mogu biti vretenaste, epiteloidne, plazmocitoidne, bistre, gigantske, onkocitne te mogu sadržavati azurofilne citoplazmatske granule ili amiloid. (21) Međutim, citološki izgled medularnog karcinoma štitnjače može biti vrlo promjenjiv što može dovesti do zamjene s folikularnim neoplazmama, sarkomom ili plazmocitomom. (23)

### 2.3.4. Kalcitonin u aspiratu

Mjerenje kalcitonina u uzorku FNA puno je osjetljivije od same citologije. Također, može se provesti imunohistokemijsko bojanje uzorka na kalcitonin, karcinoembrionalni antigen (CEA) i kromogranin što povećava osjetljivost citologije na 89,2%. (27)



### 2.3.5. CTN i CEA

CTN i CEA su vrijedni tumorski markeri u pacijenata s medularnim karcinomom štitnjače i njihove serumske koncentracije su direktno povezane s karcinomom. CTN je peptidni monomer građen od 32 aminokiseline i rezultat je cijepanja prokalcitonina, a korelira s masom i diferencijacijom medularnog karcinoma štitnjače. Normalna koncentracija kalcitonina u serumu manja je od 10 pg/ml, a više razine karakteristične su za muškarce zbog veće mase C stanica (8,4 pg/ml kod muškaraca i 5,0 pg/ml kod žena). Bazalne koncentracije kalcitonina povišene su u djece mlađe od 3 godine, a osobito u djece mlađe od 6 mjeseci. No, CTN može biti povišen i u drugim stanjima kao što su kronično zatajenje bubrega, autoimuni tireoiditis, karcinom pluća, karcinom prostate, neuroendokrini tumori, kod pušača te pacijenata koji uzimaju inhibitore protonске pumpe. (12,21) CEA je tumorski biljeg karakterističan uglavnom za gastrointestinalne maligne bolesti kao što su kolorektalni karcinomi, karcinomi želuca, gušterače, ali i kod karcinoma pluća i dojke. Razine CEA u serumu ispod 2,5 ng/mL su normalne, 2,5-5,0 ng/mL su granične, a vrijednosti iznad 5 ng/mL smatraju se povišenima. Stanja koja mogu povisiti koncentraciju CEA u serumu su upalne bolesti crijeva, pankreatitisi, ciroza jetre, endometrijoza, autoimune bolesti i pušenje. Kada govorimo o medularnom karcinomu štitnjače vrijednosti CEA koje su veće od 30 ng/mL karakteristične su za ekstratireoidnu bolest, a vrijednosti veće od 100 ng/mL ukazuju na zahvaćenost limfnih čvorova i udaljene metastaze. CEA nije specifičan marker za dijagnozu medularnog karcinoma i ne koristi se u ranom dijagnosticiranju. (28) Vrijednosti CEA nam pouzdano govore o veličini tumora, prisutnosti metastaza u limfnim čvorovima i o ishodu liječenja bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače. (29)

### 2.3.6. DNK analiza

Analiza deoksiribonukleinske kiseline (DNK) služi nam za detektiranje mutacija RET protoonkogena, a kada je ovakva mutacija prisutna potrebno je provjeriti i postojanje feokromocitoma i hiperparatireoidoze. Redoslijed testiranja odabire se prema kliničkim značajkama i sumnji na MEN2A ili MEN2B sindrome. Prvo se ciljano traže mutacije u egzonu 10 ( kodoni 609, 611, 618, i 620), egzonu 11 (kodoni 630 i 634) te egzonima 8, 13, 14, 15 i 16. Kada nisu nađene RET mutacije može se pristupiti sekvencioniranju cijele kodirajuće regije. Genetsko savjetovanje mora se pružiti i svim rođacima u prvom koljenu. (21, 23)

### 2.3.7. Patologija

Dijagnoza medularnog karcinoma štitnjače vrlo se često postavlja tek patohistološkom dijagnostikom nakon kirurške resekcije. Za medularni je karcinom štitnjače karakterističan oblik rasta stanica u obliku gnijezda te lako uočljiv amiloid koji predstavlja taloženje preprokalcitonina. No, medularni karcinom često ima neobičnu morfologiju koja zahtijeva imunohistokemiju. Pseudopapilarne varijante mogu se zamijeniti s papilarnim karcinomom jer infiltriraju prostor oko folikula ili stvaraju proteinski materijal koji oponaša folikule. Onkocitne varijante često se zamijene s karcinomom Hürthleovih stanica, a plazmocitoidne s plazmocitomom. Varijante s vretenastim i divovskim stanicama mogu se zamijeniti sa sarkomima ili anaplastičnim karcinomima. (23,30)

## 2.4. MEN sindrom

### 2.4.1. Klasifikacija

Multipla endokrina neoplazija tip 2 je sindrom koji uključuje razvoj brojnih novotvorenina, a nasljeđuje se autosomno dominantno zbog čega potomci nositelja imaju rizik od 50 % za nasljeđivanje bolesti. Sindrom je posljedica pogrešne (engl. *missense*) mutacije na RET protoonkogenu. Unutar MEN2 sindroma razlikujemo MEN2A i MEN2B sindrom, a MEN2A ima četiri varijante: Klasični MEN2A, MEN2A s kožnom lichen amiloidozom, MEN2A s Hirschsprungovom bolešću te obiteljski oblik MEN2A. Klasični MEN2A sindrom najčešća je varijanta MEN2A, a karakterizira ga medularni karcinom štitnjače u kombinaciji s feokromocitomom i tumorima paratireoidnih žlijezda. (12) Unutar sindroma učestalost medularnog karcinoma iznosi 100%, učestalost feokromocitoma 40-50%, a tumora paratireoidnih žlijezda 10-20%. 95% pacijenata s MEN2A sindromom imaju RET mutaciju zametne linije na kodonu 634 egzona 11 te kodonima 609, 611, 618, 620 egzona 10. (31) Medularni karcinom štitnjače obično je prva manifestacija MEN2A. Javlja se u dobi od 5 do 25 godina te počinje kao hiperplazija C stanica (*C cell hyperplasia*, CCH) koja napreduje u invazivni karcinom. (12,32) Kožna lichen amiloidoza unutar MEN2A, dermatološka je lezija koja je najviše izražena na leđima te predstavlja nakupljanje amiloida u dermisu. Prvi simptom je intenzivan pruritus koji se poboljšava prilikom izlaganja suncu, a pogoršava tijekom razdoblja stresa, a kao njegova posljedica nastaju hiperpigmentirane mrlje. Ova kožna bolest može se pojaviti u vrlo ranoj dobi, godinama prije nastanka medularnog karcinoma (12, 34), a najčešće je povezana s mutacijom na kodonu 634. (34) Hirschsprungova bolest prirođena je anomalija donjeg dijela

gastrointestinalnog sustava. Karakterizira ju nedostatak Meissnerova i Auerbachova autonomnog živčanog spleta u stijenci crijeva. Bolest se javlja u 7% bolesnika s MEN2A sindromom te je povezana s mutacijama RET protoonkogenom u egzonu 10 na kodonima 609, 611, 618, 620. (12,35) Najblaža varijanta MEN2 je obiteljski oblik bolesti, a najagresivniji je MEN2B sindrom. MEN2B sindrom karakteriziraju medularni karcinomi štitnjače, neuromi jezika i usana, intestinalni ganglioneuromi, marfanoidni habitus s deformitetima skeleta te čini 5% svih slučajeva MEN2. Početak bolesti je već u prvoj godini života. Često bolesnici nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu jer je u 90% slučajeva riječ o de novo RET mutaciji zametne linije. U 95% slučajeva bolest je posljedica mutacije na kodonu 918. (12)

#### 2.4.2. Feokromocitom

Feokromocitom je neuroendokrini tumor nadbubrežne žlijezde koji luči katekolamine zbog čega uzrokuje simptome poput crvenila, lupanja srca, znojenja, panike, glavobolje i hipertenzije. (12,36) Feokromocitom se u sklopu MEN2A sindroma najčešće javlja u trećem ili četvrtom desetljeću, a dijagnoza se najčešće postavlja istodobno s dijagnozom medularnog karcinoma štitnjače. U pacijenata koji imaju nasljedni oblik medularnog karcinoma bitno je isključiti prisutnost feokromocitoma prije tireoidektomije. Ako su kod bolesnika istovremeno prisutni i feokromocitom i medularni karcinom, uvijek prvo treba ukloniti feokromocitom. U žena s MEN2 sindromom koje žele zatrudnjeti mora se isključiti postojanje feokromocitoma, a ukoliko je dijagnosticiran za vrijeme trudnoće trebao bi se resecirati prije trećeg trimestra. Feokromocitom se dijagnosticira mjerenjem metanefrina

i normetanefrina u plazmi ili 24-satnim mjerenjem metanefrina i normetanefrina u urinu. Ukoliko su biokemijski rezultati pozitivni indicirana je kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonanca (MR) kako bi se feokromocitom lokalizirao. (21) Unilateralna adrenalektomija indicirana je kod bolesnika sa solidnim feokromocitomom jer nakon bilateralne adrenalektomije postoji visok rizik od adrenalne insuficijencije, iako će većina pacijenata unutar 10 godina razviti i kontralateralni feokromocitom. (37) Kod bilateralnog feokromocitom preferira se bilateralne adrenalektomija, a intraoperativno i postoperativno pacijent treba primati nadomjesnu terapiju glukokortikoida i mineralokortikoida . Operacija se izvodi laparoskopski. (21)

#### 2.4.3. Hiperparatireoidizam

Hiperparatireoidizam se može pojavljivati u sklopu MEN1 i MEN2 sindroma, češće kao komponenta MEN1. Najčešće se javlja u bolesnika s mutacijom egzona 11, kodona 634, a rjeđe u onih s mutacijom egzona 10. Hiperparatireoidizam u sklopu MEN2 sindroma često je asimptomatski i blažeg je tijeka od onog u sklopu MEN1 sindroma. (38,39) Kod asimptomatske bolesti, dobro je provjeriti postoje li i druge komplikacije povišenog lučenja paratireoidnog hormona (PTH) kao što su hiperkalciurija, nefrolitijaza i osteoporoza. Razine kalcija korigirane albuminom su abnormalno povišene, a serumski fosfat može biti nizak. Mjerenje paratireoidnog hormona potvrdit će dijagnozu u slučaju hiperkalcemije. Sekundarni hiperparatireoidizam obično nastaje zbog nedostatka vitamina D i važno je isključiti ovo stanje prije postavljanja dijagnoze. (12) Mogućnosti liječenja su subtotalna paratireoidektomija s ostavljanjem jedne ili dijela jedne žlijezde in

situ, totalna paratireoidektomija s autotransplantacijom dijela žlijezde na heterotopično mjesto te resekcija samo uvećanih žlijezda, ali na način da se intraoperativno mjere razine paratireoidnog hormona kako bi se pratilo uklanjanje hiperfunkcionalnog paratireoidnog tkiva. Danas se najviše prakticira i preporučuje posljednja metoda. (40)

Situacija je mnogo kompliciranija u slučaju da se hiperparatireoidoza razvije nakon tireoidektomije. U takvim slučajevima bitna je preoperativna lokalizacija paratireoidnih žlijezda ultrazvukom, CT-om ili sestamibi skeniranjem. Ponekad je vrlo teško identificirati žlijezde jer se mogu nalaziti u ožiljcima ili se mogu ukloniti prilikom tireoidektomije. Ako se pronađe jedna velika paratireoidna žlijezda i jedna ili više paratireoidnih žlijezda normalne veličine, povećanu žlijezdu treba resecirati, a funkciju preostalih pratiti PTH imunotestom. Ako su razine PTH normalne, operacija se može prekinuti, a ukoliko su razine i dalje povišene eksploracija vrata se nastavlja dok se ne pronađu ostale uvećane žlijezde. Nakon vađenja svih hiperfunkcionalnih žlijezda provjerava se funkcija preostalog paratireoidnog tkiva. Ako postoje dokazi o normalnoj funkciji žlijezda, operacija se može prekinuti. Ako nema dokaza o funkciji, dio uklonjene paratireoidne žlijezde treba presaditi na heterotopično mjesto. (12)

## 2.5. Metastaze

### 2.5.1. Uvod

Tumori štitnjače smješteni u gornjem dijelu žlijezde češće metastaziraju u ipsilateralni gornji dio lateralne regije vrata, a tumori smješteni u središnjem ili donjem dijelu štitnjače češće metastaziraju u centralne regije vrata. (41) Preoperativna koncentracija kalcitonina u serumu može nam ukazati na opseg metastaza. Istraživanja su pokazala da praktički ne postoji rizik od metastaza u limfnim čvorovima kada su razine CTN u serumu manje od 20 pg/mL, dok su razine iznad 20 pg/mL češće povezane s metastazama u limfnim čvorovima ipsilateralne središnje i lateralne regije vrata, kontralateralne središnje i lateralne regije vrata te gornjeg medijastinuma. (42) Pacijenti čija je razina kalcitonina nakon disekcije limfnih čvorova vrata normalna, odnosno manja od 10 pg/mL, imaju desetogodišnje preživljenje 97%. No, 3% bolesnika će ipak doživjeti recidiv unutar 7,5 godina. (21) Među stručnjacima postoje podijeljena mišljenja o disekciji limfnih čvorova vrata prilikom tireoidektomije. Dio njih smatra da je preoperativni UZV od velike važnosti u otkrivanju metastaza u limfnim čvorovima vrata te ne preporučuju disekciju odjeljaka ukoliko je UZV negativan. Drugi smatraju da je elektivna disekcija ipsilateralnih centralnih i lateralnih odjeljaka indicirana kod pacijenata kojima je razina kalcitonina iznad 20 pg/mL, a disekcija kontralateralnih odjeljaka kada je bazalna razina kalcitonina iznad 200 pg/mL. (42) Prema najnovijim ATA smjernicama bolesnici koji imaju medularni karcinom štitnjače, a ultrazvučnim pregledom se ne nađu metastaze u limfnim čvorovima vrata i ne postoje dokazi o udaljenim metastazama, moraju biti podvrgnuti totalnoj tireoidektomiji s disekcijom limfnih čvorova u središnjoj regiji (VI). Kod pacijenata s medularnim

karcinomom bez ultrazvučnog dokaza o metastazama na vratu i bez dokaza o udaljenim metastazama, treba se razmotriti disekcija bočnih regija vrata (II-V) na temelju razine kalcitonina u krvi. Kod pacijenata s medularnim karcinomom ograničenim na vratne limfne čvorove, preporučuje se disekcija čvorova središnje (VI) i lateralnih (II-V) regija vrata. (21) Nažalost, većina pacijenata s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima već ima sistemsku bolest i kombinacijom totalne tireoidektomije i disekcije neće biti izliječeni. (21,43) Unatoč tome, resekcija takvih metastaza može smanjiti rizik od lokalnih recidiva i komplikacija kao što su invazija rekurentnog laringealnog živca, aerodigestivnog trakta te posljedični gubitak govora i poremećaj funkcije gutanja. (44) Kada medularni karcinom zahvati dušnik, jednjak ili tiroidnu hrskavicu primarni je cilj izvesti operativni zahvat, ali uz održavanje sposobnosti gutanja i govora. U obzir se uzima i očekivano trajanje života, druge bolesti i komorbiditeti. Za lokalnu kontrolu bolesti možemo koristiti radioterapiju i sistemsku terapiju. (21)

### 2.5.2 Mozak

U pacijenata s medularnim karcinomom klinički očite metastaze u mozgu prisutne su u 1%-5% slučajeva. (45) Kada se u pacijenata koji boluju od medularnog karcinoma pojave neurološki simptomi, potrebno je napraviti slikovne pretrage mozga. Liječenje se provodi kirurškom resekcijom, eksternom radioterapijom ili stereotaktičnom radiokirurgijom i na taj se način može postići lokalna kontrola bolesti i poboljšanje kvalitete života. (21)



### 2.5.3 Kostí

Pacijente kojima se, uz medularni karcinom štitnjače, metastaze pojave i u kostima zbrinjavamo vertebroplastikom, kirurškom ekscizijom, termoablacijom i eksternom radioterapijom. (46) Bolesnici s kompresijom leđne moždine hitno moraju biti podvrgnuti kirurškoj dekompresiji i liječeni glukokortikoidima. (47) Pacijenti s bolnim koštanim metastazama liječe se denosumabom ili bisfosfonatima. (21,48)

### 2.5.4. Pluća

Kod velikih solidnih metastaza u plućima, terapija izbora je kirurška resekcija. Kod malih i perifernih metastaza u plućima terapija izbora je radiofrekventna ablacija. Sustavna terapija prvi je izbor u bolesnika s višestrukim metastazama koje se progresivno povećavaju. (21)

### 2.5.5. Jetra

U pacijenata s uznapredovalim medularnim karcinomom štitnjače jetrene metastaze pojavljuju se u 45% slučajeva. Liječenje je indicirano ako je riječ o velikim metastazama koje progresivno rastu i uzrokuju sistemske simptome poput proljeva ili boli. Kada je riječ o pojedinačnim velikim metastazama terapija izbora je kirurška resekcija. Međutim, metastaze na jetri najčešće su diseminirane, a samim time i inoperabilne. U tom je slučaju terapija izbora kemoembolizacija ili sustavna terapija. (21, 49)

### 2.5.6. Koža

Kožne metastaze rijetko se pojavljuju u pacijenata s medularnim karcinomom štitnjače. Najčešće se manifestiraju eritematoznim, makulopapularnim lezijama na prsima i vratu. Ako je riječ o pojedinačnim lezijama preporuča se kirurška resekcija, a u slučaju višestrukih lezija terapija izbora je eksterna radioterapija ili perkutane injekcije etanola. (21, 50)

### 2.5.7. Palijativna terapija

Palijativnu terapiju, uključujući kiruršku resekciju, eksternu radioterapiju (EBRT) ili sistemsku terapiju, treba razmotriti u bolesnika s metastazama koje uzrokuju bol, mehaničku kompresiju ili znakove i simptome hormonskog viška. (21)

## 2.6. Terapija

### 2.6.1. Kirurška resekcija

Totalna tireoidektomija terapija je prvog izbora prilikom dijagnoze medularnog karcinoma. Razlog za to je činjenica da je medularni karcinom bilateralan ili multifokalan u svih pacijenata s nasljednim karcinomom te u 10 % pacijenata sa sporadičnim karcinomom. Totalna tireoidektomija jedina je kurativna opcija za lokoregionalni medularni karcinom, a po potrebi se kombinira s disekcijom vrata ovisno o ultrazvučnom nalazu, vrijednostima serumskog kalcitonina ili intraoperativno dokazanim metastazama. (21,51,52)

Lobektomija se prakticira samo u iznimnim situacijama, odnosno u slučaju da se dijagnoza medularnog karcinoma postavi tek nakon operacije ili kada je analiza mutacije RET protoonkogeno negativna. (53) Budući da medularni karcinom nije folikularna neoplazma, ne postoji razlog za supresijom tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH) nakon tireoidektomije, ali potrebna je opskrba zamjenskim L-tiroksinom kako bi se razine TSH u serumu održale u granicama normale. Potrebno je pratiti i razinu kalcija u serumu. Hipokalcemija koja se javlja najčešće je prolazna, međutim ukoliko traje dulji vremenski period ili pacijenti postanu simptomatski, potrebna je nadomjesna terapija oralnim kalcijem i kalcitriolom. (21)

### 2.6.2. EBRT

Adjuvantno zračenje vrata i medijastinuma preporuča se kod pacijenata s visokim rizikom od recidiva bolesti ili u onih s visokim rizikom od opstrukcije dišnih puteva. Tim onkologa i kirurga uvijek treba procijeniti moguće koristi i štetnosti terapije te se u skladu s time odlučiti za najbolju moguću skrb. (21)

### 2.6.3. Radioaktivna ablacija jodom

Postoperativna radijacija jodom nije indicirana u pacijenata s medularnim karcinom. No, ovu terapijsku metodu treba razmotriti ukoliko regionalne ili udaljene metastaze sadrže medularni karcinom pomiješan s papilarnim ili folikularnim karcinomom. (21)

### 2.6.4. Sistemska terapija

Kemoterapija ima nisku uspješnost u liječenju pacijenata s medularnim karcinomom (15-20%). Najučinkovitiji režim je kombinacija doksorubicina, 5-fluorouracila i dakarbazina. (21, 54) RET mutacije zametne linije prisutne su u gotovo svih pacijenata s MEN2A i MEN2B sindromima, a približno polovica pacijenata sa sporadičnim medularnim karcinomom ima somatske RET mutacije, rjeđe somatske RAS mutacije. (21) Receptori za vaskularni endotelni faktor rasta (*Vascular endothelial growth factor*, VEGF), također su često prekomjerno izraženi u medularnom karcinomu, a mnoga sredstva koja ciljaju VEGFR-2 kinazu također ciljaju i RET kinazu. (55) Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and drug administration*, FDA) i Europska agencija za lijekove (*European medicines agency*, EMA) su, na temelju kliničkih ispitivanja faze III, odobrile dva oralna inhibitora tirozin kinaze za pacijente s uznapredovalim medularnim karcinomom štitnjače, a to su vandetanib (2011.) i cabozantinib (2012.). Učinkovitost ovih lijekova temelji se na sposobnosti da ciljaju više kinaza, međutim oba inhibitora tirozin kinaze (TKI) daju tek djelomične odgovore pacijenata te nakon nekog vremena dovode do rezistencije (56,57). Vandetanib izaziva nuspojave kao što su produljenje QT intervala, torsades de pointes te vrlo rijetko može dovesti i do iznenadne smrti. Cabozantinib može

dovesti do stvaranja fistula, gastrointestinalnih perforacija i krvarenja. Ovi lijekovi, iako ograničene učinkovitosti, predstavljaju izniman napredak u liječenju medularnog karcinoma štitnjače i vjerojatno će u budućnosti biti dio kombinirane terapije više lijekova.(14)

#### 2.6.5. Terapija pacijenata s hormonski aktivnim metastazama

Proljev je vrlo česta nuspojava u pacijenata s medularnim karcinomom pogotovo u onih s uznapredovalom bolešću i metastazama u jetri. Proljev može biti hipersekretoran ili može nastati kao posljedica pojačanog motiliteta gastrointestinalnog sustava. Za pacijente u ovom stadiju bolesti može biti vrlo iscrpljujuć te može dodatno narušavati kvalitetu života. Iz ovog je razloga proljev potrebno liječiti, a prvu terapijsku liniju predstavljaju loperamid, difenoksilat ili kodein. (21) Medularni karcinom štitnjače može osim kalcitonina lučiti i druge hormone poput kortikotropin-oslobađajućeg hormona (*Corticotropin-releasing hormone*, CRH) i adrenokortikotropnog hormona (ACTH) te na taj način može uzrokovati Cushingov sindrom. Medularni karcinom uzrok je 1%-3% svih Cushingovih sindroma. (58) Kontrola povišenih razina kortizola postiže se uklanjanjem jetrenih metastaza operacijom ili kemoembolizacijom, medikamentozno ketokonazolom, mifepristonom, aminoglutetimidom ili bilateralnom adrenalektomijom. (59)

## 2.7. Postoperativna evaluacija

Nakon totalne tireoidektomije svakog se pacijenta mora evaluirati kako bi se na vrijeme otkrila prisutnost rezidualne ili progresivne bolesti te lokalizacija metastaza. Evaluacija se postiže mjerenjem kalcitonina i CEA u točno određenim intervalima kako bi se moglo procijeniti vrijeme udvostručenja te slikovnim snimanjem regija od važnosti za otkrivanje metastaza. (21) Na temelju tih informacija, pacijente možemo svrstati u tri rizične skupine. Prvu skupinu čine pacijenti s potpunim biokemijskim i strukturnim izlječenjem. U toj skupini nađene su nemjerljive razine kalcitonina, normalne razine CEA te nije nađen dokaz o strukturnoj bolesti. Druga skupina predstavlja biokemijsko inkompletno izlječenje, a definirana je mjerljivim razinama kalcitonina te abnormalnim razinama CEA, ali bez dokaza o strukturnoj bolesti. Naposljetku, treću skupinu čine pacijenti sa strukturno nepotpunim izlječenjem te ih karakterizira perzistentna ili rekurentna strukturna bolest s povišenim razinama kalcitonina i CEA. (60) Također, pacijentima se može odrediti i TNM stadij temeljen na veličini tumora, zahvaćanju limfnih čvorova i udaljenom širenju tumora. (21) Postoperativna normalizacija kalcitonina u serumu povezana je s povoljnim ishodom. Međutim, kalcitoninu je potrebno 3 mjeseca da dostigne svoju najnižu razinu u serumu, a CEA zbog produljenog poluživota čak i dulje. (61) Stoga, razine kalcitonina i CEA treba mjeriti 3 mjeseca postoperativno, a ukoliko se ne detektiraju ili su unutar normalnog raspona, treba ih mjeriti svakih 6 mjeseci tijekom jedne godine, nakon toga jednom godišnje svake godine. Pacijenti čije su postoperativne razine kalcitonina u serumu povišene, ali manje od 150 pg/ml, trebaju obaviti fizikalni i ultrazvučni pregled vrata. Ako su oba pregleda negativna, pacijente treba nastaviti pratiti fizikalnim pregledima,

mjerenjem kalcitonina i CEA te ultrazvukom svakih 6 mjeseci. Pacijente kojima je postoperativna razina kalcitonina viša od 150 pg/ml treba uputiti na slikovne pretrage. (21) Tehnike snimanja za otkrivanje perzistentnog ili ponavljajućeg medularnog karcinoma uključuju CT vrata i prsnog koša, MR s kontrastom i ultrazvuk jetre, scintigrafiju kostiju, MR kralježnice i zdjelice, pozitronsku emisijsku tomografiju (PET), fluorodeoksiglukoza pozitronsku emisijsku tomografiju (FDG-PET), <sup>18</sup>F-dihidroksifenilalanin pozitronsku emisijsku tomografiju (F-DOPA-PET). (62) Trajni porast vrijednosti CEA nakon totalne tireoidektomije pokazatelj je metastatske bolesti čak i u odsutnosti povišenih vrijednosti kalcitonina. (63) Vremena udvostručivanja kalcitonina i CEA vrlo su važni pokazatelji prognoze i progresije bolesti. (64,65) Dvostruki porast kalcitonina za manje od 6 mjeseci loš je prognostički znak s petogodišnjim preživljenjem od 25 %, a desetogodišnjim preživljenjem od 8%. Kada je vrijeme udvostručenja između 6 mjeseci i 2 godine, petogodišnje preživljenje je 92%, a desetogodišnje 37%. Dvostruki porast kalcitonina za više od dvije godine povezan je s duljim preživljenjem. (66) ATA osigurava online kalkulator za određivanje vremena udvostručenja serijskog serumskog CTN i CEA mjerenja. (21) Također, poželjno je koristiti i stimulaciju kalcitonina pentagastrinom ili kalcijem kako bismo potvrdili odsutnost ili prisutnost rezidualnog tumora. Budući da kalcitonin može biti fiziološki ili patološki povišen u različitim stanjima, dobro je znati da se njegove razine u malignim bolestima koje nisu medularni karcinom štitnjače ne povećavaju kao odgovor na stimulaciju kalcijem ili pentagastrinom. (12)

## 2.8. Medularni karcinom u dječjoj dobi

Medularni karcinom štitnjače vrlo je rijetka pojava u pedijatrijskoj skupini pacijenata. Incidencija je 0,03 na 100 000 stanovnika godišnje. Sporadični medularni karcinom čini 65-75% slučajeva medularnog karcinoma u odraslih, a u djece se ne nalazi gotovo nikada. Većina pedijatrijskih medularnih karcinoma je nasljedna. Prognoza medularnog karcinoma u pedijatrijskoj dobi vrlo je zadovoljavajuća. Petogodišnje preživljenje je 95%, a petnaestogodišnje 86%. (67) Dakle, pedijatrijski pacijenti imaju raniji i manje uznapredovali oblik bolesti prilikom dijagnoze od odraslih pacijenata te su im prognoze za preživljenje znatno bolje. Iz ovog je razloga bitno da se medularni karcinom u djece što prije dijagnosticira i aktivno liječi. (68) Kod djece koja su naslijedila mutirani RET gen preporuča se učiniti profilaktičku tireoidektomiju, iako će većina pacijenata već tada imati CCH ili medularni karcinom štitnjače. Cilj profilaktičke tireoidektomije je ukloniti štitnjaču prije nego što se medularni karcinom razvije ili dok je još u ranom stadiju i ograničen na žlijezdu. (21) Djeci iz kategorije ATA-HST s mutacijom kodona M918T preporuča se tireoidektomija već u prvoj godini života, poželjno već u prvim mjesecima. Djeci iz kategorije ATA-H tireoidektomija je preporučena u petoj godini života ili ranije ovisno o razini kalcitonina u serumu. Središnja disekcija vrata izvodi se u slučajevima kada je razina kalcitonina iznad 40 pg/ml ili kada postoji slikovni dokaz o metastazama u limfnim čvorovima. Djeci iz ATA-MOD kategorije preporučuje se fizikalni pregled, ultrazvuk vrata i mjerenje bazalnih razina kalcitonina u serumu od pete godine jednom ili dva puta godišnje. (21) Djeca, a posebno dojenčad imaju veću stopu komplikacija nakon tireoidektomije u odnosu na odraslu populaciju. Najčešća komplikacija je hipoparatireoidoza. Paratireoidne žlijezde su vrlo malene i prozirne u dječjoj dobi pa ih je



teško razlikovati od okolnih tkiva čak i kada operaciju izvode najiskusniji kirurzi. (69,70)

Isto tako, postoji i opasnost od štetnih učinaka nedovoljne nadoknade hormona štitnjače što može dovesti do poremećenog razvoja mozga i usporenog tjelesnog rasta i razvoja.

(71)

### **3. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru, doc.dr.sc. Ivanu Rašiću, na usmjeravanju, pomoći i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog rada.

Posebno se zahvaljujem mami, tati, Nikolini, Gabrijeli i Jakovu, ali i cijeloj svojoj velikoj obitelji i svim prijateljima. Hvala vam što ste imali toliko razumijevanja, strpljenja i podrške za mene. Hvala vam što ste vjerovali u mene i bodrili me na svakom koraku mog školovanja.

#### 4. LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE, Medicinska fiziologija-udžbenik, 13. izd., Zagreb, Medicinska naklada, 2017., poglavlje 77
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, Patologija, 5. izd., Zagreb, Medicinska naklada, 2018., poglavlje 19
3. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1054-1067. doi:10.1056/NEJa1501993
4. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):317-22. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
6. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D i sur. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2000;6(3):1093-103.
7. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(Suppl 2):S10–8.
8. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G i sur. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ;88(5):2318-26. doi: 10.1210/jc.2002-021907

9. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(1):17-44. doi: 10.1677/ERC-08-0154. Epub 2008 Nov 5.
10. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH i sur. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 ;126(3):1052-66. doi: 10.1172/JCI85271. Epub 2016 Feb 15
11. Bible KC. Treating advanced radioresistant differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):854-5. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70342-X. Epub 2012 Aug 14.
12. Raue F, *Medullary Thyroid Carcinoma, Biology – Management – Treatment*, Cham, Springer, 2015.
13. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(5):332-336. doi:10.1097/MED.0000000000000359
14. Accardo G, Conzo G, Esposito D, Gambardella C, Mazzella M, Castaldo F i sur. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *Int J Surg*. 2017;41 Suppl 1:S2-S6. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.02.064.
15. Calò PG, Pisano G, Medas F, Marcialis J, Gordini L, Erdas E i sur., Total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer: is it an adequate treatment? *World J Surg Oncol*. 2014 20;12:152. doi: 10.1186/1477-7819-12-152.

16. Falvo L, Catania A, Sorrenti S, D'Andrea V, Berni A, De Stefano M i sur., Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol.* 2004;88(4):217-22. doi: 10.1002/jso.20140.
17. Chu YH, Lloyd RV. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances Including MicroRNA Expression. *Endocr Pathol.* 2016;27(4):312-324. doi: 10.1007/s12022-016-9449-0.
18. Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, Vcelak J, Novak Z, Duskova J i sur., Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 12;284(1-2):21-7. doi: 10.1016/j.mce.2007.12.016. Epub 2008 Jan 8.
19. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):E863-8. doi: 10.1210/jc.2010-1921. Epub 2011 Feb 16.
20. Calò PG, Medas F, Pisano G, Boi F, Baghino G, Mariotti S, Nicolosi A. Differentiated thyroid cancer: indications and extent of central neck dissection--our experience. *Int J Surg Oncol.* 2013;2013:625193. doi: 10.1155/2013/625193. Epub 2013 Sep 26.
21. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF i sur; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.

22. Galuppini F, Censi S, Moro M, Carraro S, Sbaraglia M, Iacobone M i sur., MicroRNAs in Medullary Thyroid Carcinoma: A State of the Art Review of the Regulatory Mechanisms and Future Perspectives. *Cells*. 2021 20;10(4):955. doi: 10.3390/cells10040955
23. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol*. 2019;26(5):338-344. doi:10.3747/co.26.5539
24. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C i sur. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 ;99(4):1253-63. doi: 10.1210/jc.2013-2928. Epub 2013 Nov 25.
25. Liu MJ, Liu ZF, Hou YY, Men YM, Zhang YX, Gao LY i sur. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017 18;8(16):27520-27528. doi: 10.18632/oncotarget.15897.
26. Trimboli P, Giovanella L, Valabrega S, Andrioli M, Baldelli R, Cremonini N i sur. Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: a retrospective multicenter study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014 ; 33(1):87. doi: 10.1186/s13046-014-0087-4.
27. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, Saggiorato E, Guidobaldi L, Romanelli F i sur. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 ;80(1):135-40. doi: 10.1111/cen.12234. Epub 2013 May 20.

28. Passos I, Stefanidou E, Meditskou-Eythymiadou S, Mironidou-Tzouveleki M, Manaki V, Magra V i sur. A Review of the Significance in Measuring Preoperative and Postoperative Carcinoembryonic Antigen (CEA) Values in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):609. doi: 10.3390/medicina57060609.
29. Turkdogan S, Forest VI, Hier MP, Tamilia M, Florea A, Payne RJ. Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 ;47(1):55. doi: 10.1186/s40463-018-0303-x.
30. Boerner SLAS. *Biopsy Interpretation of the Thyroid*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017.
31. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):69-75. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)13.
32. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehner HD i sur European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003 ;349(16):1517-25. doi: 10.1056/NEJMoa012915
33. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1989 ;111(10):802-6. doi: 10.7326/0003-4819-111-10-802

34. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, Pritelli C, Alessi E, Cortelazzi D i sur. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 ;59(2):156-61. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01782.x.
35. Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I i sur. ; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat*. 2011 ;32(1):51-8. doi: 10.1002/humu.21385.
36. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:1-20. doi: 10.1196/annals.1353.001
37. Asari R, Scheuba C, Kaczirek K, Niederle B. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arch Surg*. 2006;141(12):1199-205; discussion 1205. doi: 10.1001/archsurg.141.12.1199.
38. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, Valk GD, Vriens MR, Borel Rinkes IH. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract*. 2011;17(1):7-15. doi: 10.4158/EP10050.OR
39. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med*. 2005 Jan;257(1):27-37. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01428.x.



40. Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg.* 2004;239(5):704-8; discussion 708-11. doi: 10.1097/01.sla.0000124448.49794.74
41. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y i sur. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ;97(4):1250-7. doi: 10.1210/jc.2011-1546. Epub 2012 Feb 8.
42. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2655-63. doi: 10.1210/jc.2009-2368. Epub 2010 Mar 25
43. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C i sur. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(4):493-7. doi: 10.1016/j.ejso.2006.10.021. Epub 2006 Nov 27.
44. Brauckhoff M, Machens A, Thanh PN, Lorenz K, Schmeil A, Stratmann M i sur. Impact of extent of resection for thyroid cancer invading the aerodigestive tract on surgical morbidity, local recurrence, and cancer-specific survival. *Surgery.* 2010;148(6):1257-66. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.011.
45. Börcek P, Asa SL, Gentili F, Ezzat S, Kiehl TR. Brain metastasis from medullary thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr0920103301. doi: 10.1136/bcr.09.2010.3301

46. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2296-307. doi: 10.1210/jc.2010-1996.
47. Quan GM, Pointillart V, Palussière J, Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012 ;22(2):125-30. doi: 10.1089/thy.2010.0248. Epub 2011 Dec 16.
48. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V i sur. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer*. 2001;84(12):1586-90. doi: 10.1054/bjoc.2001.1832.
49. Fromigué J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2496-9. doi: 10.1210/jc.2005-2401. Epub 2006 Apr 11.
50. Santarpia L, El-Naggar AK, Sherman SI, Hymes SR, Gagel RF, Shaw S i sur. Four patients with cutaneous metastases from medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2008;18(8):901-5. doi: 10.1089/thy.2007.0179.
51. Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):514-524. doi: 10.3803/EnM.2021.1082. Epub 2021 Jun 22.
52. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K i sur. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 ;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.

53. Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, Yokozawa T, Kobayashi K, Ito Y i sur. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. *World J Surg.* 2002;26(8):1023-8. doi: 10.1007/s00268-002-6665-1. Epub 2002 May 21.
54. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregini E, Ferrari L, Di Bartolomeo M i sur. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1998;83(2):372-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980715)83:2<372::aid-cnrcr23>3.0.co;2-p.
55. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(8):863-71. doi: 10.1089/thy.2009.0417.
56. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH i sur. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3639-46. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4659. Epub 2013 Sep 3. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2014 Jun 10;32(17):1864.
57. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M i sur., Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040. Epub 2011 Oct 24.
58. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes

of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4955-62. doi: 10.1210/jc.2004-2527. Epub 2005 May 24.

59. Pozza C, Graziadio C, Giannetta E, Lenzi A, Isidori AM. Management Strategies for Aggressive Cushing's Syndrome: From Macroadenomas to Ectopics. *J Oncol.* 2012;2012:685213. doi: 10.1155/2012/685213. Epub 2012 Aug 9.

60. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(2):242-9. doi: 10.1089/thy.2014.0277. Epub 2014 Nov 24.

61. Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 ;8(8):466-75. doi: 10.1038/nrendo.2012.38

62. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L i sur. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4185-90. doi: 10.1210/jc.2007-1211. Epub 2007 Aug 28.

63. Chen L, Zhao K, Li F, He X. Medullary Thyroid Carcinoma With Elevated Serum CEA and Normal Serum Calcitonin After Surgery: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol.* 2020;10:526716. doi: 10.3389/fonc.2020.526716.

64. Passos I, Stefanidou E, Meditskou-Eythymiadou S, Mironidou-Tzouveleki M, Manaki V, Magra V i sur. A Review of the Significance in Measuring Preoperative and Postoperative Carcinoembryonic Antigen (CEA) Values in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). *Medicina (Kaunas).* 2021;57(6):609. doi: 10.3390/medicina57060609

65. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F i sur. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(2):239-46. doi: 10.1530/EJE-07-0667.
66. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6077-84. doi: 10.1210/jc.2005-0044. Epub 2005 Aug 9.
67. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res*. 2009;156(1):167-72. doi: 10.1016/j.jss.2009.03.098. Epub 2009 May 8.
68. Zhao Z, Yin XD, Zhang XH, Li ZW, Wang DW. Comparison of pediatric and adult medullary thyroid carcinoma based on SEER program. *Sci Rep*. 2020;10(1):13310. Published 2020 Aug 6. doi:10.1038/s41598-020-70439-7
69. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, Roman SA. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3058-65. doi: 10.1210/jc.2008-0660. Epub 2008 Jun 3.
70. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, Ann Sosa J. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery*. 2008;144(6):869-77; discussion 877. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.033.

71. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, Klar E, Senninger N, Weber T i sur. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. Eur J Endocrinol. 2006;155(2):229-36. doi: 10.1530/eje.1.02216.

## 5. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. svibnja 1997. godine. u Zagrebu. Odrasla sam i živim u Mariji Bistrici. Osnovnu školu Marija Bistrica pohađala sam od 2004. do 2012. godine kada upisujem Gimnaziju Sesvete. Srednjoškolsko obrazovanje završavam 2016. godine s odličnim uspjehom te upisujem Medicinski Fakultet u Zagrebu u akademskoj godini 2016./2017. Pasivni sam član Studentske sekcije za dermatovenerologiju. Aktivno se koristim engleskim, a pasivno talijanskim jezikom. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.

