

Hereditární karcinomy štítné žlázy a jejich molekulární diagnostika

Šárka Dvořáková, Eliška Václavíková, Vlasta Sýkorová, Tereza Hálková, Běla Bendlová

Oddělení molekulární endokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Karcinomy štítné žlázy jsou nejčastější malignitou endokrinního systému a jejich incidence stále vzrůstá. Většina nádorů štítné žlázy se vyskytuje sporadicky, nicméně některé se dědí v rodinách. Podle buněk původu můžeme karcinomy rozdělit na dvě skupiny. Do první skupiny patří medulární karcinom štítné žlázy vycházející z parafolikulárních C-buněk. 20 - 25 % medulárních karcinomů štítné žlázy je dědičných v rámci syndromů mnohočetné endokrinní neoplázie typu 2. Genetickou příčinou jsou aktivující zárodečné mutace v *RET* proto-onkogenu, které se dědí autozomálně dominantně. V současné době je již zavedeno rutinní genetické testování a presymptomatická léčba v podobě profylaktické totální tyreoidektomie, která je načasována na základě genotypově-fenotypové korelace. Druhou skupinou karcinomů jsou karcinomy pocházející z folikulárních buněk štítné žlázy, které se dále dělí na diferencované (papilární a folikulární) a nediferencované (anaplastický a níže diferencovaný). I zde je 5-15 % karcinomů dědičných, a to buď v rámci různých dědičných syndromů (Gardnerův, Cowdenův, Wernerův, Carneyho komplex), nebo jen jako samostatný familiární papilární karcinom štítné žlázy. Ačkoliv u dědičných rakovinných syndromů je genetická podstata již většinou známá (*APC*, *PTEN*, *PRKAR1a* a *WRN* geny), příčina nesyndromického familiárního papilárního karcinomu štítné žlázy se zatím zkoumá, nicméně již bylo objeveno několik slibných genetických lokusů.

Klíčová slova: medulární karcinom štítné žlázy – MEN2 syndrom - karcinom štítné žlázy – genetika – *RET* proto-onkogen

Hereditary thyroid carcinoma and its molecular diagnostics

SUMMARY

Thyroid carcinoma is the most common malignancy of the endocrine system and its incidence is still growing. The majority of thyroid tumors occur in sporadic form, however, some are inherited in families. The carcinomas can be divided into two groups according to the types of thyroid cells. Medullary thyroid carcinoma is derived from parafollicular C-cells. 20 - 25% of medullary thyroid carcinomas are inherited in multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. Genetic causes are activated by germ-line mutations in the *RET* proto-oncogene, which are transmitted autosomal, dominantly. At present the routine genetic screening and presymptomatic treatment (i.e. prophylactic total thyroidectomy) on the basis of genotype-phenotype correlation has already been developed. The second group consists of carcinomas derived from follicular cells of thyroid that can be divided into differentiated (papillary and follicular) and nondifferentiated (anaplastic and poorly differentiated) ones. Also in this group 5-15% of carcinomas are cases of different familial syndromes (Gardner, Cowden, Werner syndromes and Carney complex) or only simple familial papillary thyroid carcinoma. Although the genetic basis of inherited cancer syndromes are mostly known (*APC*, *PTEN*, *PRKAR1a* and *WRN* genes), the cause of nonsyndromic familial papillary thyroid carcinoma is still under investigation, several predisposition genetic loci are recognized.

Keywords: Medullary thyroid carcinoma – MEN2 syndrome – thyroid carcinoma – genetics – *RET*-proto-oncogene

Cesk Patol 2014; 50(2): 81-86

Karcinomy štítné žlázy, ačkoliv představují jen 1,5 % všech malignit, jsou nejčastější endokrinní malignitou (až 95 % endokrinních malignit). Postihují 3krát častěji ženy než muže a jejich incidence ne ze zcela objasněných příčin neustále výrazně stoupá. Karcinomy štítné žlázy rozdělujeme podle původu buněk, ze kterých jsou odvozeny, na medulární karcinomy štítné žlázy (MTC) vycházející z parafolikulárních C-buněk a na karcinomy odvozené od folikulárních buněk, tedy tzv. nemedulární

karcinomy štítné žlázy. Sem patří nejčastější diferencované karcinomy - papilární karcinom (PTC) a folikulární karcinom štítné žlázy (FTC) (schéma 1). Většina diferencovaných karcinomů má poměrně dobrou prognózu, na rozdíl od nediferencovaného anaplastického karcinomu štítné žlázy (ATC), který je ale velmi vzácný (1).

Karcinomy štítné žlázy se většinou vyskytují sporadicky, vzácně jako familiární onemocnění. Familiární formy medulárního karcinomu štítné žlázy (FMTC) představují asi 20 - 25 % případů MTC. Familiární medulární karcinom je obvykle součástí mnohočetné endokrinní neoplázie typu 2 (MEN2A, MEN2B), nebo se v rodinách vyskytuje samostatně jako prostý FMTC. Familiární formy nemedulárních karcinomů štítné žlázy (FNMTC) představují 5 - 15 % těchto karcinomů odvozených z folikulárních buněk. Je to velmi heterogenní skupina dědičných onemocnění zahrnující jak tumory asociované s různými syndromy, tak tumory nesyndromické. Ačkoliv genetická podstata familiárních

Adresa pro korespondenci:

RNDr. Šárka Dvořáková, Ph.D.

Oddělení molekulární endokrinologie

Endokrinologický ústav

Praha 1, 11694

tel.: 224905301, fax: 224905325

e-mail: sdvorakova@endo.cz