
Carcinoma midollare della tiroide (MTC)

Prof Francesco Lippi

La genetica del cancro midollare della tiroide (MTC)

Circa l'1 per cento di tutti i tumori negli Stati Uniti sono un carcinoma della tiroide. Il 3- 4 % di questi tumori sono carcinoma midollare della tiroide (MTC).

La maggior parte dei casi sono sporadici (**carcinoma midollare sporadico**) e si verifica in assenza di una storia familiare. Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) origina dalle cellule parafollicolari o cellule C della ghiandola tiroide. Le cellule producono la calcitonina (che rappresenta il marker anche pre-operatorio di questo raro tumore).

I casi familiari rappresentano la **neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2)**.

Che cosa è la neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2)

La neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2) è un modificazione genetica associata ad un rischio elevato di sviluppare per tutta la vita carcinoma midollare della tiroide. MEN 2 is caused by germline (inherited) mutations in the RET proto-oncogene located on chromosome 10. La MEN 2 è causata da una mutazione della linea germinale (ereditato) del proto-oncogene RET, localizzato sul cromosoma 10. I proto-oncogeni sono responsabili per promuovere la crescita delle cellule. Quando i proto-oncogeni sono alterati o mutati, diventano oncogeni che possono promuovere la crescita incontrollata delle cellule e in ultima analisi, la formazione di tumori. Avere una mutazione in una sola delle due copie di un particolare proto-oncogene è sufficiente a provocare un cambiamento nella crescita cellulare. Per questo motivo, gli oncogeni sono detti essere "dominanti" a livello cellulare (anche se il cambiamento di crescita cellulare può o non può essere rilevabili a livello clinico). Tuttavia, il processo di sviluppo di un cancro richiede effettivamente mutazioni nei geni di controllo multiplo della crescita. Therefore, inheriting a mutation in one copy of the RET gene is just the first step in the process. Pertanto la mutazione ereditata in una sola copia del gene RET è solo il primo passo nel processo. Il resto delle mutazioni necessarie per lo sviluppo del tumore sono acquisite (non ereditate). Quali sono le cause per sviluppare ulteriori mutazioni non sono note. Le cause possono essere agenti chimici, fisici o biologici oppure esposizioni ambientali o la possibilità di errori nella replicazione del DNA.

Fisiopatologia

L' MTC è in genere diagnosticato con l'esame obiettivo come un nodulo solitario del collo e la metastatizzazione ai linfonodi laterocervicale è frequente. Metastasi a distanza si possono avere nel fegato nei polmoni, alle ossa e al cervello.

L' MTC sporadico è in genere unilaterale.

In associazione con la neoplasia endocrina multipla (MEN) è spesso bilaterale e multicentrico. L' MTC tipicamente è la prima malattia osservata sia nella MEN 2A che nella MEN 2B.

Quali sono i sottotipi di MEN 2

Tutti i casi la neoplasia endocrina multipla sono ereditate con modalità autosomica dominante, il che significa che i figli di una persona colpita il 50 per cento sono a rischio di ereditare la mutazione del gene. Ci sono tre sottotipi di MEN 2, a seconda di quali altre caratteristiche cliniche sono presenti (oltre al carcinoma midollare della tiroide):

- **neoplasia endocrina multipla (MEN) 2A** (60 per cento al 90 per cento dei casi di MEN)
Le sue caratteristiche comprendono:
 - o aumento del rischio di feocromocitoma (un tumore delle cellule cromaffini, presenti nella ghiandola surrenale; adenoma solitamente benigni) e paratiroideo o iperplasia delle paratiroidi
 - o il 95% dei casi hanno colpito un genitore (in alcuni casi, un bambino può essere diagnosticato con MTC prima che il genitore sia diagnosticato), mentre il 5 per cento sono de novo (nuovi casi di presenza in una famiglia)
 - o il 95% dei casi hanno una mutazione nel gene RET
- **MTC familiare** (5 per cento al 35 per cento dei casi di MEN)
Le caratteristiche comprendono:
 - quattro o più persone fisiche con MTC
 - average age of onset of MTC may be later than with MEN 2A L'età media di insorgenza della MTC può essere in età più avanzata rispetto ai pazienti con MEN 2A
 - Nel 100% dei casi vi è un genitore affetto *
 - Non è presente il feocromocitoma o malattia delle paratiroidi
 - L' 85 per cento dei casi ha una mutazione nel gene RET

* In alcuni casi, un bambino può essere diagnosticato con MTC prima del genitore.

- **neoplasia endocrina multipla (MEN) 2B** (5% dei casi MEN)
Le caratteristiche comprendono:
 - un rischio elevato durante tutta la vita di sviluppare MTC
 - insorgenza della MTC nella prima infanzia
 - aumento del rischio di feocromocitoma (un tumore delle cellule cromaffini, presenti nella ghiandola surrenale, di solito benigne, o noncancerous)
 - malattia associa delle paratiroidi non comune
 - ganglioneuromatosis (infiammazione delle cellule nervose) nel tratto gastrointestinale (40%)
 - caratteristico aspetto del viso con neuromi (tumori), della lingua, delle labbra, degli occhi, delle labbra (possono sembrare "blubbery")
 - aspetto del corpo alto, magro, tipo "marfanoide (75%)

- Il 50% dei casi hanno un genitore affetto, mentre il 50 per cento sono de novo (nuovi casi di presenza in una famiglia)
- Il 95% dei casi hanno una mutazione nel gene RET

La Società Americana di oncologi clinici (ASCO) classifica MEN 2 come un "gruppo 1" il che significa che i test genetici (in questo caso di mutazioni nel gene RET) è considerata parte della gestione standard per i parenti di primo grado (genitore , fratelli, figli) di soggetti affetti. Le persone che sono positive per mutazioni possono avere la rimozione della tiroide a titolo preventivo, seguita da test biochimici di screening per altri tumori endocrini. I test genetici dei parenti inalterati è più utile quando una mutazione germinale è già stata identificata in un membro della famiglia colpita.