

Summary

In the study we compared the opportunities of microsurgical suture and atraumatique methods of the pharynx defects after laryngectomy for cancer. The results of the used microsurgical techniques were favourable in 83,3% of cases.

CARCINOMUL MEDULAR TIROIDIAN: REVISTA LITERATURII ȘI DATE PROPRII

Anatol Cernii¹, dr.h. în medicină, prof. univ. **Andrei Țâbârnă**², oncolog, **Adrian Clipca**¹, oncolog, **Mihail Toderăș**¹, dr.h. în medicină, Institutul Oncologic¹, USMF „N. Testemițanu”²²

Carcinomul medular tiroidian (CMT) este o neoplazie neuroendocrină cu originea din celulele parafoliculare C, care secretă calcitonină și care sunt iod-independente. CMT nu răspunde la terapia cu iod radioactiv și este numai parțial sensibil la radioterapie (Șt. Milcu și colab., 1984). CMT are un prognostic mai rezervat decât formele diferențiate, carcinoamele papilare și foliculare, dar mai bun ca forma anaplazică de cancer tiroidian (M.A.Mureșan, 1995), este o tumoare rară, reprezentând până la 10% din tumorile maligne tiroidiene. Incidența CMT poate varia în timp și în diverse arii geografice, iar datele despre rata acestuia printre toate cancerurile tiroidiene diferă de la autor la autor: 1,5 – 3% în statistica lui Șt. Milcu și colab. (1984), 7% - conform datelor lui M.A.Block (1990), 5,2% - în practica lui J.R.Hahm et al. (2001).

Deși în ultimii ani se observă o creștere a adresabilității bolnavilor de cancer tiroidian către Institutul Oncologic din Moldova, incidența CMT nu sporește, doar ceva variază din an în an. Conform datelor publicate anterior (A.Cernii și colab., 2005), din 1985 (anul precedent accidentului nuclear de la Cernobîl) până în 2004, incidența cancerului tiroidian în Republica Moldova a sporit mai mult de două ori, de la 77 până la 165 cazuri anual de îmbolnăvire. În Departamentul de Morfopatologie al Institutului Oncologic din Moldova au fost investigate histopatologic 60 de canceruri tiroidiene în 1985 și 163 în 2004. Printre aceste canceruri, rata CMT a fost de 3 (5,0%) cazuri în 1985 și 1 (0,6%) caz în 2004. Semnificativ a crescut numai numărul carcinoamelor foliculare din celule A iod-captante. CMT, fiind iod-independent, rămâne rar întâlnit.

Pornind de la datele histogenetice, considerăm că CMT nu poate fi etichetat ca un carcinom, deoarece nu se dezvoltă din celulele epiteliale ale tiroidei (celulele A). CMT este, de fapt, un apudom (APUD-om) malign, având ca sursă celulele parafoliculare C, care, la rândul lor, împreună cu alte celule endocrine (audocite) dispersate prin organism, sunt incluse în sistemul APUD (de la *Amine Percursore Uptake and Decarboxylation*), acesta fiind derivat în perioada embriogenetică din celulele creștelor neurale (M.J.Shapiro, 1977; И.М.Кветной, 1981; A.N.Schmidt, 2002). În funcție de localizarea tisulară și originea celulară, apudomele, ca și apudocitele normale, secretă bioamine sau hormoni peptidici: serotonin, melatonin, catecholamine, somatostatin, glucagon, insulin, gastrin, calcitonin etc. (Д.И.Головин, А.А.Никонов, 1981; И.М.Кветной, 1981). Ca particularități morfologice esențiale ale apudomelor pot fi menționate granulele secretorii neuroendocrine, prezente în citoplasma apudocitelor, care pot fi detectate electronmicroscopic sau imunohistochimic, de asemenea amiloidul prezent în tumori, acesta fiind deosebit de abundent în CMT. Amiloidul poate fi identificat în secțiunile histologice ca o masă amorfă eozinofilă și ca o substanță care se colorează electiv cu iod, roșu de Congo, metil violet sau violet de gențiană (I.Moraru, 1980).

Amiloidul este o substanță proteică constituită din fibre insolubile fine și lungi cu diametrul de aproximativ 7-10 nm (J.D.Sipe, 1992), care se depune extracelular în diverse condiții patologice însoțite de afectarea metabolismului proteic, cum sunt afecțiunile prionice cerebrale, boala Alzheimer, bolile inflamatorii cronice, diabetul zaharat tipul II, afecțiunile sistemice ereditare sau idiopatice, imunopatiile, tumorile etc. (R.Khurana et al., 2004). Printre tumori, deseori sunt însoțite de depuneri

de amiloid unele carcinoame mamare și carcinomul pavimentos bronhopulmonar (B.E.Hallyday et al., 1998). Apudomele, după cum am menționat mai sus, frecvent produc amiloid, acesta fiind constant prezent în CMT și metastazele ganglionare ale acestuia (L.Scoposi et al., 1996). Prin utilizarea microscopiei imunoelectronice s-a observat (S.N.Huang, D.Goltzman, 1978) exocitoza granulelor endocrine din celulele CMT cu eliberarea materialului secretoriu în matricele extracelular, iar prin analiza spectrometrică s-a demonstrat (R.Khurana et al., 2004) că moleculele de calcitonină sunt constituenții principali ai amiloidului din CMT.

Histopatologic, în secțiunile colorate cu hematoxilină și eozină, am studiat 32 de cazuri de CMT, acumulate pe parcursul anilor în Departamentul de Morfopatologie al Institutului Oncologic. Trei cazuri de CMT au fost cercetate electronomicroscopic și imunohistochimic. Pentru microscopia electronică a fost utilizat materialul tisular extras din arhiva formalinică, imediat după ce s-a constatat histopatologic prezența în tiroidă a CMT. Materialul a fost postfixat în aldehydă glutarică 5% și tetraoxid de osmiu 2%, deshidratat și inclus în epon-araldit. Secțiunile ultrafine au fost examinate la microscopul electronic JEM-100SX.

Imunohistochimic a fost vizualizată cromogranina A – proteina acidă solubilă, pe care o conțin în granulele secretorii ale celulelor endocrine și majoritatea tumorilor de origine neuroendocrină. Cu acest scop au fost utilizați anticorpi policlonali anti-cromogranina A (Daco, code N1535) și anticorpii secundari cu sistemul de vizualizare (Dacocytomation LSAB2 System HRP, code K0673).

În secțiunile colorate cu hematoxilină și eozină, CMT a fost constituit din celule neoplazice poligonale cu citoplasmă fin granulară, cu nuclee rotunde, uneori de dimensiuni mari. Celulele erau dispuse în cordoane fine sau grupate în aglomerări de diferite dimensiuni, rareori în structuri pseudoglandulare. S-au întâlnit, de asemenea, celule fuziforme și de dimensiuni mici. În toate cazurile grupurile de celule neoplazice erau înconjurată de o stromă abundentă, care conținea o masă amorfă eozinofilă – amiloidul. În unele cazuri, în stromă erau prezente infiltrate limfocitare, arii de calcificate și mici focare hemoragice.

În secțiunile histologice, colorate imunohistochimic (*fig.1*), citoplasma celulelor neoplazice conținea cromogranina A, care se prezenta ca o abundență de granule brune. De menționat prezența printre celulele neoplazice a celulelor lipsite de cromogranina A, care reprezentau, probabil, populația celulară puțin diferențiată, fără de granule secretorii neuroendocrine în citoplasmă.



Fig. 1. Carcinom medular tiroidian. Granule de cromogranină în citoplasma celulelor neoplazice. Reacție imunohistochimică. x 1000

Electronomicroscopic (*fig.2*), CMT era constituit din grupuri de celule neoplazice, înconjurată de stromă colagenizată cu mase amorfe de amiloid. Citoplasma unor celule conținea numeroase granule secretorii neuroendocrine, care aveau un conținut dens. Granulele erau preponderent de formă sferică și aveau diametrul de 0,1 – 0,2 mcm. Celule neoplazice fără de granule secretorii, de asemenea, erau prezente, altfel spus, nu se prezentau încă cu o diferențiere neuroendocrină vădită. În unele

celule, citoplasma conținea aglomerări de filamente lungi și undulate, care aveau grosimea de circa 8 nm și care nu puteau fi referite la filamentele intermediare ale citoscheletului, care întotdeauna sunt rectilinii. Probabil, aglomerările filamentoase decelate de noi reprezintă depuneri intracitoplasmice de amiloid. Mecanismul de depunere intracitoplasmică a amiloidului rămâne obscur, deși poate fi admisă posibilitatea degradării intracitoplasmice a granulelor secretorii neuroendocrine cu revărsarea în citoplasmă a calcitoninei, a sursei viitorului amiloid. Cel puțin, prin microscopia optică și cea electronică au fost detectate mai anterior și recent incluziuni intracitoplasmice de amiloid (S.N.Huang, D.Goltzman, 1978; D.K.Das et al., 2007).

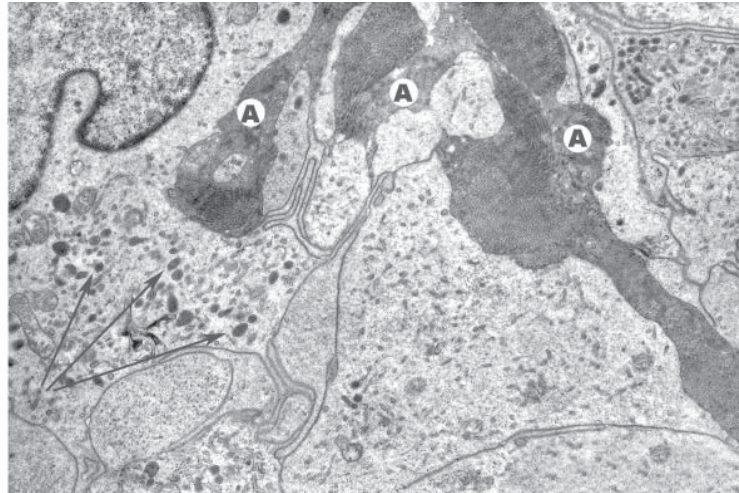


Fig. 2. Carcinom medular tiroidian. Granule secretorii endocrine (→) în citoplasma celulelor neoplazice și mase de amiloid (A) în spațiul intercelular. Electronografie. x 13000.

De menționat faptul că în cercetările noastre electronomicroscopice n-am reușit în nici un caz de CMT să depistăm între celulele neoplazice joncțiuni specializate, în special desmosomii. Acestea, precum și membrana bazală dintre celulele neoplazice și stromă, au fost totalmente absente, ceea ce demonstrează că CMT în esența sa nu este o tumoră epitelială, un carcinom derivat din celulele epiteliale. Desmosomii și membranele bazale sunt particularități obligatorii ale tumorilor epiteliale, fiind prezente, cum s-a demonstrat (V.Cavallare et al., 2004) și în carcinoamele cu originea din celulele epiteliale foliculare ale glandei tiroide. În acest context, CMT se prezintă în esența sa ca un apudom malign.

CMT, conform datelor lui M.J.Shapiro (1977), apare în 90% cazuri ca o neoplazie sporadică, de regulă, localizată unilateral, și în 10% cazuri în formă familială, bilateral localizată, în cadrul așa-numitului sindrom de neoplazii endocrine multiple, când se produce malignizarea apudocitelor din diferite organe. Termenul „neoplazia endocrină multiplă” (MEN - Multiple Endocrine Neoplasia) a fost introdus de Steiner și colab. în 1968 pentru a descrie o combinație de mai multe tumori endocrine cu transmitere ereditară autosomal dominantă. Atare combinații, cunoscute anterior ca sindromul Wermer și sindromul Sipple, au fost denumite sindromul MEN 1 și MEN 2 respectiv (citată după A.L.Maia et al., 2005).

În sindromul MEN 1 se produc mutații în antioncogene (în genele MEN 1) și se dezvoltă tumori neuroendocrine ale sistemului gastroenteropancreatic (P.Igaz et al., 2006). Gastrinoamele și insuloamele sunt cele mai frecvente apudoame, iar glucagonomul, VIP-omul și somatostatinomul se întâlnesc rar. Uneori la tumorile gastroenteropancreatice se asociază hipeplaziile sau neoplaziile glandelor paratiroide și ale glandelor suprarenale. Se menționează (P.Igaz et al., 2006; M.Anlauf et al., 2007) că apudoamele gastroenteropancreatice deseori însoțesc alte afecțiuni polineoplazice, cum sunt neurofibromatoza, boala von Hippel-Lindau și complexul scleroza tuberoasă.

MEN 2 este o stare patologică ereditară, cauzată de mutații în alelele protooncogenei RET (RET – acronim de la *R Earranged during Transfection*) și asociată cu un risc de 100% de instalare a CMT

(G.Szinnai et al., 2007), a tumorii, care este cauza principală de deces al pacienților cu acest sindrom. În această categorie de poliendocrinopatii se disting două sindroame: MEN 2A și MEN 2B.

Sindromul MEN 2A cuprinde 60 – 90% de pacienți cu CMT ereditar și se caracterizează prin asocierea CMT cu feocromocitoame suprarenale și adenoame paratiroidiene (G.Szinnai et al., 2003; M.A.Skinner et al., 2005). Sindromul MEN 2B, în plus la CMT și feocromocitom, include ganglioneuromatoza și neuroamele intestinale, habitusul marfanoid și deformațiile osoase (M.A.Kouvaraki et al., 2005; G.Szinnai et al., 2007). Unii cercetători (G.Szinnai et al., 2007) mai disting al treilea subtip al sindromului MEN 2, în care CMT nu este asociat cu endocrinopatii ale glandelor paratiroide și glandelor suprarenale. Membrii familiilor predispuse sindromului MEN 2, la care se decelează alele mutante ale protooncogenei RE, sunt supuși tiroidectomiei totale pentru prevenirea dezvoltării CMT (G.Szinnai et al., 2003; M.A.Skinner et al., 2005). Diagnosticul precoce atât al CMT ereditar, cât și al CMT sporadic se poate stabili prin aprecierea nivelului de calcitonină serică (R.L.Telander et al., 1986).

Așadar, CMT reprezintă o problemă medicală complexă și necesită un diagnostic precoce și corect, îndeosebi în formele lui ereditare.

Bibliografie selectivă

1. Anlauf M., Garbrecht N., Bauersfeld J. et al., *Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system*. Virhows Arch. 2007; Aug: (E pub).
2. Block M.A., *Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid*, Otolaryngol.Clin. North.Am., 1990; 23(3): 453-73.
3. Cavallari V., Albiero F., Ciccirello R. et al. *Morphological changes of follicular basal borders and basement membranes in benign and malignant nodular lesions of the thyroid gland: ultrastructural study*. Ultrastructure Pathol. 2004; 28(4): 199/207.
4. Cernî A., Țîbîrnă Gh., Clipca A., Procopie D., Gabunia M., *Considerente privind schimbările în timp de ordin epidemiologic și patologic ale tumorilor tiroidiene*, Congresul II Național de Oncologie, culegere de articole și teze, Chișinău, 2005, p.31-33.
5. Das D.K., Mallik M.K., George S.S. et al., *Secretory activity in medullary thyroid carcinoma: a cytomorphological and immunocytochemical study*, Diagn.Cytopathol., 2007; 35(6): 329-37.
6. Hahm J.R., Lee M.S., Min Y.K. et al., *Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases*, Thyroid 2001; 11(1): 73-80.
7. Hallyday B.E., Silverman J.F., Finley J.L., *Fine needle aspiration cytology of amyloid lesions*, Diagn.Cytopathol., 1998; 18: 270-75.
8. Huang S.N., Goltzman D., *Electron and immunoelectron microscopic study of thyroidal medullary carcinoma*, Cancer. 1978; 41(6): 2226-35.
9. Igaz P., Igaz I., Racz K., Tulassay Z., *Hereditary tumors of endocrine pancreas*, Orv.Hetil. 2006; 147(5): 195-200.
10. Khurana R., Agarwal A., Bajpai V.K. et al., *Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma*, Endocrinology.2004; 145(12):5465-70
11. Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Perrier N.D. et al., *Ret proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors*, Thyroid. 2005; 15(6): 531-44.
12. Maia A.L., Gross J.L., Punaes M.K., *Multiple endocrine neoplasia type 2*. Arq.Bras. Endocrinol.metabol., 2005; 49(5): 725-34.
13. Milcu Șt., Arseni C., Juvara I. și colab., *Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin*, Enciclopedia Oncologică, vol 14, Cluj-Napoca, 1984.
14. Moraru I., *Anatomie patologică*, vol.I, Editura Medicală, București, 1980.
15. Mureșan M.A., *Importanța factorilor prognostici în cancerele tiroidiene*, Cancerul (Cluj-Napoca), 1995, nr. 11-12, p.3-11.

16. Schmidt Ana-Nadia, *Embriologie specială*, Editura intelectuală, Cluj-Napoca, 2002.
17. Scoposi L., Sampietro G., Borracchi P. et al., *Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study of 109 consecutive patients*, *Cancer*. 1996; 78: 2173-83.
18. Shapiro M.J., *Medullary carcinoma of the thyroid gland*, *Am.Surg.*, 1977; 43(9): 601-9.
19. Sipe J.D., *Amyloidosis*, *Annu.Rev.Biochem.* 1992;64:947-75.
20. Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G. et al., *Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A*, *New Engl.J.Med.*, 2005; 353(11): 1105-13.
21. Szinnai G., Meier C., Komminoth P., Zumsteg U.W., *Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis*, *Pediatrics.*, 2003; 111(2): E132-2.
22. Szinnai G., Sarnacki S., Polak M., *Hereditary medullary thyroid carcinoma: how molecular genetics made multiple endocrine neoplasia type 2 a pediatric disease*, *Endocr. Dev.*, 2007; 10: 173-87.
23. Telander R.L., Zimmerman D., Van Herden J.A., Sizemore G.W., *Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2*, *Pediatr. Surg.*, 1996; 21(12): 1190-4.
24. Головин Д.И., Никонов А.А., *APUD-клетки и апудомы*, // Архив патологии, вып.1, 1981, с. 3-10.
25. Кветной И.М., *APUD-система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенеза, патологии)* // Архив патологии, вып. 1, 1981, с.81-87.

Rezumat

În prezenta lucrare sunt expuse date din literatura de specialitate și rezultatele cercetărilor proprii cu privire la epidemiologia, particularitățile clinice și morfologice ale carcinomului tiroidian medular. Această malignitate se dezvoltă din celulele parafoliculare C, care secretă calcitonina, marker al bolii, apare în formă sporadică sau în formă familială ca un component major al sindromului MEN2, în cadrul căruia se afectează mai multe tipuri celulare din sistemul APUD. Rezultatele cercetărilor proprii reflectă incidența, structura histologică, particularitățile imunohistochemice și electronmicroscopice ale carcinomului tiroidian medular

Summary

In this study are presented known data and results of our investigation regarding epidemiology, clinical and morphological features of medullary thyroid carcinoma. This malignancy derives from parafollicular C - cells, which secrete calcitonin, a marker of this disease. Medullary thyroid carcinoma develops as a sporadic or familial form, as a main component of MEN2 syndrome, in which are involved many types of APUD cells. Our results are referred to the incidence and histological, immunohistochemical, and electron microscopical - structure of medullary thyroid carcinoma.

ASPECTE CLINICO-GENETICE ALE CARCINOMULUI MEDULAR TIROIDIAN

Rodica Mîndruța-Stratan, colab. științ., **Nicodim Belev**, dr. h. în medicină, conf. cercet.,
Institutul Oncologic din Moldova

Carcinomul medular tiroidian (CMT) provine din celulele C parafoliculare secretante de calcitonină, celule care fac parte din sistemul endocrin difuz sau cu origine în creasta neurală. Apartenența celulelor parafoliculare la sistemul APUD explică posibilitatea asocierii CMT cu alte tumori cu celule APUD sau de origine neuroectodermală, cu constituirea sindroamelor de neoplazie endocrină multiplă sau a unor sindroame neuroectodermale [10]. Astfel, în sindromul MEN 2A,