Endokrynologia Pediatryczna
Pediatric Endocrinology

Praca oryginalna
Endokrynol. Ped. 2017.16.1.58:19-24
DOI: 10.18544/EP-01.16.01.1659

Original Paper
Pediatr. Endocrinol. 2017.16.1.58:19-24

Rak rdzeniasty tarczycy – badania i obserwacje dzieci z rodzin ryzyka

Medullary thyroid carcinoma – research and observations in children from risk families

Anna Mołdoch-Łukasik, Magdalena Grajewska-Ferens, Beata Pyrżak

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Department of Pediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw

Słowa kluczowe
rak rdzeniasty tarczycy, protoonkogen RET, profilaktyczna tyreoidektomia

Key words
medullary thyroid carcinoma, RET proto-oncogene, prophylactic thyroidectomy

Streszczenie

Rak rdzeniasty tarczycy jest to rzadko występujący nowotwór wywodzący się z komórek okołopęcherzykowych C. W około 25% przypadków występuje rodzinnie jako składowa zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2). Rodzinne postacie nowotworu są związane z aktywującą mutacją protoonkogenu RET w linii komórek germinalnych. Dziedziczenie jest autosomalne dominujące, ryzyko wystąpienia nowotworu u krewnych pierwszego stopnia wynosi 50%. W artykule przedstawiono badania dzieci z rodzin obciążonych dziedziczną postacią choroby. U większości badaniem molekularnym potwierdzono obecność specyficznej mutacji w genie RET. Właściwym postępowaniem w przypadku tych pacjentów jest profilaktyczna tyreoidektomia przed wystąpieniem nowotworu.

Endokrynol. Ped. 2017.16.1.58.19-24.
© Copyright by PTEiDD 2016

Abstract

Medullary thyroid carcinoma is a rare malignant neoplasm arising from the parafollicular thyroid cells. About 25 percent of cases are familial as part of the multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) syndrome. Hereditary form of the disease is connected with activating germline RET proto-oncogene mutations. These mutations are inherited in an autosomal dominant pattern, the risk of MTC in a first-degree relative is 50 percent. In this article we describe children from families with hereditary form of MTC. Most of children have a specific RET proto-oncogene mutation confirmed by genetic testing. Prophylactic thyroidectomy before MTC develops is recommended for these patients.

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.1.58.19-24.
© Copyright by PTEiDD 2016

© Copyright by PTEiDD 2017
redakcja@pteidd.pl
www.endokrynologiapediatryczna.pl
www.pteidd.pl

Adres do korespondencji / Correspondence address:
Anna Mołdoch-Łukasik,
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa,
tel. 22 317 95 71, email: anna.lukasik@spdsk.edu.pl

Wstęp

Rak rdzeniasty tarczycy (*medullary thyroid carcinoma*, MTC) jest to nowotwór wywodzący się z komórek okołopęcherzykowych C, produkujących kalcytoninę. Według danych amerykańskich częstość występowania tego nowotworu szacuje się na 1–2% wszystkich nowotworów tarczycy w Stanach Zjednoczonych [1]. Większość przypadków raka rdzeniastego to przypadki sporadyczne, jednak w ok. 25% rak rdzeniasty występuje rodzinnie jako element zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (*multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome*, MEN 2) [2, 3]. Zespół MEN 2 dzieli się na typy 2A i 2B. 95% przypadków zespołu MEN 2 stanowi typ 2A, który zawiera w sobie 4 warianty (dawniej wariant FMTC wyodrębniano jako osobną postać choroby). Zestawienie typów oraz elementów zespołu MEN 2 przedstawiono w tabeli I.

Przypadki dziedziczne raka rdzeniastego są związane z aktywującą mutacją w protoonkogenie RET w linii komórek germinalnych. Sposób dziedziczenia mutacji jest autosomalny dominujący, z wysoką penetracją genu (>95%). Ryzyko wystąpienia choroby u krewnych pierwszego stopnia wynosi 50%. W przypadkach zespołu MEN 2B częściej występują mutacje *de novo*.

Protoonkogen RET, zlokalizowany na chromosomie 10q11.2, koduje receptor kinazy tyrozyny, który bierze udział w transmisji sygnału do podziałów i różnicowania się komórek. Ekspresja genu jest szczególnie wysoka w tkankach pochodzących z grzebienia nerwowego. W zespole MEN2A mutacje genu RET najczęściej dotyczą eksonu 11 (kodon 634) i eksonu 10 (kodony 609, 611, 618, 620), zaś w zespole MEN2B w ponad 95% przypadków eksonu 16 (kodon 918), rzadziej eksonu 15 (kodon 883) [4].

Przebieg kliniczny choroby oraz współistnienie schorzeń towarzyszących uwarunkowane są rodzajem mutacji genu RET. Najbardziej agresywną postać MTC obserwuje się w zespole MEN2B z mutacją M918T (kategoria ATA-HST, *highest*, wg Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego), mniej agresywną w mutacji w kodonie 634 i A883F (ATA-H, *high*), pozostałe przypadki kwalifikowane są do kategorii ATA- MOD (*moderate risk*) [1, 5]. Stopień agresywności raka ocenia się na podstawie wieku ujawnienia się nowotworu oraz tendencji do wczesnego wystąpienia przerzutów.

Rak rdzeniasty najczęściej manifestuje się jako guzek tarczycy. W postaci rodzinnej często w chwili rozpoznania rak jest wieloogniskowy i obustronny. Rozwój nowotworu poprzedza hiperplazja komórek C. Oprócz kalcytoniny komórki okołopęcherzykowe mają zdolność do produkcji innych hormonów i amin biogennych, m.in. ACTH, antygenu karcinoembrionalnalnego (CEA), chromograniny, histaminazy, neurotensyny, somatostatyny. MTC daje przerzuty drogą chłonną do węzłów oraz krwionośną do płuc, wątroby, kości, rzadziej ośrodkowego układu nerwowego lub skóry.

Bardzo czułym i swoistym markerem wykorzystywanym w diagnostyce raka rdzeniastego jest kalcytonina, której podstawowy poziom >100 pg/ml z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na obecność komórek nowotworowych [6]. U nosicieli mutacji genu RET w przypadkach wątpliwych diagnostycznie oraz po leczeniu operacyjnym wykonuje się dodatkowo oznaczenia stężenia kalcytoniny w testach stymulacyjnych z pentagastryną lub wapniem. Prawidłowo poziom kalcytoniny po dożylnym podaniu pentagastryny w dawce 0,5 ug/

Tabela I. Klasyfikacja zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2
Table I. *Classification of multiple endocrine neoplasia type 2*

Typ 2A
– Klasyczna postać MEN 2A: MTC, guz chromochłonny, pierwotna nadczynność przytarczyc
– MEN 2A z liszajem amyloidowym skóry
– MEN 2A z chorobą Hirschsprunga
– Izolowany rodzinny rak rdzeniasty tarczycy (*familial medullary thyroid carcinoma*, FMTC)
Typ 2B
MTC, guz chromochłonny, zwojakonerwiakowatość, mnogie nerwiaki błon śluzowych, marfanoidalna budowa ciała, zmiany w narządzie wzroku

kg m.c nie powinien przekroczyć 30 pg/ml. Innym markerem nowotworowym, przydatnym zwłaszcza w zaawansowanej postaci choroby, jest antygen karcinoembrionalny (CEA).

U każdego chorego z rakiem rdzeniastym tarczycy obowiązuje wykonanie badania genetycznego na obecność mutacji w genie RET. W razie potwierdzenia mutacji badanie molekularne powinno być wykonane u wszystkich krewnych pierwszego stopnia. U dzieci nosiciela takie badanie należy wykonać w 1 rż. w przypadku zespołu MEN2B oraz 2–3 rż. (koniecznie przed 5 rż.) w przypadku MEN2A. Zarówno wynik dodatni, jak i wynik wykluczający nosicielstwo powinien być potwierdzony w kolejnej, niezależnie pobranej próbce krwi [7]. U nosicieli mutacji genu RET należy wykonać badania w kierunku obecności raka rdzeniastego oraz pozostałych chorób składających się na zespół MEN 2 (ocena stężenia metoksykatecholamin w moczu dobowym, badanie parametrów gospodarki wapniowo- fosforanowej).

Podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce nowotworów tarczycy jest badanie USG szyi. Inne badania, jak tomografia komputerowa szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej, rezonans magnetyczny jamy brzusznej, kości czy scyntygrafia kości, służą głównie do oceny stopnia zaawansowania choroby. Przy obecności zmiany ogniskowej w tarczycy badaniem pomocnym w przedoperacyjnym ustaleniu rozpoznania jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa połączona z badaniem immunohistochemicznym na obecność kalcytoniny. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania jest badanie histopatologiczne tarczycy.

Podstawą leczenia raka rdzeniastego jest całkowite usunięcie tarczycy wraz z węzłami chłonnymi. Zakres zabiegu operacyjnego uzależniony jest od stopnia zaawansowania nowotworu. Po zabiegu pacjent wymaga leczenia substytucyjną dawką L-tyroksyny. W przypadku rozsianych postaci raka uzupełniająco stosuje się radioterapię, chemioterapię, inhibitory kinazy tyrozyny, operacyjne leczenie przerzutów, chemoembolizację naczyń wątrobowych.

Postępowaniem z wyboru u bezobjawowych nosicieli mutacji w genie RET jest profilaktyczna tyreoidektomia. U pacjentów z MEN2B zabieg należy wykonać jak najszybciej po rozpoznaniu, optymalnie w 1 rż. U pacjentów z MEN2A czas i zakres zabiegu uzależniony jest od rodzaju mutacji genu RET i sytuacji klinicznej, w tym stężenia kalcytoniny, podstawowego i stymulowanego. Uważa się, że optymalnym wiekiem do wykonania tyreoidektomii u pacjentów należących do kategorii ATA-H jest 5 lat, u pacjentów z kategorii ATA-MOD bez innych czynników ryzyka zabieg ewentualnie można wykonać później [1, 7].

Pacjenci niepoddani operacji w rekomendowanym wieku powinni być systematycznie kontrolowani. Zaleca się coroczne wykonywanie testu z pentagastryną lub wapniem oraz obserwację pod kątem rozwoju innych chorób zespołu MEN2. Badania w kierunku guza chromochłonnego należy wykonywać corocznie, począwszy od 8 rż. w przypadku MEN2B oraz MEN2A z mutacją w kodonie 634 i 630, zaś w pozostałych mutacjach od 20 rż. Częstotliwość badań w kierunku nadczynności przytarczyc zależy od typu mutacji genu RET. Coroczne badania stężenia wapnia zalecane są u nosicieli mutacji 634 i 630, w pozostałych przypadkach mogą odbywać się rzadziej [7].

Przypadek 1–2

We wrześniu 2014 r. do Kliniki Pediatrii i Endokrynologii WUM przyjęto niespełna 3-letnie bliźnięta dwujajowe (chłopca i dziewczynkę) w celu oceny ryzyka rozwoju raka rdzeniastego tarczycy. Matka dzieci w 2009 r. była poddana tyreoidektomii z powodu raka rdzeniastego. Badanie genetyczne z limfocytów krwi obwodowej wykazało u niej obecność mutacji w kodonie 634 genu RET (Cys 634 Tyr, kategoria ATA-H). W rodzinie matki nie było dotychczas przypadków raka tarczycy.

Dzieci urodziły się z ciąży 1, powikłanej przedwczesną czynnością skurczową macicy. Ciążę rozwiązano w 35 Hbd cięciem cesarskim ze względu na położenie miednicowe pierwszego bliźniaka.

Dziewczynka (bliźnię 1) urodziła się z masą 1850g, długością 43 cm, w stanie dobrym. W pierwszych dobach życia obserwowano u dziecka wzdęcia brzucha, ulewania, czasowo wstrzymano karmienie doustne, objawy ustąpiły w 5 dż. Ze względu na żółtaczkę w okresie adaptacyjnym stosowano fototerapię. Po okresie noworodkowym u dziecka nie obserwowano poważniejszych problemów zdrowotnych, rozwój dziewczynki przebiegał prawidłowo. Ze względu na bezdechy afektywne pozostaje pod opieką neurologa.

Chłopiec (bliźnię 2) urodził się z masą ciała 2400g, długością 49 cm, w stanie dobrym. Po urodzeniu u chłopca obserwowano adaptacyjne zaburzenia oddychania oraz objawy sugerujące niedrożność przewodu pokarmowego. Badania obrazowe brzucha wykazały zwężenie światła zstępnicy i esicy. W 4 dż. chłopiec został poddany zabiegowi wyłonienia sztucznego odbytu na poprzecznicy. Ba-

danie histopatologiczne wycinków ze ściany jelita grubego wykazały hypozwojowość i niedojrzałość komórek splotu podśluzówkowego i śródmięśniowego. Zabieg odtworzenia ciągłości jelita grubego przeprowadzono w 15 mż. Rozwój psychoruchowy chłopca od okresu niemowlęcego przebiegał nieprawidłowo. Do czasu hospitalizacji w Klinice Endokrynologii utrzymywało się opóźnienie w zakresie rozwoju mowy. W badaniu EEG opisywano zmiany zlokalizowane. W MR głowy, poza niewielką asymetrią komór bocznych, nie stwierdzono odchyleń. Chłopiec pozostaje pod opieką neurologa, nie wymaga leczenia farmakologicznego.

Przy przyjęciu do Kliniki Endokrynologii dzieci były w stanie ogólnym dobrym, bez istotnych odchyleń w badaniu przedmiotowym. Na podstawie wykonanych badań laboratoryjnych stwierdzono prawidłową funkcję tarczycy i przytarczyc u obydwojga dzieci. Badania Usg tarczycy i jamy brzusznej nie wykazały nieprawidłowości. U chłopca w pierwszym oznaczeniu stwierdzono nieznacznie podwyższony podstawowy poziom kalcytoniny (9,95 pg/ml, N<8,4), w oznaczeniu kontrolnym poziom był w normie, podobnie jak stężenie CEA. U dziewczynki poziom obydwu markerów nowotworowych był prawidłowy. Badanie genetyczne wykazało obecność specyficznej mutacji w genie RET u chłopca (mutacja identyczna z mutacją wykrytą u matki), dziewczynka ma prawidłowy wynik badania molekularnego. Ze względu na typ mutacji chłopiec kwalifikuje się do profilaktycznej tyreoidektomii w wieku 5 lat. Obecnie rodzice nie wyrażają zgody na przeprowadzenie zabiegu. Chłopiec pozostaje pod stałą opieką endokrynologiczną.

Przypadek 3–4

W marcu 2015 r. do Kliniki Pediatrii i Endokrynologii przyjęto rodzeństwo, 5-letniego chłopca i 3-letnią dziewczynkę, z obciążonym wywiadem rodzinnym (matka po tyreoidektomii i radioterapii z powodu raka rdzeniastego tarczycy, ze stwierdzoną mutacją w genie RET, Cys 618 Arg- kategoria ATA-MOD). U chłopca w badaniu Usg szyi wykonanym ambulatoryjnie z powodu powiększenia ślinianki przyusznej stwierdzono zmianę ogniskową w prawym płacie tarczycy. W wywiadzie: chłopiec urodził się z ciąży 1, prawidłowej, rozwiązanej cięciem cesarskim z powodu braku postępu porodu, z masą ciała 3700 g, długością 56 cm, w stanie dobrym. W okresie adaptacyjnym nie obserwowano powikłań, rozwój chłopca przebiegał prawidłowo, dotychczas nie miał większych problemów zdrowotnych.

Dziewczynka urodziła się z ciąży 2, powikłanej cukrzycą ciężarnych, leczoną dietą, z masą ciała 3100 g, długością 51 cm, w stanie dobrym. Po urodzeniu w badaniu fizykalnym stwierdzono cechy fenotypowe trisomii 21, rozpoznanie potwierdzono badaniem kariotypu. W 3 mż. była operowana z powodu wrodzonej wady serca. Ze względu na niedoczynność tarczycy otrzymywała preparat lewotyroksyny.

W trakcie hospitalizacji w Klinice Endokrynologii u chłopca stwierdzono prawidłową funkcję tarczycy i przytarczyc oraz prawidłowy poziom markerów nowotworowych. Zmianę ogniskową w tarczycy opisano jako guzek koloidowy o wymiarach 2,8 x 2,4 mm, poza tym obraz gruczołu tarczowego był prawidłowy. Badanie genetyczne z limfocytów krwi obwodowej wykazało obecność mutacji w genie RET (Cys 618 Arg).

Wyniki badań laboratoryjnych dziewczynki nie wykazały istotnych odchyleń od normy, markery nowotworowe oraz wynik badania genetycznego były ujemne, obraz tarczycy w Usg prawidłowy.

Chłopiec został zakwalifikowany do profilaktycznej tyreoidektomii. Rodzice wyrazili zgodę na leczenie chirurgiczne, oczekują na wyznaczenie terminu zabiegu.

Przypadek 5–6

W styczniu 2016 r. do Kliniki Pediatrii i Endokrynologii WUM przyjęto dwóch braci, 3,5 oraz 9,5-letniego, z rodziny obciążonej występowaniem raka rdzeniastego tarczycy. Ojciec chłopców oraz babcia ze strony ojca są nosicielami mutacji w genie RET, prababcia zmarła w młodym wieku z powodu raka tarczycy (brak dokładnych informacji). Chłopcy są ogólnie zdrowi, młodszy z braci ma atopowe zapalenie skóry.

Przy przyjęciu do oddziału byli w stanie ogólnym dobrym, bez odchyleń w badaniu przedmiotowym. W badaniach laboratoryjnych starszy z braci miał nieznacznie podwyższone stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, przy prawidłowym poziomie PTH i suboptymalnym poziomie witaminy D, prawidłową funkcję tarczycy, ujemne markery nowotworowe. U młodszego z chłopców również stwierdzono podwyższone poziomy wapnia i fosforanów, przy nieco obniżonym poziomie PTH i optymalnym poziomie witaminy D. Hormony tarczycy, poziom kalcytoniny i CEA były w normie. Obydwaj bracia mieli prawidłowy obraz tarczycy w badaniu Usg, u obydwu badaniem molekularnym potwierdzono obecność mutacji w kodonie 634 genu RET (Cys634Arg, kategoria

ATA-H). Chłopcy zostali zakwalifikowani do profilaktycznej tyreoidektomii, w pierwszej kolejności zabieg przeprowadzono u starszego z braci.

Dyskusja

Złośliwe nowotwory tarczycy są rzadko występującymi nowotworami u dzieci. Większość ma charakter sporadyczny. Rak rdzeniasty jest najczęściej występującą postacią dziedziczną raka tarczycy. W latach 1993–1994 ustalono związek przyczynowy pomiędzy mutacjami genu RET a rodzinnym rakiem rdzeniastym i zespołem MEN 2 [8–11]. Dzięki temu możliwe stało się badanie pacjentów z MTC i członków ich rodzin potencjalnie zagrożonych wystąpieniem nowotworu. Ustalenie nosicielstwa mutacji niosło za sobą możliwość prewencji rozwoju choroby poprzez profilaktyczne usunięcie tarczycy. Operacje tego typu u nosicieli mutacji w genie RET wykonywane są od lat 90. XX wieku. Badania obserwacyjne prowadzone w ośrodkach je wykonujących wskazują na bardzo dobrą skuteczność zabiegów profilaktycznych pod warunkiem wykonania zabiegu w okresie bezobjawowym, przed rozwojem raka lub gdy jest on ograniczony tylko do gruczołu tarczowego. Wtedy skuteczność interwencji, według różnych źródeł, wynosi od 88 do powyżej 90% [12–15].

W miarę coraz lepszego poznawania związku między różnymi rodzajami mutacji genu RET a obrazem klinicznym choroby zmieniały się rekomendacje dotyczące czasu wykonania i zakresu operacji. Obecne zalecenia polskie są zgodne z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego z 2015 r. Według nich w przypadku zespołu MEN 2A przy planowaniu zabiegu operacyjnego należy brać pod uwagę nie tylko typ mutacji, ale także przedoperacyjne stężenie kalcytoniny [1, 16]. W zespole MEN 2B rak rdzeniasty może rozwinąć się już w pierwszym półroczu życia dziecka, stąd zaleca się wykonanie operacji jak najszybciej po rozpoznaniu. Kalcytonina jest wówczas mniej pomocna, gdyż fizjologicznie jej wartości w okresie niemowlęcym są wyższe niż w późniejszych okresach życia [17].

Problemem nadal towarzyszącym operacjom usunięcia tarczycy u dzieci są powikłania pooperacyjna. Najczęściej obserwowana jest hypokalcemia spowodowana przejściową lub trwałą niedoczynnością przytarczyc. Wyniki badań wieloośrodkowych częstość trwałej niedoczynności przytarczyc oceniają na 2,3–7% [14, 15, 18]. Wyniki z pojedynczych ośrodków podają nawet większy odsetek tego powikłania, zwłaszcza w grupie dzieci do 3 rż. (do 22%) [13]. U najmłodszych dzieci wzrasta również ryzyko uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych. W wielu opracowaniach podkreśla się związek bezpieczeństwa zabiegu z doświadczeniem chirurga wykonującego tyreoidektomię [19–22]. Operacje tego typu powinny być wykonywane w ośrodkach referencyjnych. W miarę możliwości powinno się także ograniczać zakres zabiegu do usunięcia tarczycy bez węzłów chłonnych. Najmłodsza opisana pacjentka z zespołem MEN 2A i przerzutami do węzłów chłonnych miała niespełna 6 lat [23]. Inni badacze opisują obecność przerzutów w węzłach u pacjentów w starszym wieku (11–14 lat) [12, 14, 24]. Jak wynika z tych obserwacji, tyreoidektomia bez limfadenektomii może być rozważana tylko u dzieci poddanych zabiegowi w rekomendowanym wieku, z prawidłowym poziomem kalcytoniny i prawidłowym obrazem węzłów chłonnych.

Spośród opisanych powyżej pacjentów dotychczas jeden został poddany operacji, 10-latek z mutacją Cys634Arg. U chłopca zabieg wykonano poza okresem rekomendowanym, ale wynik badania histopatologicznego tarczycy nie wykazał obecności zmian nowotworowych. Przebieg operacji i okresu pooperacyjnego był niepowikłany.

Drugi pacjent, który osiągnął rekomendowany wiek operacji, został opisany w przykładzie 1–2. W jego przypadku rodzice nie wyrazili dotychczas zgody na wykonanie zabiegu. Chłopiec ten, jako jedyny z naszych pacjentów, prezentował objawy dodatkowej choroby wchodzącej w skład zespołu MEN 2A. Choroba Hirschsprunga (HD, *Hirschsprung's disease*) występuje u ok. 7% pacjentów z MEN2A i może być pierwszą manifestacją kliniczną zespołu, jak u naszego pacjenta [25]. Opisano jej związek z mutacjami zlokalizowanymi w eksonie 10 genu RET (kodony 620, 618, 611, 609) [26, 27]. Pacjent ten ma potwierdzoną mutację w kodonie 634, dla której nie wykazano dotychczas związku z HD. Być może współistnieje u niego dodatkowa mutacja w genie RET odpowiedzialna za rozwój choroby.

Pacjent opisany w przykładzie 3–4 ze względu na typ mutacji genu RET kwalifikuje się do kategorii ATA- MOD. W jego przypadku można rozważać wykonanie profilaktycznej tyreoidektomii powyżej 5 roku życia, pod warunkiem systematycznego monitorowania poziomu kalcytoniny.

Niezależnie od czasu wykonania operacji wszyscy opisani pacjenci z potwierdzoną mutacją genu RET wymagają dalszej opieki endokrynologicznej, okresowych kontroli i monitorowania pod kątem rozwoju guza chromochłonnego i nadczynności przytarczyc.

Piśmiennictwo / References

1. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al.: Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid, 2015:25, 567-610.
2. Raue F., Kotzerke J., Reinwein D. et al.: Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. Clin. Invest., 1993:71, 7-12.
3. Eng C.: Familial papillary thyroid cancer – many syndromes, too many styles. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000:85(5), 1755-1756.
4. Raue F., Frank-Raue K.: Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. Clinics., 2012:67(Suppl 1), 69-75.
5. Margraf R.L., Crockett D.K., Krautscheid P.M. et al.: Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations. Hum. Mutat., 2009:30, 548-556.
6. Costante G., Meringolo D., Durante C. et al.: Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007:92, 450-455.
7. Jarząb B., Dedecjus M., Handkiewicz-Junak D. et al.: Diagnostyka i leczenia raka tarczycy. Aktualizacja Rekomendacji Polskich Towarzystw Naukowych. Endokrynologia Polska, 2016:67, 74-145.
8. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al.: Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum. Mol. Genet., 1993:2(7), 851-856.
9. Lips C.J., Landsvater R.M., Hoppener J.W. et al.: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N. Eng. J. Med., 1994:331(13), 828-835.
10. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S. et al.: Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature, 1993:363, 458-460.
11. Carlson K.M., Dou S., Chi D. et al.: Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1994:91, 1579-1583.
12. Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G. et al.: Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. N. Engl. J. Med., 2005:353, 1105-1113.
13. Kluijfhout W.P., van Beek D.-J., Verrijn Stuart A.A. et al.: Postoperative Complications After Prophylactic Thyroidectomy for Very Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Retrospective Cohort Analysis. Medicine, 2015:94, 1-6.
14. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al.: Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. World J. Surg., 1998:22, 744-750 discussion 750-751.
15. Frank-Raue K., Buhr H., Dralle H. et al.: 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, 229-236.
16. Elisei R., Romei C., Renzini G. et al.: The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2012:97, 426-435.
17. Basuyau J.P., Mallet E., Leroy M. et al.: Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. Clin. Chem., 2004:50, 1828-1830.
18. Schreinemakers J.M.J., Vriens M.R., Valk G.D. et al.: Factors predicting outcome of total thyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: a nationwide long-term follow-up study. World J. Surg., 2010:34, 852-860.
19. Sosa J.A., Tuggle C.T., Wang T.S. et al.: Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008:93, 3058-3065.
20. Tuggle C.T., Roman S.A., Wang T.S. et al.: Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? Surgery., 2008:144, 869-877.
21. Burke J.F., Sippel R.S., Chen H.: Evolution of pediatric thyroid surgery at a tertiary medical center. J. Surg. Res., 2012:177, 268-274.
22. Kundel A., Thompson G.B., Richards M.L. et al.: Pediatric endocrine surgery: a 20-year experience at the Mayo Clinic. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2014:99, 399-406.
23. Gill J.R., Reyes-Mugica M., Iyengar S. et al.: Early presentation of metastatic medullary carcinoma in multiple endocrine neoplasia, type II A: implications fot therapy. J. Pediatr., 1996:129, 459-464.
24. Machens A., Niccoli-Sire P., Hoegel J. et al.: Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N. Engl. J. Med., 2003:349, 1517-1525.
25. Decker R.A., Peacock M.L.: Occurrence of MEN 2a in familial Hirschsprung's disease: a new indication for genetic testing of the RET proto-oncogene. J. Pediatr. Surg., 1998:33, 207-214.
26. Borst M.J., Van Camp J.M., Peacock M.L. et al.: Mutational analysis of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with Hirschsprung's disease. Surgery, 1995:117, 386-391.
27. Mulligan L.M., Eng C., Attie T. et al.: Diverse phenotypes associated with exon 10 mutations of the RET proto-oncogene. Hum. Mol. Genet., 1994:3, 2163-2167.