

Kilpnäärme pärilik medullaarne kartsinoom. Haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Kristjan Trink¹, Rein Rander², Marika Tammaru³, Tatjana Toomsoo⁴, Kairit Joost⁴

RET proto-onkogeeni erinevad mutatsioonid annavad aluse MEN2 – multipli endokriinse neoplaasia – sündroomi erinevatele kliinilistele avaldumisvormidele: kilpnäärme perekondlik medullaarne kartsinoom, MEN2A ja MEN2B sündroom. Kilpnäärme medullaarne kartsinoom on iseloomulik kõikidele MEN2 alatüüpidele. Kilpnäärme medullaarse kartsinoomi kasvajamarker on kaltsitoniin, mille tundlikkust suurendab stimulatsioonitesti kasutamine. Asümptomaatilistel iduliini *RET* proto-onkogeeni mutatsiooni kandjatel on õigeaegse profülaktilise türeoidektoomiaga võimalik ära hoida kilpnäärme medullaarse kartsinoomi teket. Artiklis on kirjeldatud haigusjuhtu, kus aeglase, kuid järjepideva kaltsitoniinisalduse suurenemise taga peitus *RET* proto-onkogeeni mutatsioonist põhjustatud kilpnäärme pärilik medullaarne kartsinoom. Perekonna geneetilisel uurimisel tuvastati patsiendi isal ja õel samuti haigust põhjustava geenimutatsiooni esinemine. Geneetilised uuringud on kilpnäärme medullaarse kartsinoomi korral alati näidustatud patsiendi ja tema pereliikmete edasise jälgimistaktika täpsustamiseks.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

31 aasta vanune naine suunati raseduse esimestel nädalatel 2015. aasta aprillis endokrinoloogi vastuvõtule kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) väikse sisalduse tõttu veres. Hiljem tehtud kordusanalüüsid oli TSH sisaldus normaliseerunud, mistõttu jäi arvamus, et tegu on rasedusega seotud füsioloogilise TSH inhibitsiooniga. Küll aga ilmnis analüüsid kaltsitoniinisalduse suurenemine veres (9,74 pmol/L, referentsväärtus < 1,46 pmol/L; vt joonis 1) ja kilpnäärme ultraheliuuringul nähti suurenenud kilpnäärme parenhüümis kolloidseid sõlmi (parem sagar 2 × 2 × 4,5 cm, maht 9,6 ml; vasak 2,2 × 2 × 4,2 cm, maht 9,8 ml). Patsiendil kaebused puudusid, anamneesist selgus, et tema ema oli olnud noores eas jälgimisel healoomuliste kilpnäärmeprobleemide tõttu.

Tehti kilpnäärme peennõelbiopsia kolmest tsüstjast sõlmest, tsütoloogiliselt esines ühes vasaku sagara sõlmes atüüpiliste rakkude kogumik. Sünnituse järel septembris võetud uues peennõelbiopstaadis atüüpilisi rakke ei leitud. 2016. aasta jaanuaris tehtud kaltsitoniini stimulatsiooni testil kaltsiumiga olulist kaltsitoniinisalduse suurenemist ei ilmnenud (vt joonis 2). Patsient jäi endokrinoloogi jälgimisele.

Korduvalt tehtud vereanalüüsid leiti kaltsitoniini suurenenud väärtused, kuid 2017. aasta septembris tehtud kaltsitoniini stimulatsiooni testil kaltsiumiga jällegi olulist kaltsitoniinisalduse suurenemist ei täheldatud. Ultraheliuuringul nähti paremas sagaras kajavaest sõlme, kuid peennõelbiopsial võetud bioptaadis pahaloomulisuse tunnuseid ei esinenud.

2018. aasta kevadest tekkis patsiendil tugev väsimus. 2019. aasta veebruaris tehtud kolmandal stimulatsioonitesti kaltsiumiga esines väljendunud kaltsitoniinisalduse suurenemine. Jäi kahtlus kilpnäärme medullaarse kartsinoomi või parafollikulaarsete rakkude hüperplaasia suhtes. Patsiendile tehti totaalne türeoidektoomia koos tservikotsentraalse lümfadenektoomiaga, profülaktilise lümfisõlmede dissektsiooniga kaela 6. ruumist. Pärast operatsiooni langes kaltsitoniini väärtus 0,31 pmol/L (referentsväärtus < 1,87 pmol/L). Patohistoloogilisel lõppuuringul diagnoositi hulgisõlmelise struuma ja bilateraalse primaarse (neoplastilise) C-rakulise hüperplaasia foonil paremas kilpnäärme sagaras medullaarne

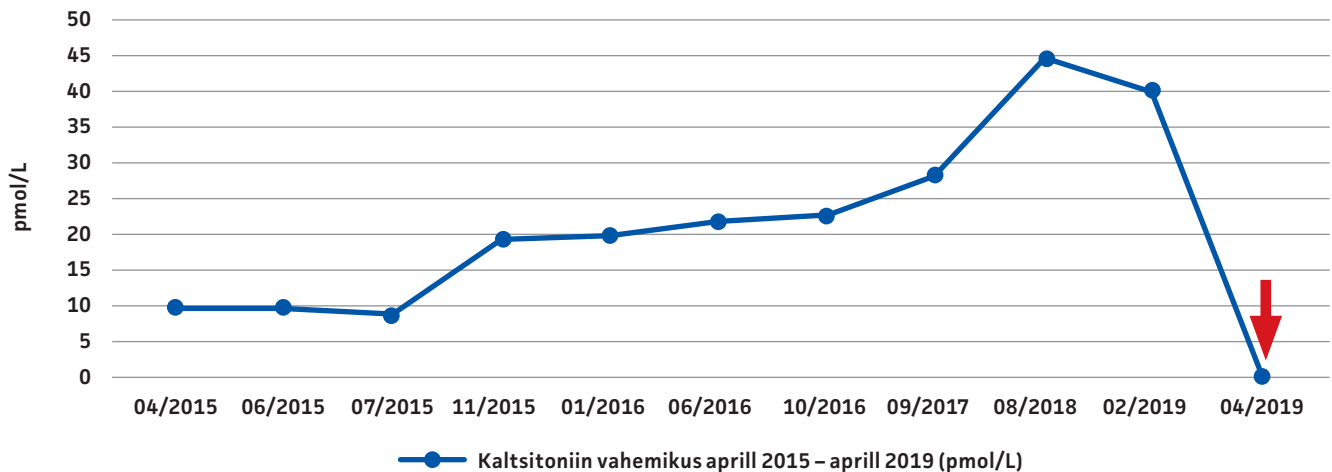
Eesti Arst 2021;
100(12):705–710

Saabunud toimetusse:
12.07.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
18.11.2021
Avaldatud internetis:
22.12.2021

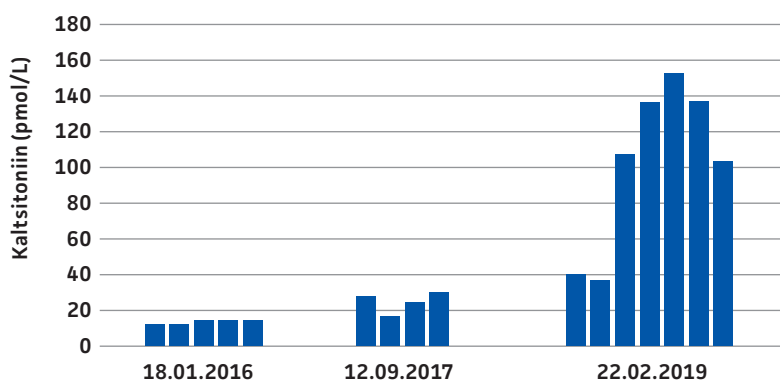
¹ Ida-Tallinna Keskhaigla diagnostikakliinik,
² Ida-Tallinna Keskhaigla kirurgiakliinik,
³ Ida-Tallinna Keskhaigla teadusosakond,
⁴ Ida-Tallinna Keskhaigla sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Kristjan Trink
kristjan.trink@gmail.com

Võtmesõnad:
kilpnäärme pärilik medullaarne kartsinoom, MEN2-sündroom, RET proto-onkogein



Joonis 1. Patsiendi kaltsitoniini väärtused ajavahemikul 2015. aasta aprillist kuni 2019. aasta aprillini. Nool tähistab kaltsitoniinisalduse normaliseerumist pärast operatsiooni.



Joonis 2. Patsiendil tehtud kolme kaltsitoniinistimulatsiooni testi tulemused kaltsiumiga aastatel 2016, 2017 ja 2019, millest viimane andis diagnostiliselt olulise piigi, viidates primaarsele põhjusele – kas neoplastilisele C-rakulisele hüperplaasiale ja/või kilpnäärme medullaarsele kartsinoomile.

mikrokartsinoom (vt foto 1) ja mitmekolde-line papillaarne mikrokartsinoom (2 kollet läbimõõdus 1 mm ja 2 mm). Regionaalsete lümfisõlmede haaratust ei esinenud.

TNM-klassifikatsiooni alusel hinnati kasvaja staadiumid järgmiselt: medullaarsel mikrokartsinoomil pT1a pN0 cM0 ja mitmekoldelisel papillaarsel mikrokartsinoomil pT1a(m) pN0 cM0. Morfoloogiliselt viitas bilateraalne primaarne C-rakuline hüperplaasia võimalikule *RET* proto-onkogeeni mutatsioonile. Neli kuud pärast operatsiooni tehtud geneetilisel uuringul leiti patsiendil *RET* proto-onkogeenis haigusseoseline heterosügootne muutus p.V804M (NM_020630.4: c.2410G>A). Tehtud vereanalüüsid ei leitud hüperparatüreo-

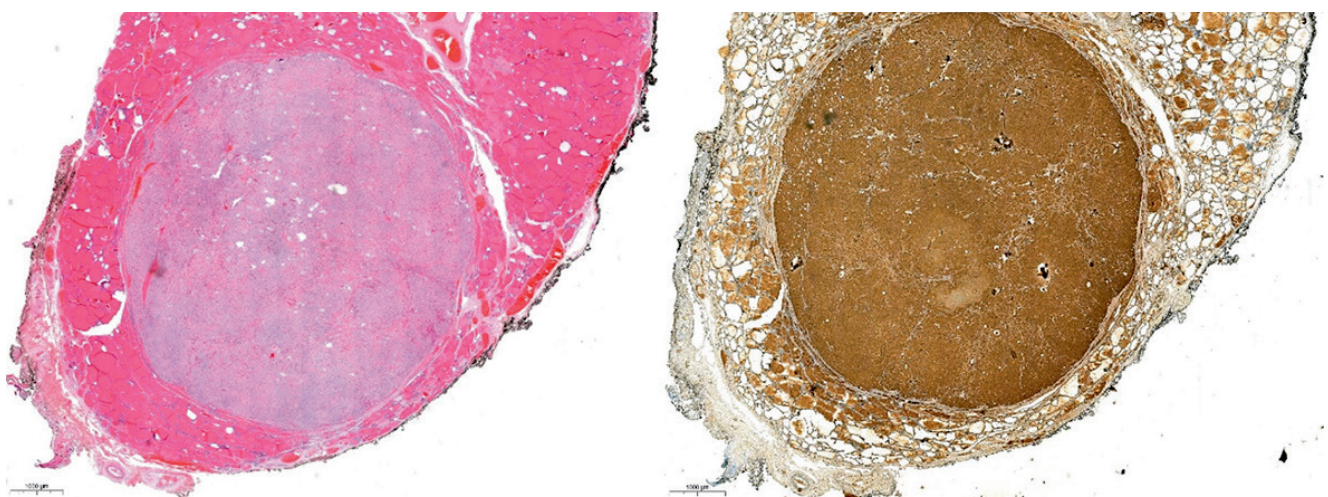


Foto 1. Kilpnäärme paremas sagaras esinenud 7 mm läbimõõduga ümar teravalt piirdunud medullaarne mikrokartsinoom (vasakul hematoksüliin-eosiinvärving; paremal kaltsitoniiniga immunohistokeemiline uuring, milles kasvajaline lesioon on värvunud pruuniks).

sile viitavat hüperkaltseemiat ja parathormooni (PTH) tõusu ega feokromotsütoomile viitavat plasma katehhoolamiinide metaboliitide väärtuste suurenemist.

Patsiendi perekonnaliikmete geneetilistel uuringutel tuvastati tema 59aastasel isal patsiendiga samalaadne *RET* proto-onkogeeni mutatsioon kaltsitoniinisalduse vähese suurenemisega veres: 5,49 pmol/L (referentsväärtus < 2,78 pmol/L). 2020. aasta märtsis tehti patsiendi isale totaalne türeoidektoomia ilma tservikotsentraalse lümfadenektoomiata. Pärast operatsiooni normaliseerus kaltsitoniin vereseerumis. Patohistoloogilisel lõppuuringul oli tegemist medullaarse mikrokartsinoomiga staadiumis pT1a pNX cM0.

Isal ja tütrele leitud *RET* proto-onkogeeni mutatsioon identifitseeriti ka pere teisel, 32 aasta vanusel tütrele. Selle patsiendi vere kaltsitoniinisaldus on püsinud normivahemikus ning praegu ei ole talle veel operatsiooni tehtud.

Kirjeldatud patsientidel identifitseeritud *RET* proto-onkogeeni mutatsiooni seostatakse kilpnäärme perekondliku medullaarse kartsinoomi ja MEN2A sündroomiga. Patsiendid on praegu endokrinoloogi jälgimisel – nende vere kaltsitoniini ja kartsinoembrüonaalse antigeeni (CEA) väärtused püsivad normivahemikus, samuti ei ole tekkinud muid MEN2A-le iseloomulikke ekstratüroidseid (eelkõige hüperparatüroidism ja feokromotsütoom) avaldusi.

KIRJANDUSE ÜLEVADE

Kõikidest kilpnäärmega seotud pahaloomulistest kasvajatest moodustab parafollikulaarsetest C-rakkudest lähtuv medullaarne kartsinoom vähem kui 2–3% (1). Kilpnäärme medullaarne kartsinoom võib esineda mittepäriliku ehk sporaadilise või päriliku vormi ehk 2. tüüpi multipli endokriinse neoplaasia – MEN2 – sündroomina (30%-l juhtudest) (1). Pärilikule vormile viitab perekonna anamnees; morfoloogiliselt kilpnäärme medullaarse kartsinoomi bilateraalsus, multifokaalsus ja seotus primaarse (neoplastilise) C-rakulise hüperplaasiaga (1).

MEN2 on autosoom-dominantne geneetiline sündroom, mille põhjuseks on *RET* proto-onkogeeni mutatsioon 10. kromosoomis (1). *RET* proto-onkogeen kodeerib türosiinkinaas raku pinnavalku ja on seotud mitmete rakkude proliferatsiooni, migratsiooni ja diferentseerumist reguleeri-

vate signaalradadega. *RET* geeni aktiivsuse suurenemine mutatsiooni tõttu viib MEN2-sündroomi kujunemisele (1, 2). MEN2-sündroomi kõiki alatüüpe seostatakse *RET* proto-onkogeeni iduliini mutatsioonidega – see tähendab, et geeni mutatsioon on pärandunud ühelt vanemalt (1, 3).

MEN2-haigete osakaal, kelle ühel vanemast on haigus juba avaldunud, varieerub alatüübiti (3). Hinnanguliselt 95%-l MEN2A-patsientidest on haige vanem ja 5%-l juhtudest on tegemist iduliini *de novo* mutatsiooniga (ehk terve vanema sugurakkudes on toimunud geeni mutatsioon) (3). Hinnanguliselt 50%-l MEN2B-patsientidest on tegemist iduliini *de novo* mutatsiooniga ja 50% on pärinud mutatsiooni vanemalt (3). Kuna tegemist on autosoom-dominantse geneetilise haigusega, on MEN2-sündroomiga patsiendi järglastel 50% tõenäosus pärida *RET* mutatsiooniga geen (3). MEN2 üldine esinemissagedus on 1 juht 200 000 elussünni kohta (3).

Parafollikulaarsed C-rakud lokaliseeruvad kilpnäärme sagarate ülemises kuni keskmises kolmandikus (4). Päriliku kilpnäärme medullaarse kartsinoomi prekursoriks on iduliini *RET* proto-onkogeeni mutatsiooniga seotud primaarne (ehk neoplastiline) C-rakuline hüperplaasia. Selle mutatsiooni puudumisel on primaarset hüperplaasiat mõningatel juhtudel seostatud ka sporaadilise medullaarse kartsinoomiga (2).

Primaarne C-rakuline hüperplaasia on üldjuhul tuvastatav rutiinsel hematoksüliin-eosiinvärvingul intrafollikulaarsete düplastiliste C-rakkude proliferatsioonina, mille korral basaalmembraan on intaktne (vt foto 2) (2). Primaarset hüperplaasiat tuleb eristada füsioloogilisest (ehk reaktiivsest) C-rakulisest hüperplaasiast. Viimase korral on atüüpia C-rakud raskesti eristatavad follikulaarepiteeli rakkudest ja histiotsüütidest ning selle diagnoosimine vajab immunohistokeemilist tõestust (2, 4).

Füsioloogilist C-rakulist hüperplaasiat ei peeta kilpnäärme päriliku medullaarse kartsinoomi prekursoriks, küll aga võib seda esineda sporaadiliste kilpnäärme medullaarsete kartsinoomide ja teiste kilpnäärme tuumorite korral, Hashimoto türeoidiidi, hüpotüreoidismi, hüpergastrineemiliste ja hüperkaltseemiliste seisundite ning *PTEN* geeniga seotud hamartoomi tuumori sündroomi puhul (2). Populatsiooniuringutes

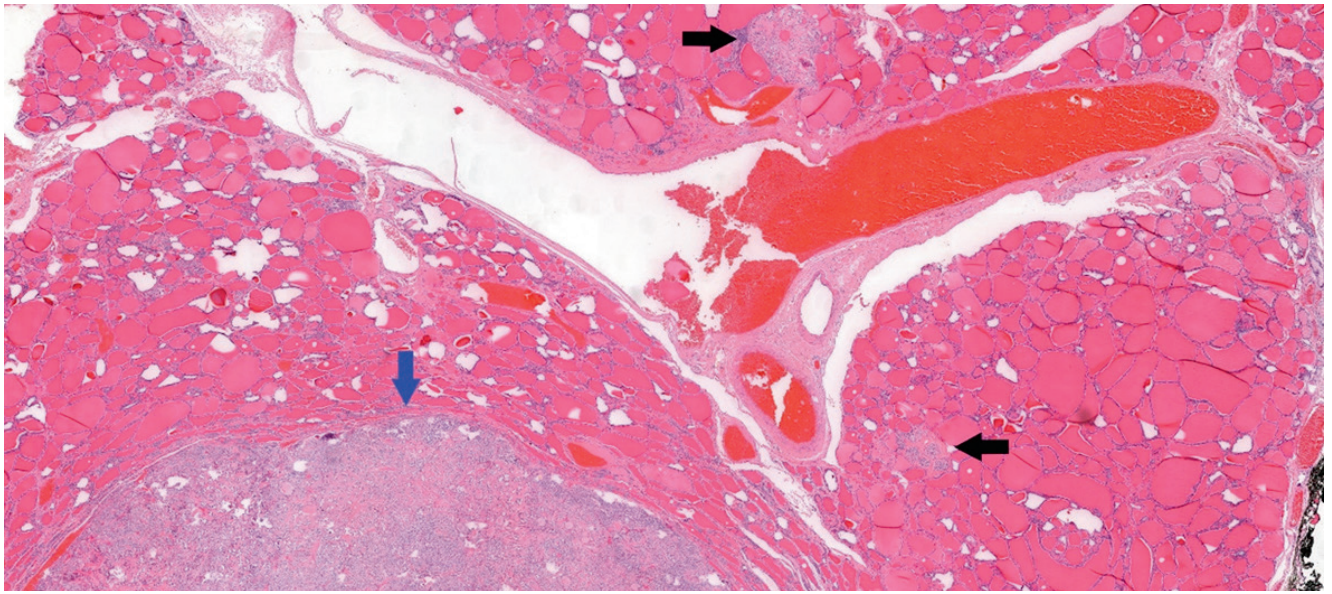


Foto 2. Paremas sagaras esinenud neoplastilised C-rakulise hüperplaasia kolded (mustad nooled) invasiivse lesiooni (sinine nool) ümbruses.

on kirjeldatud füsioloogilist C-rakulist hüperplaasiat 20–30%-l autoimmuunse türeoidiidi või follikulaarsete tuumoritega patsientidel (5).

MEN2-sündroomi alatüübid on a) kilpnäärme perekondlik medullaarne kartsinoom, b) MEN2A-sündroom ja c) MEN2B-sündroom. Kilpnäärme medullaarne kartsinoom on kõigi kolme alatüübi iseloomulik tunnus (vt tabel 1) ja kliiniliselt sageli esmane avaldumisvorm (1, 2). Valdava osa MEN2-sündroomiga juhtudest moodustavad kilpnäärme perekondlik medullaarne kartsinoom ja MEN2A-sündroom (2). Kilpnäärme papillaarset mikrokartsinoomi esineb MEN2A-patsientidel võrreldes üldpopulatsiooniga ligikaudu kaks korda sagedamini, paljudel juhtudel on kasvaja MEN2A korral mitmekordeline (6). MEN2A-sündroomiga võivad ekstratüreoidaalsetest ilmingutest sagedamini kaasned a feokromotsütoom ja hüperparatüreoidism (2).

MEN2B moodustab 5–10% kõikidest MEN2-sündroomi juhtudest ning seda iseloomustab märkimisväärselt noorem iga esmasel avaldumisel (1). MEN2B-patsientidel hakkab kilpnäärme medullaarne kartsinoom arenema tavaliselt esimesel eluaastal ning kliiniline kulg on pärilikest vormidest kõige agressiivsem – haigusele on omane kiire levik regionaalsetesse ja distaalsetesse paikmetesse ning varajane suremus (1). MEN2B korral esinevad sageli suulimaskesta neuroomid, intestinaalsed ganglioneu-

roomid ja marfanoidne kehahoid; suur on feokromotsütoomi tekkerisk (2). Kilpnäärme perekondlik medullaarne kartsinoom on alatüüpidest leebeim ning selle korral teistele MEN2 alatüüpidele iseloomulikke ekstratüreoidaalseid avaldusi ei esine (1). WHO soovib perekondlikku medullaarset kilpnäärme kartsinoomi vaadelda MEN2A spektrisse kuuluva variandina (2).

MEN2-sündroomi korral areneb medullaarne kilpnäärme kartsinoom nooremas eas kui kilpnäärme sporaadilise medullaarse kartsinoomi korral: MEN2B-sündroomi korral varases lapsepõlves, MEN2A korral noores täiskasvanueas ning kilpnäärme kartsinoomi perekondliku vormi puhul alles keskeas (7). Esmaselt võib see avalduda palpeeritava kilpnäärme sõlme, lümfadenopaatia, kaltsitoniini või kartsinoembrüonaalse antigeeni (CEA) tõusu või juhuleiuna radioloogilisel uuringul; samuti võib diagnoos kinnitust leida juhtudel, mil on tehtud türeoidektomia teadaoleva *RET* proto-onkogeeni mutatsiooniga patsiendil (2, 8). Kaltsitoniini suurenenud väärtustega patsientidel võib esineda kõhulahtisust (2, 8). Harvadel juhtudel produtseerib tuumor adrenokortikotroopset hormooni, põhjustades ektoopilist Cushingi sündroomi (2, 8). Regionaalselt levivad metastaasid kõige sagedamini kaela 6. ruumi tsentraalsetesse lümfisõlmedesse; kaugmetastaaside sagedasimad paikmed on maks, kops/mediastiinum ja luustik (2, 8).

Kaltsitoniin ja CEA seerumi kontsentratsioonid on otseselt seotud C-rakkude hulgaga kilpnäärme ning see teeb neist olulised tuumorimarkerid (8). Kliiniliselt avaldunud medullaarse kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel esineb veres nii kaltsitoniini kui ka CEA väärtuste tõus, medullaarse mikrokartsinoomi korral võib kaltsitoniini baasväärtus jääda normivahemikku (2). Mitmed füsioloogilised ja patoloogilised seisundid, mis ei ole seotud kilpnäärme medullaarse kartsinoomiga, võivad samuti põhjustada sekundaarset kaltsitoniinisalduse suurenemist: suitsetamine, teatud ravimid (glükokortikoidid, prootonpumba inhibiitorid, β -blokaatorid, glükagoon), kilpnäärme mitteseotud haigusseisundid (hüpergastrineemia, hüperkaltseemia, neuroendokriinsed tuumorid, krooniline neerupuudulikkus) ja kilpnäärmehaigused (follikulaarne kartsinoom, papillaarne kartsinoom, autoimmuunne türeoidiit) (9). Kaltsitoniini suurenemine väärtuste korral tuleks seetõttu välistada sekundaarsed põhjused (9, 10).

Primaarset (s.o medullaarsest kilpnäärme kartsinoomist ja/või neoplastilisest C-rakulisest hüperplaasiast põhjustatud) ja sekundaarsetest põhjustest kaltsitoniini tõusu eristab kaltsitoniini stimulatsiooni test – primaarsele põhjusele on kaltsiumi manustamise järel iseloomulik kaltsitoniini kontsentratsiooni järsk tõus (9, 10). Kuigi basaalse kaltsitoniini väärtuse mõõtmisega on võimalik tuvastada enamik kilpnäärme medullaarse kartsinoomiga juhte, soovatakse seda siiski kombineerida kaltsitoniini stimulatsiooni testiga, et teha kindlaks kõik juhud (11). Totaalse türeoidiektoomia korral on oodatav tulemus kaltsitoniini taseme mittemääratavus (< 2 pg/mL, s.o $< 0,59$ pmol/L) ja kaltsitoniini püsimine normaalses vahemikus võib tähendada suuremat riski vähi taastekkeks (12). Artiklis kirjeldatud patsiendi postoperatiivselt määratud kalt-

sitoniini väärtuseks mõõdeti 0,31 pmol/L, mida võib tõlgendada mittemääratavaks ja hinnata patsient biokeemiliselt tervenenuks.

Kõikidel ravimata MEN2-sündroomiga patsientidel areneb välja kilpnäärme medullaarne kartsinoom, mis on nende patsientide kõige sagedasem surma põhjus (1). Seetõttu on oluline geneetiliselt identifitseerida MEN2-sündroomiga patsiendid võimalikult varakult (1). *RET* protoonkogeeni iduliini mutatsiooni kandvatel isikutel, kellel ei ole haigus veel kliiniliselt avaldanud, võib profülaktiline türeoidiektoomia ära hoida kilpnäärme medullaarse kartsinoomi tekke (1).

Profülaktilise türeoidiektoomia ajastamine sõltub tavaliselt iduliini *RET* protoonkogeeni mutatsiooni agressiivsusest (13). MEN2-patsiente klassifitseeritakse selle geeni mutatsiooniriski alusel 4 kategooriasse: A-kategooria mutatsioonidel on väike risk; B-kategooria mutatsioonidel on keskmine risk; C-kategooria mutatsioonil on suurem risk ja D-kategooria mutatsioonidel on ülisuur risk kilpnäärme medullaarse kartsinoomi tekkeks (14). Ameerika kilpnäärmeühingu ATA moodustatud spetsiaalne töörihm on soovitanud A- ja B-kategooria mutatsioone koos käsitleda mõõduka riski grupina (15).

Kilpnäärme medullaarset kartsinoomi opereerival kirurgil on oluline juba enne operatsiooni teada patsiendi genotüübil rajanevat riski ja sellest tulenevalt otsustada tservikotsentraalse lümfadenektoomia näidustus ja radikaalsus. Artiklis kirjeldatud patsiendil kinnitati *RET* protoonkogeenis väikse riskiga mutatsioon alles operatsiooni järel. Operatsioonil tehti türeoidiektoomia koos lümfadenektoomiaga. Rutiinne lümfadenektoomia ei oleks kirjeldatud juhul olnud kohustuslik, kuid ka mitte vastunäidustatud (16).

USA vähikeskusi koondava ühingu NCCNI (*National Comprehensive Cancer Network*)

Tabel 1. MEN2-sündroomi 3 alatüüpi (2)

	Kilpnäärme perekondlik medullaarne kartsinoom	MEN2A	MEN2B
Kilpnäärme medullaarne kartsinoom	> 90%	> 90%	> 90%
Feokromotsütoom	–	30–50%	50%
Hüperparatüreoidism	–	15–30%	–
Suhteline esinemissagedus	50–60%	35–40%	5–10%
Keskmine vanus kliinilisel avaldumisel	45–55 aastat	25–35 aastat	10–20 aastat

ravijuhendis on soovitatud kilpnäärme medullaarse vähi postoperatiivsel jälgimisel mõõta veres kasvaja markerite kaltsitoniini ja CEA väärtusi 2–3 kuu möödudes operatsioonist, mille tulemustest sõltuvalt tuleks teha vastavate markerite kordusuuringud iga 6–12 kuu tagant või kord aastas (13).

Hinnanguliselt 6% kilpnäärme kliiniliselt sporaadilise medullaarse kartsinoomiga patsientidest kannavad tegelikult iduliini *RET* proto-onkogeeni mutatsiooni (13). Seetõttu soovitatakse geneetiliselt testida *RET* proto-onkogeeni mutatsiooni suhtes kõiki juhte, hoolimata sellest, kui haigus ise meenutab kliiniliselt sporaadilist vormi (13). Kilpnäärme päriliku medullaarse kartsinoomi diagnoosi kinnitamisel on soovitatav testida ka patsiendi esimese ringi sugulasi (1). *RET* proto-onkogeeni haigusseoselise muutuse pärandumise risk järglastele on 50%.

Laste testimine ja profülaktilise türeoid-ektoomia taktika sõltub *RET* geenis esineva muutuse patogeensusest. Kuna esimesena kirjeldatud naispatsiendil tuvastatud *RET* geeni mutatsioon kuulus mõõduka riski kategooriasse, mis on seotud eelkõige perekondliku medullaarse kartsinoomiga, mis perekonnaliikmetel avaldus täiskasvanueas, jäid patsiendi 2 last esmalt lasteendokrinoloogi jälgimisele.

Molekulaargeneetilistel analüüsidel kilpnäärmevähi korral on ka teatud prognostiline väärtus – kilpnäärme päriliku medullaarse kartsinoomi patsientidel on parem prognoos kui seda tüüpi vähi sporaadilistel juhtudel (2). MEN2A korral on patsientide 10 aasta elulemus 97,4% ja MEN2B puhul 75,5% (2). Sõltuvalt haiguse staadiumist on sporaadiliste juhtude 10 aasta elulemus 45–85% (2).

SUMMARY

Case report: familial medullary thyroid carcinoma

Kristjan Trink¹, Rein Rander², Marika Tammaru³, Tatjana Toomsoo⁴, Kairit Joost⁴

Different mutations of *RET* proto-oncogenes serve as the basis for three types of clinical manifestations of MEN2 syndrome: familial medullary thyroid carcinoma, MEN2A and MEN2B syndromes. All these subtypes are

characterized by medullary thyroid carcinoma. Calcitonin is a significant tumour marker for medullary thyroid carcinoma the sensitivity of which is enhanced with the use of calcium stimulation test. Medullary thyroid carcinoma could be prevented with timely thyroidectomy among the carriers of asymptomatic germline *RET* proto-oncogene mutation. The article presents the report of a case where the slow but consistent rise in calcitonin conceals a medullary thyroid carcinoma caused by *RET* proto-oncogene mutation. The patient's father and sister were both genetically tested positive for the same gene mutation. Genetic tests for medullary thyroid carcinoma are always indicated to ensure the further surveillance strategy for the patient and his or her family members.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Krampitz GW, Norton JA. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2014;120:1920–31.
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs [Internet]. 4th ed. 2017 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>.
- Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: An overview. *Genet Med* 2011;13:755–64.
- Scognamiglio T. C Cell and Follicular Epithelial Cell Precursor Lesions of the Thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:1646–52.
- Leboulleux S, Baudin E, Travagli J-P, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004;61:299–310.
- Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol* 2011;24:S19–33.
- Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/>.
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
- Censi S, Cavedon E, Fernando SW, et al. Calcitonin measurement and immunoassay interference: a case report and literature review. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1861–70.
- Mian C, Perrino M, Colombo C, et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1656–64.
- Fugazzola L, Di Stefano M, Censi S, et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *J Endocrinol Invest* 2021;44:587–97.
- Fanget F, Demarchi MS, Maillard L, Lintis A, Decaussin M, Lifante JC. Medullary thyroid cancer outcomes in patients with undetectable versus normalized postoperative calcitonin levels. *Br J Surg* 2021;108:1064–71.
- NCCN Guideline for Thyroid Carcinoma. Version: 2.2019: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc* 2009;19:565–612.
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567–610.
- Lairmore TC, Diesen D, Goldfarb M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Timing of Multiple Endocrine Neoplasia Thyroidectomy and Extent of Central Neck Lymphadenectomy. *Endocr Pract* 2015;21:839–47.

¹ East Tallinn Central Hospital Diagnostic Clinic,

² East Tallinn Central Hospital Surgery Clinic,

³ East Tallinn Central Hospital Research Department,

⁴ East Tallinn Central Hospital Clinic of Internal Medicine

Correspondence to:

Kristjan Trink
kristjan.trink@gmail.com

Keywords:

familial medullary thyroid carcinoma, MEN2 syndrome, RET proto-oncogene