sciendo

Orvostudományi Értesítő
Bulletin of Medical Sciences
www.orvtudert.ro

Szövettani vizsgálattal igazolt medullaris pajzsmirigy-carcinoma esetek citomorfológiai elemzése

Mezei Tibor[1], Gyenge Mónika*, Gurza Kriszta-Beáta*, Orbán Ildikó[4], Réti Zsuzsanna[2], Paşcanu Ionela[2], Kolcsár Melinda[3]

Marosvásárhelyi „George Emil Palade" Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem,
[1]Patológiai Tanszék, [2]Endokrinológia Tanszék, [3]Farmakológia és Klinikai, Gyógyszerészet Tanszék, [4]Marosvásárhelyi Megyei Klinikai Sürgősségi Kórház, *általános orvosi kari hallgató

AUTHOR AFFILIATION

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș,
[1]Department of Pathology,
[2]Department of Endocrinology,
[3]Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy,
[4]Emergency County Hospital Târgu Mureș, Pathology Department,
*General medicine student

CORRESPONDING AUTHOR

Mezei Tibor
George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș County Emergency County Hospital Târgu Mureș
Department of Pathology
Gheorghe Marinescu 50
540136 Târgu Mureș
tmezei@pathologia.ro

DOI: 10.2478/orvtudert-2021-0018

Cytomorphological analysis of histologically confirmed cases of medullary thyroid carcinoma

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine malignant tumor of parafollicular C-cell origin of the thyroid gland, whose tumor cells typically produce calcitonin. The serum level of calcitonin produced by tumor cells is a sensitive tumor marker. An elevated serum level of this and the simultaneous presence of a thyroid nodule confirmed by ultrasound raise a reasonable suspicion of MTC. Still, the first-line MTC confirmation method in diagnosing MTC is fine-needle aspiration cytology (FNA). Objective: The aim of our study was the clinicopathological and cytomorphological analysis of histologically confirmed MTC cases obtained with FNA, as well as their comparison with the clinicopathological and cytomorphological characteristics of papillary thyroid carcinoma (PTC). Material and method: In our retrospective study, we analyzed the FNA cytology findings of patients with nodular goiter examined between 2013-2019 and the available clinical data. Results: In the 7-year period, 1,808 fine-needle aspiration examinations were performed, of which we identified 12 MTC and 77 PTC cases. The average age of patients diagnosed with MTC was 53±13 years. There were nine women and three men in examined cases. The average diameter of the nodules was 14±5 mm. All of our cases were of the sporadic type. The average age of patients diagnosed with MTC was greater than that of patients diagnosed with PTC (53 vs. 44 years, p=0.02367). A female predominance is observed in both diseases, although this is more pronounced in PTC. The diameter of the MTC nodules does not differ significantly from the mean size of the PTC nodules (14 vs. 17 mm, p=0.3138). The cytomorphological characteristics of the MTC cases we examined correspond to those described in the international literature, with minor differences. Conclusions: MTC is one of the rarer thyroid cancers, which is often difficult to distinguish from other types of thyroid cancer based on clinical features alone. Average age at diagnosis is greater than patients with PTC. Accurate diagnosis is critical as it requires a different approach than other types of thyroid cancer, it may require a different surgical approach, and may benefit from targeted therapy. Therefore, knowledge of the cytomorphology of MTC is essential for accurate diagnosis and optimal patient care.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, papillary thyroid carcinoma, cytology, fine needle aspiration

KIVONAT

A medullaris pajzsmirigyrák (MTC) a pajzsmirigy ritkán előforduló parafollicularis C-sejt eredetű neuroendokrin malignus tumora, melynek daganatsejtjei jellemzően kalcitonint termelnek. A tumorsejtek által termelt kalcitonin szérumszintje érzékeny tumormarkerként használható. Ennek emelkedett szérumszintje és ultrahanggal igazolt pajzsmirigygöb szimultán jelenléte MTC alapos gyanúját veti fel, viszont az MTC diagnosztikájában az első vonalbeli MTC igazoló módszer a vékonytű aspirációs citológia (FNA). Célkitűzés: Tanulmányunk célja szövettani vizsgálattal igazolt MTC esetek klinikopatológiai és a FNA-val nyert minták citomorfológiai elemzése, valamint ezek összehasonlítása a pajzsmirigy papillaris carcinoma (PTC) klinikopatológiai és citomorfológiai sajátosságaival. Anyag és módszer: Retrospektív tanulmányunkban 2013-2019 között vizsgált nodularis golyvás páciensek FNA citológia leletét és a rendelkezésre álló klinikai adatokat elemeztük. Eredmények: A 7 éves periódusban 1808 vékonytű aspirációs vizsgálat történt, amelyek közül 12 MTC és 77 PTC esetet találtunk. MTC-vel diagnosztizált betegek átlagéletkora 53±13 év, 9 nő és 3 férfi volt. A göbök átlag átmérője 14±5 mm. Az eseteink mindenike sporadikus típusú volt. A betegek átlagéletkora nagyobb, mint a PTC-vel diagnosztizált betegeké (53 vs. 44 év, p=0,02367). Mindkét betegségben női túlsúly figyelhető meg, bár ez PTC-ben kifejezettebb. Az MTC göbök átmérőjének átlaga nem tér el jelentősen a PTC göbökétől (14 vs 17 mm, p=0,3138). Az általunk vizsgált MTC esetek citomorfológiai sajátosságai kisebb eltérésekkel, de megfelelnek a nemzetközi szakirodalomban leírtaknak. Következtetések: Az MTC a pajzsmirigy rákok ritkább daganatai közé tartozik, amelyet gyakran nehéz megkülönböztetni más típusú pajzsmirigyrákoktól pusztán a klinikai jellemzők alapján. A betegek átlagéletkora magasabb a PTC betegekéhez képest. Az MTC pontos diagnosztizálása kritikus fontosságú, mivel eltérő kezelési megközelítést igényel, beleértve a kiterjedtebb sebészeti beavatkozást, továbbá a betegek egy részének előnyös lehet a célzott terápia. Az MTC citomorfológiájának ismerete elengedhetetlen a helyes diagnózishoz és a betegek optimális ellátásához.

Kulcsszavak: pajzsmirigy medullaris rák, papillaris pajzsmirigyrák, citológia, vékonytű aspirációs citológia

Bevezető

A medulláris pajzsmirigyrák (*medullary thyroid carcinoma*, MTC) a pajzsmirigy ritkán előforduló, parafollicularis C-sejt eredetű neuroendokrin malignus tumora. A daganatsejtek jellemzően kalcitonint termelnek, melynek szérumszintje érzékeny tumormarkerként használható. A normális calcitonin szérumszint élettani ingadozást mutathat, általánosan azonban 10 pg/ml alatti kell legyen férfiaknál, nőknél ennél alacsonyabb. A GLOBOCAN 2020-as felmérései alapján a pajzsmirigyrák a kilencedik legelterjedtebb malignus daganat a világon [1]. Az Amerikai Egyesült Államokban az MTC a pajzsmirigy carcinomák alig 1–2%-át képviseli [2,3]. Más szakirodalomi forrásokban ez az érték valamivel nagyobb, 3–10% közötti [4–6]. Előfordulásának látszólagos csökkenését valószínűleg a pajzsmirigygöbök preoperatív vizsgálatának elterjedése és az ezzel összefüggésbe hozható pajzsmirigy papillaris rák (*papillary thyroid carcinoma*, PTC) relatív incidencia emelkedése okozta.

A sporadikus és familiáris MTC formák genetikai eltérést mutatnak, így molekuláris vizsgálatok segítségével különíthetők el (a RET szomatikus mutáció kimutatásával) [7,8]. Az esetek többsége (70–75%) sporadikus megjelenésű, ismeretlen etiológiával, 40–60 év között jelentkezik főleg nőknél, míg a családi halmozódást mutató forma (25–30%), autoszomális domináns öröklődésű [4–7,9]. A két forma makroszkópos megjelenése eltérő, így a sporadikus forma tipikusan egyoldali, szoliter, unifokális, élesen körülhatárolt, de tokkal nem rendelkező, szürkés-sárgás vagy barnás színű, változó konzisztenciájú, átlagosan 2–3 cm átmérőjű tumor. Ezzel szemben a familiáris típusú rendszerint kétoldali és multifokális.

A klinikai megjelenés szerint az MTC örökletes formáját korábban két típusra osztották, attól függően, hogy önmagában vagy a MEN *(multiple endocrine neoplasia)* szindrómához társultan jelentkezik: MEN2A- vagy MEN2B-hez. Újabban az izolált familiáris MTC-t a MEN2A szindróma egyik variánsának tekintik [2]. A MEN2A a leggyakoribb forma, amely az esetek 50%-ban pheocromocytomához, 20%-ban mellékpajzsmirigy hyperplasiához, szoliter vagy multiplex adenomához (hyperparathyreosis) társultan jelentkezik, rendszerint a 2–3. évtizedben. A MEN2B a legagresszívebb forma, ez pheochromocytoma (az esetek 50%-ban), mucosalis ganglioneuromák (nyelv, ajkak), marfanoid habitus képében jelenik meg a kötelezően jelenlevő MTC mellett [10,11]. A sporadikus MTC pajzsmirigygöb formájában jelentkezik, amely többnyire fájdalmatlan, ritkán kíséri spontán nyaki fájdalom. A betegek megközelítően 80%-a már tapintható tumorális képlettel fordul orvoshoz. Ekkor az esetek több mint felében nyaki nyirokcsomóáttétek vannak jelen a pajzsmirigy körül, paratrachealisan és a jugularis lánc mentén, sőt kb. 20%-ban távoli metasztázisok is megjelennek, leginkább a tüdő és a csontok szintjén, de akár a máj is érintett lehet.

A megjelenő tumor állománya lokális kompressziós tüneteket okozhat, ami stridor, dysphagia, *nervus recurrens* paresis, köhögés vagy dyspnoe formájában jelentkezik. A lokálisan jelentkező klinikai tünetek mellett szisztémás nem specifikus jelei is lehetnek az MTC tumorsejtek által termelt kalcitonin-szint emelkedésnek: ezek közé sorolhatjuk a csontfájdalmakat, hypergastrinaemia által okozott hasmenést, valamint más paraneoplásziás tünetegyütteseket [12,13]. Ritkán, az esetleges tartós ektópiás ACTH termelés miatt hypercortisolismus tünetei jelennek meg, diarrhoea, flush, striák [14].

Tanulmányunk célja a szövettani vizsgálattal igazolt MTC esetek klinikopatológiai és az aspirációval nyert minták citomorfológiai elemzése, valamint ezek összehasonlítása a papillaris pajzsmirigy carcinomák (PTC) klinikopatológiai és citomorfológiai sajátosságaival. Ismert és dokumentált tény, hogy az MTC citológiai képe igen változatos, és nem ritkán más elváltozásokat utánoz, így azt vizsgáltuk, saját eseteink kapcsán, milyen morfológiai jelek vannak jelen, ezek előfordulási gyakorisága menynyire tér el a szakirodalomban leírtaktól. Néhány vonatkozásban összevetettük az MTC jellemzőit a PTC jellemzőivel, hiszen utóbbi gyakoriságából eredően, ez az egyik legfontosabb entitás, amitől el kell különíteni.

Anyag és módszer

Esetek kiválasztása

2013–2019 között vizsgált nodularis golyvás páciensek vékonytű aspirációs citológiai (*fine needle aspiration,* FNA) leletét és a rendelkezésre álló klinikai adatokat elemeztük retrospektíven. A leletek a CHD Pathologia Kft. Marosvásárhely anyagából származnak.

A mintavételezést magánrendelésen, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő technikával, ultrahang vezérlés mellett, egy patológus és egy endokrinológus végezte, 10 ml-es, háromrészes fecskendőt és 25G (0,51 mm) tűt használva. A pajzsmirigygöbök méretét közvetlenül a vizsgálat előtti (vagy a korábban elvégzett és dokumentált) ultrahang mérés alapján írtuk le. Az aspirációs mintákat szélesztést követően azonnal etilalkohol alapú oldattal fixáltuk, majd ezt követően Papanicolaou-szerint festettük. A kenetek citológiai diagnózisa a Bethesda-rendszert követte.

A páciensek a vizsgálat menetére vonatkozó tájékoztatást követően kitöltötték a beavatkozásra és az adatok feldolgozására vonatkozó beleegyező nyilatkozatot. Jelen tanulmány a Marosvásárhelyi „George Emil Palade" Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem kutatás-etikai bizottságának jóváhagyásával történt (engedélyszám: 1189/2020).

Tanulmányunkban az alábbi feltételeknek eleget tevő eseteket dolgoztuk fel:

- pajzsmirigy medullaris carcinoma vagy annak gyanúja (citológiai diagnózis szerint)
- szövettanilag konfirmált pajzsmirigy medullaris carcinoma, függetlenül a Bethesda-besorolástól

Citomorfológiai elemzés

A kiválasztott esetek citológiai kenetében 20 citomorfológiai jellemző előfordulását vizsgáltuk, amelyeket az alábbi 5 csoportba soroltunk: (1) architektúra (cellularitás, diszkohezív sejt elrendeződés, kohezív sejtcsoportok [klaszterek, mikrofolliculusok, papillaris struktúrák]); (2) sejtmorfológia (lympho-plasmocytoid, orsó alakú, atípusos, egyéb [oncocytás, mucinosus, világos stb.]); (3) sejtmag (kerek/ovális, hosszú/elongált, elhelyezkedés [centralis, excentrikus], binucleatio, barázdák, intranuclearis citoplazma invaginációk, sejtmagvacska, mitózis); (4) citoplazma (dendritikus nyúlványok, szemcsék/vakuólumok, mucin, melanin; (5) egyéb (amyloid, necrosis).

Eredmények

A vizsgált betegcsoport általános jellemzése

A 2013–2019 közötti időszakban 1808 vékonytű aspirációs citológiai vizsgálat történt (1744 betegnek felel meg), melyből 1575 (90,3%) nő, átlagéletkoruk 51±14 év (medián 51, legfiatalabb 10, legidősebb 89 éves) és 169 (9,7%) férfi, átlagéletkoruk 55±16 év (medián 58, legfiatalabb 11, legidősebb 84 éves) volt.

A fenti 8 éves periódusban az 1808 FNA vizsgálatot 154 esetben követte műtét (ebből 94 esetben igazolt a szövettani vizsgálat malignus elváltozást). A 94 hisztopatológiai vizsgálattal igazolt esetből 77 PTC és 5 egyéb típusú malignus daganat volt. Továbbá 12 MTC esetet találtunk, amelyek eleget tettek a szelekciós kritériumoknak. Ez a szövettanilag igazolt pajzsmirigyrákok 12,8%-nak felel meg. Egy álpozitív esetet is találtunk, mely esetében a citológiai vizsgálat MTC-t valószínűsített, azonban a szövettani vizsgálat ezt nem erősítette meg. Ez utóbbi esetben a beteg szérum kalcitoninszintje, ismételt vizsgálatok után, normál és 20 pg/ml között ingadozott. A citológiai képben domináltak a diszkohezív és mikrofollicularis sejtcsoportok; szövettani diagnózis: göbös golyva reak-

tív és degeneratív elváltozásokkal. Ezen különös esetet bemutattuk egy másik publikációban [15].

Medullaris pajzsmirigyrák esetek

MTC-vel diagnosztizált betegek átlagéletkora 53±13 év (medián 53, legfiatalabb 37, legidősebb 75 éves), amelyből 9 nő (77%, átlagéletkor 51±14 év, medián 51) és 3 férfi (23%, átlagéletkor 61±6 év, medián 58) volt. A nők és férfiak életkora közt nem találtunk jelentős eltérést (p=0,2535). Az MTC-vel diagnosztizált betegek átlagéletkora viszont jelentősen magasabb volt a PTC-vel diagnosztizált betegek átlagéletkoránál (p=0,0237), az átlagok közötti különbség 9,8 év volt (**1. táblázat, 1. ábra**).

A pajzsmirigy göbök átlagos átmérője 14±5 mm (medián 13, legkisebb 8,2 mm, legnagyobb 25 mm) volt, ami nem tér el jelentősen a PTC-vel diagnosztizált betegekben felfedezett göbök méreténél (p=0,3138, **2. ábra**).

Egy esetben találtunk PTC asszociált MTC-t. A göbök elhelyezkedése szerint, bal oldali lebenyben öt esetet, jobb oldali lebenyben hat esetet találtunk, illetve egy esetben jobb és bal oldali lebenyben egyaránt jelen lévő multifokális léziót találtunk. A preoperatív citológiai vizsgálat tekintetében a következők voltak a diagnosztikai besorolások: 5 eset malignus (Bethesda 6 kategória), 4 eset malignitásra gyanús (Bethesda 5), 2 eset follicularis neoplasia gyanú (Bethesda 4), 1 eset bizonytalan eredetű atípia (Bethesda 3). Két esetben történt ismételt mintavételezés a műtétet megelőzően (**3. ábra**). A klinikai és ultrahangos jellemzőket a **1. táblázat**ban foglaltuk össze.

Citomorfológiai elemzés

A citomorfológiai jellegzetességeket a **2. táblázatban** foglaltuk össze. Ezek alapján elmondható, hogy az MTC-vel diagnosztizált göbökből készült kenetek többsége magas cellularitással rendelkezett (58%, **4. ábra**). A sejtek architekturális elrendeződése leggyakrabban diszkohezív elrendeződést mutatott (67%, **5. ábra**), de kohezív sejtcsoportok jelenléte is gyakori morfológiai jel volt (58%,

1. táblázat. A szövettanilag konfirmált MTC esetek klinikai jellemzői

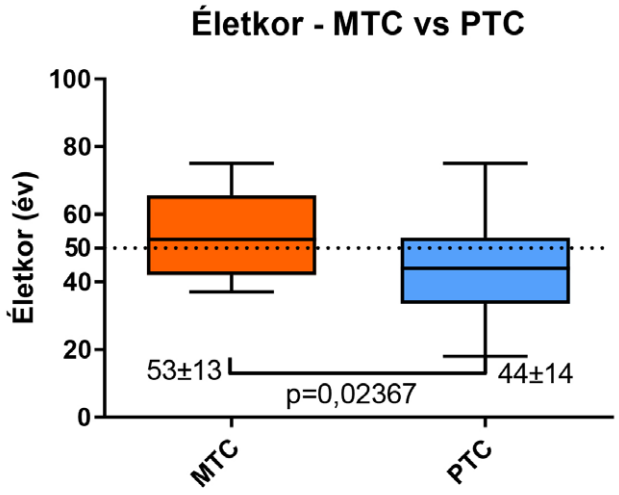
	Életkor	Nem	Lokalizáció	Méret*	Klinikai diagnózis	Ultrahang jellemzők	Kalcitonin (pg/ml)
1	37	N	Jobb	8,24	Göbös golyva	Mikrokalcifikációk	87,60
2	45	N	Jobb	10	Göbös golyva	Hypoechogen, vascularisalt, szabálytalan széllel	20–35
3	57	F	Jobb, postero-inferior	25	Göbös golyva	Inhomogén, nem erezett, mikrokalcifikációkkal	>700
4	58	F		17	Göbös golyva	Hypoechogen, jól körülhatárolt, kalcifikációkkal	200
5**	41	N	Bal	11	Göbös golyva	Hypoechogen, jól körülhatárolt	54,5
6	53	N	Jobb, bal	13	Multinodularis golyva	Hypoechogen, mikrokalcifikációk	129
7**	52	N	Jobb, supero-posterior	10	Göbös golyva	Hypoechogen	emelkedett***
8	45	N	Bal	9	Makronoduláris golyva	Hypoechogen, enyhén mikrokalcifikációkkal körülhatárolt, kifejezett vascularisatio	normális
9	66	F	Jobb	20	Polinoduláris golyva Makronodulus Tireotoxikózis, Tirozol terápia mellett	Hyperechogen, inkomplett hypoechogen zónával körülhatárolt, intranodularis vascularisatióval, amely kifejezettebb a periférián	normális
10	75	N	Bal	9,1	Polinoduláris golyva	Inhomogén, két hypoechogennodulussal, gazdagon vascularisalt	94
11**	39	N	Bal	18	Göbös golyva	Inhomogén, heterogén, gazdagon erezett	–
12**	71	N	Jobb	14	Göbös golyva	Hypoechogen, vascularisalt, jól körülhatárolt, mikrokalcifikációkkal	144–209

*Maximális átmérő (mm); F – férfi, N – nő; **ismételt szúrások (lásd még **3. ábra**)

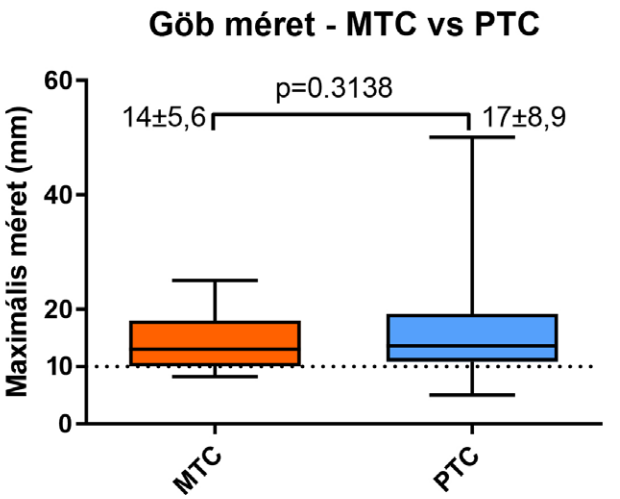
6. ábra). Előfordultak nagyobb sejtcsoportok (klaszterek), kétdimenziós sejtlepedők, illetve, ritkábban, papillaris, illetve mikrofollicularis struktúrák.

A sejtmorfológia gyakran volt kevert, azonban valamelyik alap megjelenés dominálta az összképet. A legygyakrabban a lympho-plasmocytoid megjelenés dominált (**7. ábra**), ezt követte az atípusos/bizarr sejtek (**8. ábra**), illetve az orsó alakú sejtek jelenléte (**9. ábra**).

A sejtmag morfológia vonatkozásában is gyakrabban volt látható a változatos és kevert formák megjelenése.



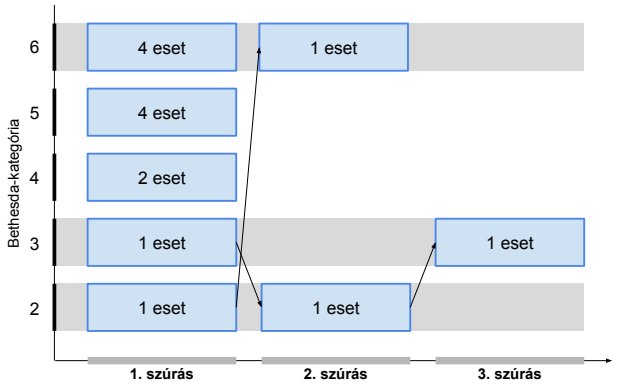
1. ábra. Az MTC és a PTC diagnosztizált betegek életkora között jelentős különbség volt, előbbiek életkor átlaga nagyobb volt. (MTC: medullaris pajzsmirigyrák; PTC: papillaris pajzsmirigyrák)



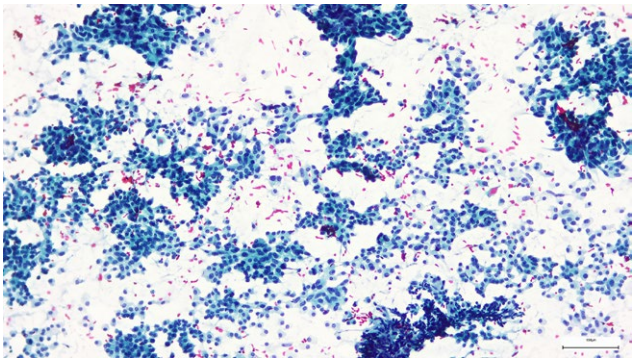
2. ábra. Az MTC és a PTC diagnosztizált pajzsmirigygöbök méretei között nincs jelentős különbség (MTC: medullaris pajzsmirigyrák; PTC: papillaris pajzsmirigyrák)

2. táblázat. A medullaris pajzsmirigy rák (MTC) vizsgált citomorfológiai jellemzői

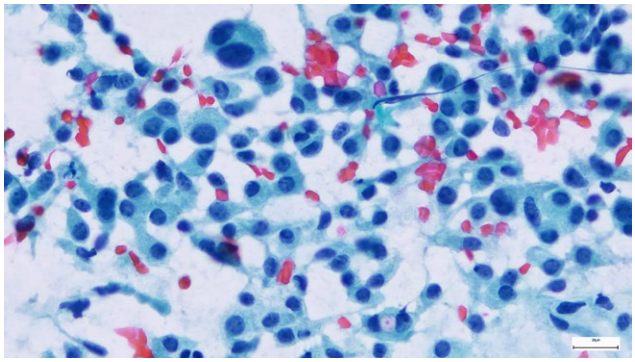
	Jellemzők	**Előfordulás n (%)**
Architektúra	Cellularitás	magas 7 (58%); alacsony 5 (42%)
	Kohezív sejtcsoportok (klaszterek, mikrofolliculusok, papillaris struktúrák)	4 (33%)
	Diszkohezív sejtelrendeződés	8 (67%)
Sejt morfológia	Lympho-plasmocytoid	7 (58%)
	Atípusos/bizarr	3 (25%)
	Orsó alakú	2 (17%)
Sejtmag	Kerek/ovális	11 (92%)
	Hosszú/elongált	1 (8%)
	Elhelyezkedés	excentrikus 9 (75%); centralis 3 (25%)
	Binucleatio	5 (42%)
	Barázdák	2 (17%)
	Intranuclearis citompazma invaginációk	2 (17%)
	Sejtmagvacska	4 (33%)
	Mitózis	0
Citoplazma	Dendritikus nyúlványok	3 (25%)
	Szemcsék/vakuólumok	4 (33%)
	Mucin	0
	Melanin	1 (8%)
Egyéb	Amyloid	6 (50%)
	Necrosis	0



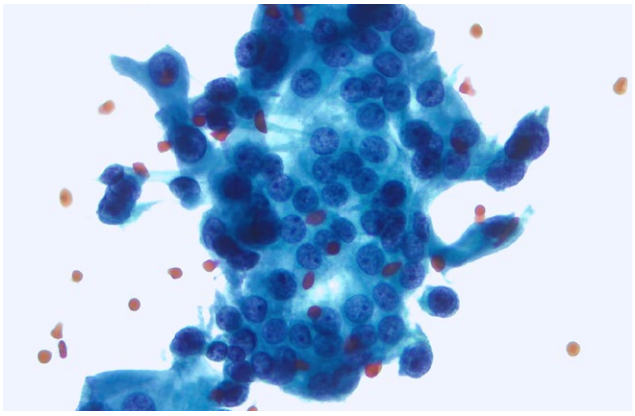
3. ábra. Az MTC esetek preoperatív citológiai diagnózisa (magyarázat a szövegben); MTC: medullaris pajzsmirigyrák



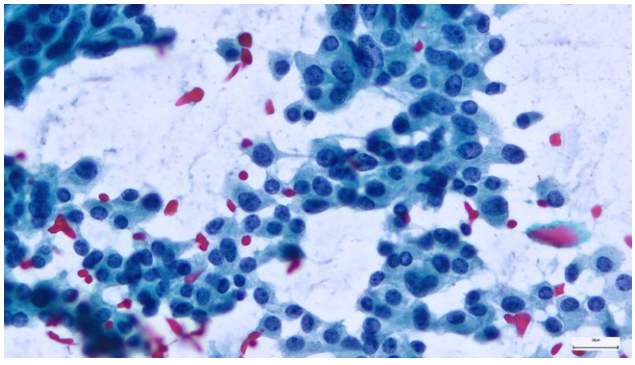
4. ábra. A pajzsmirigy medullaris carcinoma (MTC) jellegzetes, magas cellularitást mutató citológiai megjelenése, amelyben egyidejűleg figyelhetők meg diszkohezív sejtek és kohezív sejtcsoportok (Papanicolaou-festés)



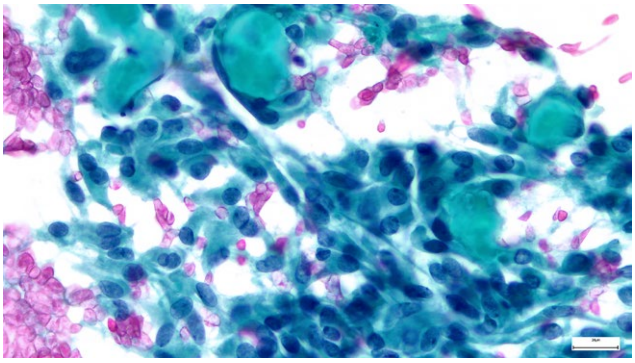
5. ábra. A sejtek az esetek többségében diszkohezív elrendeződést mutatnak (Papanicolaou-festés)



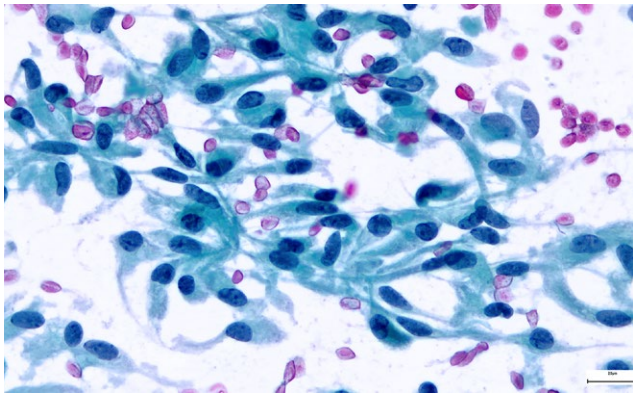
6. ábra. Kohezív sejtcsoportok pajzsmirigy medullaris carcinomában; jól látható a sejtmag-kromatin jellegzetes mintázata ("smirglipapír" mintázat, salt-and-pepper pattern (Papanicolaou-festés)



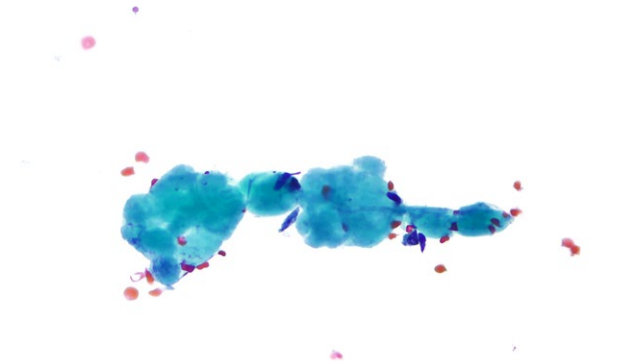
7. ábra. Az MTC legtipikusabb sejtmorfológiája a lympho-plasmocytoid megjelenés (Papanicolaou-festés)



8. ábra. Az MTC egyik ritkábban előforduló sejtmorfológiája, amelyben dominálnak az atípusos/bizarr sejtek (Papanicolaou-festés)



9. ábra. Az MTC egy másik ritkábban előforduló sejtmorfológiája, amelyben dominálnak az orsó alakú sejtek Papanicolaou-festés)

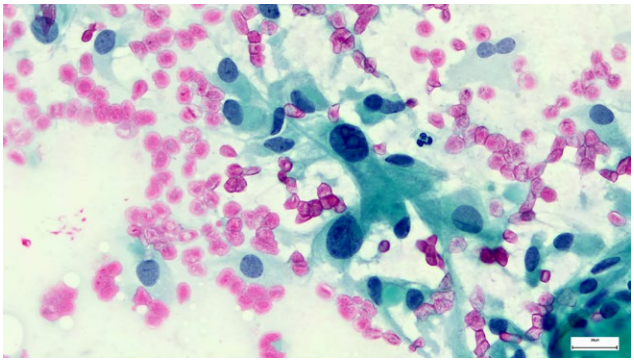


11. ábra. Morfológialiag amyloidnak megfelelő, zöldeskék depozitum (Papanicolaou-festés)

Jellemző a kerek/ovális sejtmag, ami gyakran excentrikusan helyezkedik el a citoplazmában. Nem ritkán voltak jelen binucleált sejtek. Az intranuclearis citompazma invaginációk (INCI), amelyekkel gyakrabban találkozunk PTC-ben, MTC-ben ritkábban fordulnak elő (**10. ábra**). Az esetek felében morfológiailag amyloidnak megfelelő anyag jelenléte volt azonosítható (**11. ábra**)

Ultrahangjellemzők

A leírt ultrahang-elváltozások tartalmazták mindazon nem specifikus paramétereket, amelyek felvetik a malignitás klinikai gyanúját, úgymint hypoechogenitas, mikrokalcifikációk, szabálytalan szélek és kifejezett vascularisatio (**1. táblázat**).



10. ábra. Az intranuclearis citompazma invaginációk (INCI) jelentős morfológiai jelnek számítanak PTC-ben, olykor MTC-ben is előfordulnak (Papanicolaou-festés)

Megbeszélés

A medullaris carcinoma (MTC) a pajzsmirigyrákok kisebb hányadát képviseli, ami a nagy esetszámmal rendelkező statisztikákban 1–2%-ot jelent [2]. Tanulmányunkban ez az érték számottevően magasabb volt (12,8%), aminek valószínű oka a kis esetszámban keresendő. A relatív incidenciát viszont az is befolyásolta, hogy a korábban papillaris rákként értelmezett, de 2017 után benignus léziónak nyilvánított NIFTP *(non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features)* entitás statisztikánkban benignus lézióként szerepelt, így tovább emelte az MTC relatív előfordulásának az értékét [16].

A sporadikus esetek többnyire szoliter göb formájában jelentkeznek, míg a familiáris eredetűek kétoldaliak és multifokálisak. Eseteink közül egyetlen esetben sem állt MEN szindróma a háttérben, illetve két esetben fordult elő multifokális lézió (75 éves beteg), a herediter háttér nem volt bizonyítható, így elmondható, hogy összes esetünk sporadikus típusú MTC volt.

Az életkor tekintetében az MTC széles eloszlást mutat, noha leggyakrabban középkorúakat érint, a 30–50 éves korcsoportból. A familiáris típus átlagosan 10 évvel fiatalabb életkorban kerül felfedezésre a sporadikus esetekkel szemben. A szövettanilag igazolt MTC és PTC esetek életkorának összehasonlítása során azt találtuk, hogy előbbiek átlagéletkora megközelítőleg egy évtizeddel magasabb a diagnózis felállításának pillanatában (53 vs 44 év) mint a PTC-vel diagnosztizált betegeké, amelyet más tanulmányok is megerősítenek [17]. A follicularis eredetű tumorokkal ellentétben, amelyek gyakrabban

fordulnak elő nőknél, az MTC közel egyenlő eloszlást mutat a nemek között [18]. Tanulmányunkban a nemi eloszlás vonatkozásában azt találtuk, hogy az MTC esetében is női túlsúly (3:1 a nő:férfi arány) volt, ami viszont valamivel alacsonyabb volt, mint PTC esetekben tapasztalt egyértelmű női túlsúly (6,7:1, nő:férfi arány).

Úgy találtuk, hogy a pajzsmirigygöbök átlagos mérete nem tér el jelentősen az MTC és PTC között (14 vs. 17 mm), továbbá megközelítőleg azonos számban találhatók úgy a bal, mint a jobb lebenyben. A férfiak esetében kizárólag jobblebenyi lokalizációt találtunk.

A kalcitoninszint felhasználhatósága szoros összefüggésben van a mérés elvégzésének időpontjával, szintje párhuzamosan nő a tumor térfogatával, valamint az áttétek megjelenésével. Az MTC korai stádiumában ezen marker viszont nem eléggé szenzitív. Szenzitivitása növelhető pentagastrin stimulációs-teszttel. A posztoperatív kalcitoninszint prognosztikai markerként, illetve a recidivák, metasztázisok korai felismerésére használható (lásd később).

A pajzsmirigygöbök ultrahanggal mért maximális méretének átlaga, irodalmi adatok szerint, MTC-ben szignifikánsan nagyobb PTC-hez viszonyítva [18,19]. Tanulmányunkban a két betegségben előfordult göbök mérete közt nem találtunk jelentős eltérést.

A citológiai diagnózis

Az MTC citológiai diagnózisa nem minden esetben könnyű, hiszen a szövettani megjelenésnek meglehetősen széles spektrumú morfológiája van. A citológiai megjelenés emiatt igen változatos lehet, és nem ritkán más elváltozásokat utánozhat [20]. A citológiai diagnózis során azonban a különböző variánsok pontosítása nem kötelező, hiszen a kezelési hozzáállást ez nem befolyásolja. Az emelkedett kalcitoninszint, kombinálva szoliter pajzsmirigygöbbel kétségtelenül fokozza az MTC klinikai gyanúját, ennek dacára nem minden esetben emelkedett a kalcitoninszint és a citológiai kép sem egyértelmű. Két olyan esetünk volt, amelyeknél az első szúrás alkalmával a citológiai diagnózis benignus, illetve bizonytalan eredetű atípiát igazolt. Ezekből az csupán az egyik esetben volt az ismételt szúrás MTC-re nézve konkludens.

MTC társulása autoimmun threoiditisszel különösen megnehezítheti a citológiai diagnózist, két ok miatt. Az autoimmun gyulladás önmagában okozhat kalcitoninszint emelkedést; továbbá a lymphocitás "támadás" során megjelenő reaktív elváltozások ijesztő citológiai képet okozhatnak [21].

Trimboli és mtsai. meglehetősen szerény szenzitivitást találtak a pajzsmirigy FNA medullaris rák kimutatásának vonatkozásában [22]. Az MTC agresszívebb, mint a follicularis hámból származó pajzsmirigy daganatok és a citológiai diagnózis során gyakoribbak az ál-negatív, mint az ál-pozitív leletek. A citológiai képre az önállóan (diszkohezíven) elhelyezkedő sejtek és a lazán kapcsolódó sejtcsoportok jellemzők. Valódi follicularis architektúra nem látható, papillaris struktúrák pedig ritkán láthatók [23].

A Hürthle-sejtes daganatokkal könnyen összetéveszthető, hiszen mindkettőre jellemző lehet a szemcsézett citoplazma, bár a Hürthle-sejtes daganatban gyakran kifejezett nucleolus látható [24]. A PTC-re meglehetősen jellemző, bár korántsem specifikus INCI-k *(intranuclear cytoplasmic invaginations)* MTC-ben is előfordulnak, így az egyéb sejtmag jellemzők (magbarázdák, magkontűr egyenetlenség, kromatin mintázat) jelenléte vagy hiánya segít a helyes diagnózis felállításában. Egy másik hibaforrás lehet az amyloid jelenlétének túlértékelése. Az amyloid az MTC esetek csupán egyharmadában van jelen és bár fontos morfológiai jel, mikroszkóp alatti megjelenése alapján nehezen elkülöníthető a kolloidtól [20]. Standard Papanicolaou festéssel az amyloid szürkés-zöldes színre festődik, aminek jelenléte a többi morfológiai jellel együtt alátámaszthatja a diagnózist [25].

Ultrahangjellemzők

Az ultrahangos képalkotás döntő szerepet játszik a pajzsmirigygöbök értékelésében, és értékes információkkal szolgálhat azok morfológiai jellemzőiről. Az ultrahangos jellemzők felvethetik a pajzsmirigyrák gyanúját, de önmagában nem tudja egyértelműen megkülönböztetni az MTC-t a PTC-től.

Differenciáldiagnosztikai megfontolások

Az MTC, citológiai szempontból, ügyes mímelője lehet más daganatos vagy nem daganatos pajzsmirigybetegségeknek. Ha a citológiai kép kohezív sejtklasztereket mutat, ahol a tumorális sejtek sejtmagjai pszeudoinklúziókkal rendelkeznek, könnyen lehet, hogy immuncitokémiai és szérumkalcitonin szint emelkedés hiányában elsőre papillaris pajzsmirigyrákra gondolunk. Az extrém pleomorfizmust mutató vagy óriássejteket tartalmazó citológiai kép láttán felmerülhet az anaplasticus carcinoma gyanúja is. A szakirodalomban is fellelhetők esetek, melyekben a plasmacytoid sejtmorfológia mellett intracitoplazmatikus barnás pigment jelenléte is fellelhető volt, melanómát sejtetve. Eseteink közül egyben láttunk melanin pigmentet.

Problematikus esetekben az immuncitokémia, szérum kalcitonin szint meghatározás és az FNA *washout fluid* kalcitonin szint elemzése, segíthet az MTC diagnózisában [25,26].

A kalcitonin szint jelentősége

A vérben emelkedett kalcitonin szint és pajzsmirigy göb együttes jelenléte az MTC alapos gyanúját veti föl, de az MTC diagnosztikájában elsővonalbeli diagnosztikai módszer az FNAC, mely megbízhatóságát a kalcitonin immuncitokémiai kimutatásával jelentősen növelni lehet. Mindemellett az ATA (American Thyroid Association) 2015-től a *FNA-wash out fluid* kalcitonin szint mérését ajánlja (FNA-CT), ami a fent említett két indikátor (szérumkalcitonin és göb jelenléte) prediktív erejét szignifikánsan növeli. Az FNA-CT rutinszerű végzése növeli a preoperatív diagnosztika megbízhatóságát. A FNA-CT diagnosztikai jelentőségét némileg csorbítja egy jól meghatározott határérték tartomány hiánya [27].

A kalcitonin bazál-szint mérés nem elég szenzitív módszer a MTC korai felfedezésében, mivel a betegség kezdeti szakaszában normális lehet. Ezen szenzitivitás növelésére vezették be a pentagastrin stimulációs tesztet, amely során a pentagastrin vagy intravénás kalcium stimulálja a C-sejtek szintjén a kalcitonin termelést. Pozitív teszt esetében a kalcitonin bazál-szintje számottevően megemelkedik, ami miatt felmerül az MTC gyanúja. Pajzsmirigygöb FNA vizsgálata ilyenkor továbbra is indokolt, hiszen magasabb kalcitonin szint follicularis neoplasiákban, thyreoiditisben, illetve más neuroendokrin daganatokban, de akár veseelégtelenségben, terhesség és erős fizikai megterhelés során is előfordulhat [28,29]. Ennek oka a kalcitonin Ca-homeosztázisában betöltött szerepével magyarázható, valamint, hogy bizonyos esetekben más, nem MTC tumorsejtek által termelt anyagok parakrin módon stimulálják a parafolliculáris C-sejtek kalcitoninszekrécióját.

Kalcitonin-negatív MTC egy fogas kérdés a citológiai diagnózis szempontjából, hiszen nem tipikus morfológiai kép esetében ál-negatív diagnózis forrása lehet, késleltetve a helyes diagnózist [30].

Szövettani vizsgálattal, immunhisztokémia segítségével kimutatható, hogy az MTC a kalcitonin mellett egyéb releváns biomarkerek előállítására is képes, úgymint prokalcitonin, CEA és kromogranin A. Azokban az esetekben, ahol a kalcitoninszint alacsony vagy negatív, az esetek 50%-ban a daganatok diffúz vagy fokális pozitivitást mutatnak kalcitonin és CEA antigénekre, míg közel 95%-ban kromogranin A pozitivitást [31,32].

A preoperatív kalcitoninszint, valamint a göb mérete közti összefüggéseket a szakirodalom a következőképp írja le:

1. A 100–200 pg/ml egyenértékű az MTC jelenlétével, mivel a kalcitoninszint párhuzamosan nő a tumor térfogatával, valamint az áttétek megjelenésével [28,33].
2. Az alacsonyabb értékeket (10–40 pg/ml között), bár kórosnak tekinthetők, nehezebb értelmezni, mert a normál tartomány a nem függvényében változhat, és kissé megnövekedett kalcitoninszint megtalálható más betegségekben is (autoimmun thyreoiditis, krónikus veseelégtelenség, krónikus tüdőbetegség, akut trauma, terhesség, hypercalcamia, hypergastrinaemia, hypercatecholaminaemia, 1A típusú pseudohypoparathyreosis, masztocitózis, szepszis stb.) [34,35].
3. Niederle és mtsai. szerint korai stádiumú MTC-re kell gondolnunk, amennyiben a kalcitonin bazálszintje 43 pg/ml férfiak, illetve 23 pg/ml nők esetén, míg a 100 pg/ml és 85 pg/ml szintek az oldalsó nyaki lymphonodularis metasztázis előrejelzői [36].

Eseteink mindenike sporadikus típusú volt, amely göbök átlagmérete a nemzetközi szakirodalom szerint 2–3 cm átlagosan, a diagnózis felállításának pillanatában [2]. Ezzel szemben az általunk feldolgozott esetek göbméreteinek átlaga megközelítőleg 1,5 cm (14,51 mm). Megfigyeléseink szerint 2 cm-nél nagyobb átmérőjű göb ritkán fordul elő szoliter göb esetén, viszont a multifokális megjelenés minden esetben egy nagy átmérőjű göbből (két esetben fordult elő, mindeniknél megközelítőleg 4 cm átmérőjű volt a legnagyobb göb) és több mikronodulusból áll.

Bár a kalcitoninszint rutinszerű mérése pajzsmirigygöbök esetén sok ellentmondást generált, született egy pontos besorolás ezen mérés indokoltságát illetően, amely szerint javasolt a kalcitonin-plazmaszint meghatározás a következő esetekben [37]:

- sporadikus/családi MTC-vel, RET-mutációval diagnosztizált személy összes elsőfokú rokona esetén;
- MTC-re utaló klinikai tünetek jelenléte esetén *(lásd a Bevezetőben)*;
- gyanús ultrahang jellemzőket mutató göb: szabálytalan határok, nagy antero-posterior átmérő, központi vascularisatio, mikrokalcifikációk;
- gyors térfogatbeli növekedés;

Az MTC bármely formájának kezelése totális thyreoidectomiával történik, esetleges bilaterális centrális-, és laterális nyaki nyirokcsomó rekesz *dissectióval* bővítve ki a műtéti eljárást. Amennyiben a tumor 1 cm-nél nagyobb

átmérőjű, javasolt a mediastinalis nyirokcsomók eltávolítása is. Emellett rutin eljárásnak számít ezen műtét során a jugularis-carotis nyirokcsomólánc alsó kétharmadának *dissectiója*. Következésképp az *en bloc-dissectio* indikált a késői komplikációk megjelenésének minimalizálása érdekében. Posztoperatívan hormonszubsztitúció alkalmazására van szükség, TSH-szuppresszió nélkül, mivel ez a tumor nem mutat TSH-dependens növekedést. A műtét után 2 hónappal kalcitonin- és CEA-meghatározás javasolt. Amennyiben a kalcitonin nem mérhető, pentagastrin stimulációs teszt elvégzése szükséges. Két negatív stimulációs teszt után nyilvánítható gyógyultnak a beteg [14,38].

Az autoszomális domináns öröklődésű herediter MTC különböző formáiban a profilaktikus totális thyreoidectomia ajánlott, mivel rendszerint a MEN2A génhordozók esetében már 30 éves kor előtt kifejlődik a daganat. A MEN2A esetén 6 éves kor előtt, míg a MEN2B-ben 1 éves kor előtt végzendő el a műtét.

A túlélési arány a sporadikus és örökletes formák esetében hasonló, éppúgy, mint a férfi:nő arány. Az MTC klinikai lefolyását lényegében az életkor és a TNM stádium határozza meg. A negyedik stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélési aránya 51%, az 5 éves 26%, a 10 éves 10% [6,39,40]. Az életkor szerinti beosztás meghatározó a túlélési rátát illetően. 40 éves kor alatt az 5 éves túlélés 95%-ra tehető, míg a 10 éves 75%-ra, ezzel szemben 40 éves kor fölött csak 65%-ra, illetve 50%-ra becsülhető. Kivételt képeznek egyes herediter formák, mint például a MEN2B keretén belül kialakuló medullaris pajzsmirigy tumor, amely általában már 10 éves kor előtt jelentkezik és meglehetősen rossz prognózisú [41].

Az MTC pontos diagnosztizálása kritikus fontosságú, mivel az aktuális klinikai guideline a PTC-től eltérően minden MTC-ben szenvedő betegnél RET gén mutáció analízist, valamint totális thyroidectomiát és profilaktikus centralis nyirokcsomó eltávolítást javasol [42].

Következtetések

Saját MTC eseteink tanulmányozása alapján az alábbi következtetéseket fogalmaztuk meg. Az MTC incidenciája számottevően magasnak bizonyult a nemzetközi szakirodalomban leírtakhoz képest (1–2% vs. 12,8% saját anyagunkban). Annak ellenére, hogy a sporadikus esetek jellemzően szoliter göb formájában jelennek meg, két esetben találtunk multifokális megjelenést; egyik esetben sem volt kimutatható RET szomatikus mutáció. Az MTC-vel diagnosztizált betegek átlagéletkora 9,8 évvel nagyobb a PTC-vel diagnosztizált betegekéhez képest. Az MTC esetén megfigyelhető női túlsúly (3:1 nő:férfi arány) jóval elmarad a PTC esetén megfigyelhető erőteljes női túlsúlytól (6,7:1 nő:férfi arány) Az MTC és PTC átlagos göbméret szempontjából nem térnek el jelentősen egymástól. (14 vs 17 mm). Az MTC göbökből készült FNA citológiai kenetek jellemzően sejtdúsak, de a sejtszegény kenetek sem zárják ki teljességgel a diagnózist.

Rövidítések jegyzéke

ACTH – adrenocorticotrop hormon
CEA – carcinoembrionalis antigén
FNA – aspirációs citológia (fine needle aspiration cytology)
INCI – intranuclearis citoplazma betüremkedések (intranuclear cytoplasmic invaginations)
MTC – medullaris pajzsmirigyrák (medullary thyroid carcinoma)
PTC – papillaris pajzsmirigyrák (papillary thyroid carcinoma)
NIFTP – (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features)
ATA – American Thyroid Association
FNA-CT – FNA *washout fluid*, tű mosófolyadékból történő calcitonin szint meghatározás

Irodalom

1. Jankowski J, Franklin J. Faculty Opinions recommendation of Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature. 2020. doi:10.3410/f.734004835.793572727
2. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2015. pp. 567–610. doi:10.1089/thy.2014.0335
3. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. Diagn Cytopathol. 2000;22: 351–358.
4. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary Thyroid Carcinoma. Clinical Oncology. 2010. pp. 475–485. doi:10.1016/j.clon.2010.05.002

5. Elisei R, Bottici V, Cappagli V, Ramone T, Tacito A, Ciampi R, et al. Clinical utility of genetic diagnosis for sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma. Annales d'Endocrinologie. 2019. pp. 187–190. doi:10.1016/j.ando.2019.04.014
6. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh Q-Y, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. Cancer. 2000. pp. 1139–1148. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139::aid-cncr26>3.0.co;2-z
7. Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, Catarino AL, Sobrinho L. Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. Surgery. 2007;141: 90–95.
8. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92: 4725–4729.
9. Das T, Cagan R. Drosophila as a novel therapeutic discovery tool for thyroid cancer. Thyroid. 2010;20: 689–695.
10. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86: 5658–5671.
11. Jindrichová S, Vcelák J, Vlcek P, Neradilová M, Nemec J, Bendlová B. Screening of six risk exons of the RET proto-oncogene in families with medullary thyroid carcinoma in the Czech Republic. J Endocrinol. 2004;183: 257–265.
12. Hodak SP, Burman KD. The Calcitonin Conundrum—Is It Time for Routine Measurement of Serum Calcitonin in Patients with Thyroid Nodules? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004. pp. 511–514. doi:10.1210/jc.2003-031983
13. Mazzaferri EL. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. Yearbook of Endocrinology. 2007. pp. 238–243. doi:10.1016/s0084-3741(08)70120-3
14. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. Am J Med. 1997;103: 60–69.
15. Mezei T, Kolcsár M, Paşcanu I, Vielh P. False positive cases in thyroid cytopathology – the experience of a single laboratory and a systematic review. Cytopathology. 2021. doi:10.1111/cyt.12984
16. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. JAMA Oncol. 2016;2: 1023–1029.
17. Zhao L, Ma B. Radiomics Features of Different Sizes of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) and Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) Tumors: A Comparative Study. Clin Med Insights Oncol. 2022;16: 11795549221097675.
18. Liu M-J, Liu Z-F, Hou Y-Y, Men Y-M, Zhang Y-X, Gao L-Y, et al. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. Oncotarget. 2017;8: 27520–27528.
19. Lei R, Wang Z, Qian L. Ultrasonic Characteristics of Medullary Thyroid Carcinoma: Differential From Papillary Thyroid Carcinoma and Benign Thyroid Nodule. Ultrasound Q. 2021 [cited 2 Jun 2021]. doi:10.1097/RUQ.0000000000000508
20. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. Surg Pathol Clin. 2019;12: 865–881.
21. Szántó Z, Kun IZ, Jung J. Pajzsmirigyrák társulása autoimmun thyreoiditiszekkel. Orvostudományi Értesítő (Buletin of Medical Sciences). 2008;81: 103–107.
22. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. Clin Endocrinol . 2015;82: 280–285.
23. Malheiros DC, Canberk S, Poller DN, Schmitt F. Thyroid FNAC: Causes of false-positive results. Cytopathology. 2018;29: 407–417.
24. Pusztaszeri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the Cytologic and Molecular Features of Medullary Thyroid Carcinoma. Advances In Anatomic Pathology. 2014. pp. 31–40. doi:10.1097/pap.0000000000000004
25. Chand G, Lal H, Mayilvaganan S, Jaiswal S, Prasad R, Siddiqui F, et al. Cytomorphological features of medullary thyroid carcinoma: An analysis based on 41 ultrasoundguided fine-needle aspiration specimens. World j endocr surg. 2018;10: 108–118.
26. Liu C-Y, Chen C-C, Bychkov A, Agarwal S, Zhu Y, Hang J-F, et al. Constitutive Cytomorphologic Features of Medullary Thyroid Carcinoma Using Different Staining Methods. Diagnostics (Basel). 2021;11. doi:10.3390/diagnostics11081396
27. Trimboli P, Giannelli J, Marques B, Piccardo A, Crescenzi A, Deandrea M. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2021;75: 33–39.
28. Costante G, Meringolo D. Calcitonin as a biomarker of C cell disease: recent achievements and current challenges. Endocrine. 2020. pp. 273–280. doi:10.1007/s12020-019-02183-6
29. Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. Thyroid. 2005;15: 1267–1272.
30. Gambardella C, Offi C, Patrone R, Clarizia G, Mauriello C, Tartaglia E, et al. Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? BMC Endocr Disord. 2019;19: 45.
31. Samà MT, Rossetto Giaccherino R, Gallo M, Felicetti F, Maletta F, Bonelli N, et al. Clinical challenges with calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142: 2023–2029.
32. Kim SJ, Yun HJ, Shin S-J, Lee YS, Chang H-S. Serum Calcitonin-Negative Medullary Thyroid Carcinoma: A Case Series of 19 Patients in a Single Center. Frontiers in Endocrinology. 2021. doi:10.3389/fendo.2021.747704
33. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Prediction of biochemical cure in patients with medullary thyroid cancer. British Journal of Surgery. 2020. pp. 695–704. doi:10.1002/bjs.11444
34. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. Osteoporosis International. 2015. pp. 2223–2241. doi:10.1007/s00198-015-3149-3
35. Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, Muller Kobold AC, van den Heuvel ER, Plukker JT, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3: CD010159.

36. Niederle MB, Scheuba C, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Niederle B. Early Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer: Are Calcitonin Stimulation Tests Still Indicated in the Era of Highly Sensitive Calcitonin Immunoassays? Thyroid. 2020;30: 974–984.
37. Daniels GH. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. Thyroid. 2011;21: 1199–1207.
38. Gharib H, McConahey WM, Tiegs RD, Bergstralh EJ, Goellner JR, Grant CS, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. Mayo Clin Proc. 1992;67: 934–940.
39. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. Cancer. 1996;77: 1556–1565.
40. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol . 1998;48: 265–273.
41. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA. 1996;276: 1575–1579.
42. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. Endocr J. 2020 Jul 28;67(7):669-717.