Współczesna Onkologia (2005) vol. 9; 4 (157–160)

Obraz kliniczny i diagnostyka raka rdzeniastego tarczycy oraz zespołów MEN 2A i MEN 2B

Clinical features of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia syndromes type MEN 2A and MEN 2B

Maria Gryczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) wywodzi się z komórek C tarczycy i stanowi 5–10 proc. wszystkich raków tarczycy. RRT w ok. 75 proc. jest rakiem sporadycznym, natomiast ok. 25 proc. przypadków stanowi postać dziedziczną o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia: jako rodzinny RRT lub jako składowa część zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia* – MEN): MEN 2A lub MEN 2B. W przypadku rodzinnego RRT u żadnego z chorych członków rodziny nie stwierdza się innych endokrynopatii lub zmian o charakterze nerwiaków i defektów budowy ciała. Rodzinny RRT klinicznie ujawnia się późno, między 4. i 6. dekadą życia. W zespole MEN 2A występuje RRT, guz chromochłonny nadnerczy i nadczynność przytarczyc, a objawy kliniczne pojawiają się najczęściej między 2. i 4. dekadą życia. Zespół MEN 2B charakteryzuje występowanie RRT, nerwiakowłókniaków i marfanoidalnej budowy ciała, wcześniejsze ujawnienie kliniczne oraz bardziej agresywny przebieg.
RRT produkuje kalcytoninę i oznaczanie jej stężenia we krwi ma istotne znaczenie w rozpoznaniu RRT u osób z ryzykiem oraz w ocenie skuteczności leczenia chorych z RRT. Mutacje w obrębie onkogenu RET mają istotne znaczenie w patogenezie RRT i są podstawą diagnostyki dziedzicznych postaci RRT. Leczenie chirurgiczne daje szansę wyleczenia u osób młodych z zespołem MEN 2 poddanych profilaktycznej całkowitej tyroidektomii oraz u niektórych chorych z RRT i z przerzutami do węzłów chłonnych szyi. Po całkowitej tyroidektomii należy stosować dawki substytucyjne L-tyroksyny. Nie ma skutecznej metody systemowego leczenia RRT, a rola radioterapii i jej efekty są dyskusyjne.

Słowa kluczowe: rak rdzeniasty tarczycy, zespół MEN 2A, zespół MEN 2B, kalcytonina, RET.

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) (*medullary carcinoma of thyroid* – MCT) wywodzi się z komórek okołopęcherzykowych C tarczycy. Stanowi 5–10 proc. raków tarczycy. Najczęściej rozpoznawany jest przypadkowo w związku z leczeniem operacyjnym z powodu pojedynczego guzka lub wola wieloguzkowego tarczycy. Rzadziej RRT jest podejrzewany w wyniku biopsji aspiracyjnej bezobjawowego guzka tarczycy.

Rak rdzeniasty tarczycy jest zdolny do wydzielania kalcytoniny, histaminazy, prostaglandyn, serotoniny, kalikreiny, ACTH, wazoaktywnego polipeptydu jelitowego i innych peptydów. W takiej sytuacji objawy RRT mogą być bardzo burzliwe i o bardzo różnorodnym obrazie klinicznym.

Rak rdzeniasty tarczycy jest bardziej agresywny niż raki zróżnicowane tarczycy, ale mniej agresywny niż raki niezróżnicowane. Rozprzestrzenia się miejscowo w obrębie węzłów chłonnych szyi oraz otaczających mięśni i tchawicy, a drogą naczyń chłonnych i krwionośnych daje przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia płuc, wątroby, kości.

W 80 proc. przypadków RRT jest rakiem sporadycznym. Sporadyczny RRT może wystąpić w każdym wieku. Najczęściej rozpoznawany jest w wieku 50–60 lat. W pozostałych przypadkach jest rakiem dziedzicznym, dziedziczonym autosomalnie dominująco, o wysokim stopniu penetracji (ponad 90 proc.). Występuje równie często u kobiet jak i u mężczyzn.

Dziedziczny RRT może występować jako: rak rodzinny (*familial medullary thyroid carcinoma* – FMTC) – bez towarzyszących chorób endokrynologicznych lub jako część zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia* – MEN): MEN 2A i MEN 2B. W zespole MEN 2A (zespół Sipple'a) występuje rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) i nadczynność przytarczyc (u ok. 50 proc. chorych). Wyróżnia się również postać MEN 2A, w której występuje rak rdzeniasty tarczycy i liszaj skórny amyloidowy (notalgia) ze zmianami swędzącymi głównie w górnej części grzbietu. W zespole MEN 2B występuje rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny (u ok. 50–75 proc. chorych) oraz liczne włókniaki błon śluzowych, którym towarzyszyć mogą okrężnica olbrzymia (*megacolon*), wydrążona klatka piersiowa, słabe wykształcenie mięśni, cechy marfanoidalne, natomiast nadczynność przytarczyc występuje bardzo rzadko. Rodzinny RRT (FMTC) bez obecności innych endokrynopatii lub nerwiaków, także u kogokolwiek z członków rodziny, klinicznie ujawnia się zazwyczaj późno, pomiędzy 40. i 60. rokiem życia [1–7].

Rozpoznanie RRT wymaga specjalnej strategii postępowania, która obejmuje przedoperacyjną ocenę zaawansowania choroby, badanie w kierunku towarzyszących endokrynopatii, zwłaszcza guza chromochłonnego, oraz określenie, czy jest to postać sporadyczna, czy dziedziczna. U każdego chorego

Medullary thyroid cancer (MTC) arises from C cells of the thyroid and accounts for 5-10% of all thyroid cancers. MTC can be sporadic (approximately 75%) or hereditary (approximately 25%) with an autosomal dominant pattern of transmission, as familial MTC (FMTC) or as part of a multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2A or 2B. FMTC is characterized by the absence of other endocrinopathies or neural abnormalities in any affected family member. FMTC occurs late in the life, during the fourth-sixth decade. MEN 2A syndrome includes MCT, pheochromocytoma, and hyperparathyroidism with the incidence of clinical MTC during the second or third decade of life. MEN 2B syndrome is characterized by MTC, pheochromocytoma multiple mucosa neuromas, and marfanoid habitus with MTC occurs earlier and is more aggressive. MTCs produce calcitonin, the measurement of which can indicate the presence of tumors in people who are at risk and the effectiveness of therapy in treated patients. Mutations in the RET gene are critical for MTC pathogenesis and essential for the diagnosis of hereditary MTC. Surgical cure is possible in young patients with MEN 2 who undergo preventive thyroidectomy and in some patients with recurrent nodal metastatic disease in the neck. After total thyroidectomy, thyroxine treatment is given to maintain serum TSH within the normal range. There is no effective systemic therapy for MTC, and the role of radiotherapy is not well defined.

Key words: medullary thyroid cancer, MEN 2A syndrome, MEN 2B syndrome, calcitonin, RET.

z rozpoznanym RRT należy wykonać badanie genetyczne, niezależnie od danych z wywiadu i badania podmiotowego. U chorych z ujemnym wywiadem w kierunku postaci dziedzicznej istnieje ok. 10-procentowe prawdopodobieństwo dodatniego wyniku badania w kierunku predyspozycji genetycznej. Badania genetyczne obejmują analizę mutacji protoonkogenu RET w DNA chorego. Wynik ujemny wyklucza postać dziedziczną z ok. 95-procentowym prawdopodobieństwem, wynik dodatni wskazuje na konieczność genetycznych badań przesiewowych w rodzinie chorego.

W rodzinie chorego średnio 50 proc. krewnych I stopnia jest również nosicielami mutacji na dziedziczną postać RRT. Badania genetyczne są wskazane u wszystkich krewnych I i II stopnia. U nosicieli mutacji należy przeprowadzić pełne badania do określenia aktualnego stopnia zaawansowania choroby. Przy braku wskazań do leczenia operacyjnego leczącego konieczne jest rozważenie wskazań do operacji profilaktycznej całkowitej tyroidektomii. Badania genetyczne u dzieci z rodzin z rodzinnym RRT niebędącym składową zespołów MEN przeprowadza się między 3. a 5. rokiem życia, a operacja profilaktycznego usunięcia tarczycy wskazana jest w 6. roku życia. Jedyną słuszną metodą postępowania jest wczesna diagnostyka i operacyjne usunięcie tarczycy [1–8].

Markerami stosowanymi w diagnostyce i monitorowaniu chorych są kalcytonina i antygen karcinoembrionalny wydzielane przez guz.

Kalcytonina (CT) zbudowana jest z 32 aminokwasów. Gen kalcytoniny zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 11 i zawiera sekwencję kodującą dla drugiego peptydu CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). We krwi obecne są różne postacie cząsteczkowe CT.

Metoda oznaczeń IRMA z zastosowaniem monoklonalnych przeciwciał specyficznych dla dojrzałej cząsteczki CT znana jest od 1988 r. W oznaczeniach tą metodą u ludzi zdrowych najczęściej występują stężenia poniżej 10 pg/ml. Podwyższone stężenia CT można stwierdzić w czasie ciąży, po wysiłku fizycznym, u niektórych chorych z niewydolnością nerek, zapaleniem tarczycy, guzem pęcherzykowym tarczycy i u ok. 15 proc. chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki i układu oddechowego [6, 7]. Stężenie podstawowe kalcytoniny w RRT przekracza 200 pg/ml. W diagnostyce i monitorowaniu chorych w kierunku RRT przy niskich stężeniach podstawowych kalcytoniny stosuje się oznaczenia kalcytoniny 2; 3,5; 5 i 7 min po stymulacji. Dla stymulacji wydzielania kalcytoniny stosowany jest test z pentagastryną lub z glukonianem wapnia i pentagastryną. Test z pentagastryną wykonywany jest na czczo, na leżąco. Pentagastrynę podaje się w dawce 0,5 ug/kg masy ciała w 5–10-sekundowym dożylnym bolusie lub w ml 0,9 proc. NaCl w ciągu 5 min. Stężenie kalcytoniny we krwi oznacza się przed podaniem pentagastryny oraz w 3. i 5. minucie po podaniu. W większości przypadków szczyt wydzielania kalcytoniny występuje w 3. min po podaniu pentagastryny. Test pentagastrynowy przeciwwskazany jest w ciąży, u chorych z astmą, z chorobą wieńcową, ciężkim nadciśnieniem, wrzodem dwunastnicy. Objawy uboczne, które mogą wystąpić w czasie testu, to złe samopoczucie, tachykardia i/lub bradykardia, nudności, ucisk za mostkiem. Prawidłowa odpowiedź u osób zdrowych wykazuje stężenia kalcytoniny najczęściej poniżej 10 pg/ml, jednak 5–10 proc. osób bez obciążenia RRT ma stężenie maksymalne 10–50 pg/ml. Stężenia CT podstawowe i po stymulacji są wyższe u mężczyzn. Dokładna interpretacja stężeń kalcytoniny musi uwzględniać zakres wartości prawidłowych przyjętych przez daną pracownię. Wzrost powyżej 100 pg/ml jest charakterystyczny dla hiperplazji komórek C lub RRT.

Test z dożylnym podaniem glukonianu wapnia i pentagastryny polega na podaniu 2 mg Ca/kg m.c. w ciągu 1 min lub 15 mg/kg m.c. *i.v.* w ciągu 4 godz. w postaci glukonianu wapnia oraz pentagastryny [9–13].

Antygen karcinoembrionalny (CEA) jest wytwarzany przez nowotworowo zmienione komórki C. Brak jest ścisłej zależności między stężeniem CEA i kalcytoniny. U chorych z przedkliniczną postacią RRT stężenia CEA są prawidłowe i nie wzrastają w teście pentagastrynowym. Oznaczanie CEA jest przydatne w monitorowaniu chorych: wzrost stężenia CEA wskazuje na progresję choroby.

Aktywność histaminazy jest podwyższona u ok. 50 proc. chorych, wskazując na obecność przerzutów. Sporadycznie podwyższenie stężenia histaminazy może występować u chorych bez przerzutów, u kobiet w ciąży, w podostrym zapaleniu tarczycy oraz po podaniu heparyny. U chorych z RRT podskórne podanie histaminy nie powoduje typowego zaczerwienienia skóry. Inhibitory histaminazy nie są skuteczne w leczeniu chorych z RRT.

Rak rdzeniasty tarczycy w badaniach scyntygraficznych tarczycy za pomocą izotopu jodu 131-I lub 99m-Tc technetu uwidacznia się zazwyczaj jako guzek *zimny*.

W przypadku podejrzenia RRT u każdego chorego przed tyreidektomią obowiązuje przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku guza chromochłonnego. Ze względu na niebezpieczeństwo przełomu nadciśnieniowego oraz innych powikłań zależnych od obecności guza chromochłonnego jego usunięcie operacyjne powinno zawsze poprzedzać tyroidektomię [2, 4–7].

Długotrwale przeżycie chorych z rakiem rdzeniastym oraz zespołem MEN jest dość częste – u ok. 2/3 chorych stwierdza się przeżycie 10-letnie.

U krewnych chorych wskazane jest badanie stężenia kalcytoniny, PTH, wapnia i fosforanów w surowicy krwi, wydalania w moczu katecholamin i metanefryny, USG tarczycy i jamy brzusznej.

Wielonarządowa gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu II (MEN 2, MEN 2A, MEA 2, zespół Sipple'a)

Zespół MEN 2A charakteryzuje się występowaniem raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego i nadczynności przytarczyc. Stanowi ponad 90 proc. zespołów MEN. Objawy kliniczne stwierdza się najczęściej między 20. i 30. rokiem życia.

Obraz kliniczny zależy od występujących zmian, których kolejność ujawniania się jest różna.

W badaniach genetycznych w niektórych rodzinach stwierdzono delecje na krótkim ramieniu chromosomu 20, ale wada może być zlokalizowana także na chromosomie 10.

U prawie wszystkich chorych z zespołem MEN 2A występuje rak rdzeniasty tarczycy.

Guz chromochłonny występuje u ok. 50 proc. chorych, a w niektórych rodzinach jest przyczyną ok. 30 proc. zgonów. Różni się od sporadycznie występującego guza chromochłonnego tym, że zmiana nowotworowa początkowo zwykle charakteryzuje się przerostem rdzenia nadnerczy, jest jednak wieloogniskowa i w ponad 50 proc. przypadków występuje obustronnie już w chwili rozpoznania. Rzadsze są guzy chromochłonne o lokalizacji pozanadnerczowej. Guz zwykle wytwarza adrenalinę i w początkowym okresie jedynym objawem może być jej zwiększone wydalanie z moczem. Wydalanie kwasu wanilinomigdałowego we wczesnym okresie choroby często jest prawidłowe. Przełom nadciśnieniowy u wielu chorych jest pierwszym objawem zespołu MEN 2A, a nadciśnienie tętnicze jest w tym zespole częściej napadowe niż utrwalone. Guzy chromochłonne w zespole MEN 2A są zazwyczaj łagodne, czasami jednak wykazują tendencje do nawrotów. Konieczne są badania wizualizacyjne, zwłaszcza z zastosowaniem tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego oraz badania scyntygraficzne znakowaną izotopem 131-I metajodobenzyloguanidyną (131-I-MIBG).

Nadczynność przytarczyc występuje rzadziej; u ok. 25 proc. chorych z zespołem MEN 2A występują kliniczne objawy nadczynności przytarczyc, a u następnych 25 proc. chorych bez objawów klinicznych i biochemicznych nadczynności przytarczyc w czasie zabiegu operacyjnego stwierdza się rozrost przytarczyc. Nadczynność przytarczyc w zespole MEN 2A spowodowana jest rozlanym przerostem lub mnogimi gruczolakami oraz dotyczy często kilku przytarczyc.

Konieczne badania diagnostyczne to oznaczenie stężenia we krwi parathormonu (PTH), wapnia, fosforanów, badanie wydalania wapnia w moczu oraz badania wizualizacyjne: USG, KT, NMR, scyntygrafia MIBI przytarczyc.

W rodzinach chorych z MEN 2A konieczne jest badanie genetyczne u krewnych I i II stopnia. Według zaleceń badanie genetyczne dzieci powinno być przeprowadzone między 3. a 5. rokiem życia. Operacja profilaktyczna tarczycy u dzieci zalecana jest w 6. roku życia. Wskazane są jednak badania już od okresu niemowlęctwa, gdyż stwierdzono przypadki tego zespołu nawet w pierwszych 2 latach życia! Badania członków rodzin powinny obejmować przeprowadzenie wywiadu w kierunku objawów guza chromochłonnego (napadowe bóle głowy, pocenie się, kołatania serca, bóle brzucha), nadczynności przytarczyc (kolka nerkowa, wzmożone pragnienie, wzmożone oddawanie moczu, bóle brzucha), kontrolę ciśnienia krwi, badanie palpacyjne tarczycy, USG tarczycy, oznaczenie stężenia kalcytoniny w warunkach podstawowych i po stymulacji, PTH, wapnia i fosforanów we krwi oraz badanie ogólne moczu, wydalanie wapnia i fosforanów w moczu, wydalanie katecholamin w moczu, a także badania wizualizacyjne.

Leczenie chirurgiczne należy zawsze rozpoczynać od usunięcia guza chromochłonnego, nawet jeśli nie ma jawnych objawów klinicznych. Guz chromochłonny występujący w zespole MEN 2 jest najczęściej obustronny, dlatego sugeruje się równoczesne całkowite usunięcie obu nadnerczy.

Nieleczony RRT doprowadza do zgonu i dlatego u każdego chorego z rodziny dotkniętej zespołem MEN 2A wykazującego obecność guza chromochłonnego lub nadczynność przytarczyc należy wykonać całkowitą tyroidektomię, nawet jeśli przed zabiegiem nie wykazano obecności raka rdzeniastego. Należy pamiętać, że dokładny wywiad lekarski ma znaczenie, którego nie można przecenić! [3–8]

Wielonarządowa gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2B (MEN 3, MEA 3, zespół śluzówkowych nerwiaków)

Zespół MEN 2B charakteryzuje się występowaniem raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego, mnogich nerwiaków na śluzówkach oraz często marfanoidalną budową ciała. Nadczynność przytarczyc w tym zespole występuje rzadko. Objawy kliniczne występują wcześnie, zwykle przed 10. rokiem życia. Choroba charakteryzuje się dużą agresywnością. Chorzy rzadko osiągają 20. rok życia. Nerwiaki błon śluzowych widoczne są w postaci małych, błyszczących guzków na wargach, języku, błonie śluzowej policzków, często także powiek, spojówce, rogówce. Charakterystyczne są zgrubiałe powieki i przerośnięte wargi. Często występują zaburzenia przewodu pokarmowego, głównie w postaci zaparć, biegunek, rzadko rozszerzenia

Tab. 1. Rak rdzeniasty tarczycy – obraz kliniczny [5]
Table 1. *Medullary thyroid carcinoma: clinical fingings [5]*

	Rodzinny RRT dziedziczny *FMTC germinal*	MEN 2A dziedziczny *germinal*	MEN 2B dziedziczny *germinal*	Sporadyczny RRT sporadyczny *Sporadic MTC (sporadic)*
mutacja RET – Ekson/*RET mutation – Eksons*	10, 11, 13, 14, 15	10, 11	16, (15)	13, 15, 16
RRT/ *MTC*	100 proc.	100 proc.	100 proc.	100 proc.
objawy kliniczne – wiek (lata)/*age at clinical occurance (years)*	<20–>50	<20	<10	30–60
wieloogniskowość/*multicentricity*	100 proc.	100 proc.	100 proc.	<30 proc.
obustronnie/*bilaterality*	100 proc.	100 proc.	100 proc.	<30 proc.
hiperplazja kom. C/*C cell hyperplasia*	100 proc.	100 proc.	100 proc.	rzadko/*rare*
guz chromochłonny/*pheochromocytoma*	0 proc.	10–60 proc.	50 proc.	0 proc.
nadczynność przytarczyc/*hyperparathyroidism*	0 proc.	5–20 proc.	0 proc.	0 proc.
liszaj skórny/*cutaneous lichen*	0 proc.	<5 proc.	0 proc.	0 proc.
nerwiakowłókniakowatość/*ganglioneuromatosis*	0 proc.	0 proc.	100 proc.	0 proc.
dyzmorfizm/*dysmorphy*	0 proc.	0 proc.	100 proc.	0 proc.

okrężnicy (*megacolon*) w następstwie uogólnionych nerwiaków w zwojach nerwowych jelit (*ganglioneuromatosis*). Chorzy często charakteryzują się marfanoidalną budową ciała, nieprawidłową budową kręgosłupa (*lordosis, kyphosis, scoliosis*), obecnością stopy wydrążonej i stopy końsko-szpotawej. Chociaż zarówno nerwiaki, jaki i zmiany twarzy oraz zaburzenia przewodu pokarmowego występują już we wczesnym okresie życia, rozpoznanie zespołu MEN 2B następuje zwykle znacznie później, dopiero po stwierdzeniu raka rdzeniastego lub guza chromochłonnego. Około połowy opisanych przypadków zespołu wykazuje obecność wszystkich trzech składowych. Mniej niż 10 proc. chorych charakteryzuje się występowaniem albo tylko nerwiaków, albo tylko guza chromochłonnego, u pozostałych ok. 40 proc. chorych stwierdza się obecność nerwiaków i raka rdzeniastego, bez guza chromochłonnego.

U chorych i członków ich rodzin stwierdzono delecje na krótszym ramieniu chromosomu 20.

Rak rdzeniasty w zespole MEN 2B wykazuje szczególną agresywność i może występować nawet u bardzo małych dzieci. Badanie genetyczne dzieci konieczne jest więc już w 1. roku życia, a operacja profilaktycznego usunięcia tarczycy wskazana jest natychmiast po wykryciu mutacji.

Leczenie chirurgiczne daje szanse wyleczenia u osób młodych z zespołem MEN 2, poddanych profilaktycznej całkowitej tyroidektomii oraz u niektórych chorych z RRT i z przerzutami do węzłów chłonnych szyi.

Po całkowitej tyroidektomii należy stosować dawki substytucyjne L-tyroksyny. Nie ma skutecznej metody systemowego leczenia RRT, a rola radioterapii i jej efekty są dyskusyjne [3–8].

Piśmiennictwo

1. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Basic and Clinical Endocrinology. FS Greenspan, DG Gardner (eds). 7th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, 2004: 283-94.
2. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Medullary thyroid carcinoma. In: Basic and Clinical Endocrinology. FS Greenspan, DG Gardner (eds). 7th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, 2004: 311-3.
3. Gardner D. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). In: Basic and Clinical Endocrinology. FS Greenspan, DG Gardner (eds). 7th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, 2004: 834-40.
4. Shoback D, Funk J. Humoral manifestations of malignancy. In: Basic and Clinical Endocrinology. FS Greenspan, DG Gardner (eds). 7th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, 2004: 824-5.
5. Schlumberger M, Pacini F. Medullary Thyroid Carcinoma in Thyroid Tumors, Editions Nucleon, Paris, 2003: 305–32.
6. Seregni E, Pallotti F, Mattavelli F, et al. Diagnostic procedures in the follow-up of patients affected by MEN type 2. Tumori 2003; 89 (5): 563-5.
7. Cote GJ, Gagel RF. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. N Engl J Med 2003; 349 (16): 1566-8.
8. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med 2003; 349 (16): 1517-25.
9. Motte P, Vauzelle P, Gardet P, et al. Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. Clin Chim Acta 1988; 174: 35-54.
10. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic bone disease. In: Basic and Clinical Endocrinology. FS Greenspan, DG Gardner (eds). 7th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, 2004: 302-4.
11. Martin TJ. Calcitonin, an update. Bone 1999; 24 (suppl 5): 63S.
12. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and non-neoplastic thyroid disease and in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 (2): 515-9.
13. Elisei R, Bottici V, Lucchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004; 28 (1): 163-8.

Adres do korespondencji

dr hab. med. Maria Gryczyńska
Katedra i Klinika Endokrynologii,
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
mgryczyn@amp.edu.pl