
Tamara Janić¹, Mirjana Stojković^{1,2}, Sanja Klet¹, Bojan Marković¹,
Biljana Nedeljković Beleslin^{1,2}, Jasmina Ćirić^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}

AGRESIVNI KLINIČKI TOK MEDULARNOG MIKROKARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Sažetak: Medularni karcinom štitaste žlezde je oblik neuroendokrino tumorski koji nastaje iz parafolikularnih C-ćelija koje proizvode kalcitonin. Pored kalcitonina, ove ćelije proizvode i manje količine drugih peptida, među kojima je i karcinoembrionalni antigen (CEA) koji se koristi kao nespecifični tumor marker u praćenju pacijenata sa ovim tumorom. MTC je redak tumor štitaste žlezde i javlja se tri puta češće kod žena nego kod muškaraca. Može se javiti u dva oblika, sporadičan (80%) i familijarni oblik (20%). Familijarni oblik se može javiti samostalno ili udružen sa drugim endokrinim tumorima u sklopu sindroma MEN 2A i MEN 2B. Sporadična forma se najčešće javlja u petoj i šestoj deceniji života. Familijarni oblik se nasleđuje autozomno dominantno, najčešće u osnovi leži mutacija RET protoonkogena lociranog na 10. hromozomu. Premalignom lezijom smatra se hiperplazija C ćelija, koja prethodi medularnom karcinomu. Medularni karcinom daje metastaze veoma rano. Prikazali smo pacijentkinju sa sporadičnom formom MTC koja se javila u tipičnom životnom dobu. Inicijalne vrednosti i baznog i stimulisnog kalcitonina nisu bile u opsegu za sumnju na MTC, ali je zbog perzistentnog porasta kalcitonina, uz povišen bazni (63 pg/mL) i viši stimulisani kalcitonin (96 pg/mL), pacijentkinja upućena na operativno lečenje. S obzirom na jaku korelaciju vrednosti kalcitonina sa veličinom tumora, očekivano su inicijalne vrednosti kalcitonina bile niske jer je tumor bio veličine 3 mm. Promena na štitastoj žlezdi okarakterisana je kao hiperplazija C-ćelija. Međutim, s obzirom na činjenicu da je nodularnu C-ćelijsku hiperplaziju histopatološki teško razlikovati od medularnog mikrokarcinoma, na osnovu perzistentnog porasta vrednosti kalcitonina kod pacijentkinje je već u vreme tiroidektomije najverovatnije postojala metastatska bolest (tada je viđen suspektan LN u jugularnom lancu desno). Definitivna dijagnoza je postavljena tek biopsijom promene u jetri. Uvedena je terapija tirozin kinaznim inhibitorima, na kojima se beleži

¹ Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

pad vrednosti kalcitonina, ali porast karcinoembrionalnog antigena, koji je loš prognostički parametar.

Ključne reči: Medularni karcinom štitaste žlezde, hiperplazija C-ćelija, agresivan tok bolesti, metastaze, kalcijumski test, tirozin kinazni inhibitori, kalcitonin, karcinoembrionalni antigen

Prikaz slučaja

Pacijentkinja, 56 godina, primljena je na Kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS zbog metastatskog medularnog karcinoma štitaste žlezde. Prvi put se javila endokrinologu novembra 2018. g. zbog mikronodusa u štitastoj žlezdi, kada je izmeren kalcitonin 4,4 ng/L. Jula 2019. god. kontrolni kalcitonin granično viši, 8,1 ng/L, zbog čega je urađen kalcijumski test koji nije pokazao prekomerni skok kalcitonina (Tabela 1). U daljem toku se registruje porast baznog kalcitonina (Tabela 1). Marta 2020. godine EHO štitaste žlezde opisuje dve do tri mikrociste u distalnom delu desnog lobusa (DL), kao i hipoehogen mikronodus 3mm. U srednjem delu DL posteriorno nepravilan izo- do heteroehogen nodus sa nepravilnim, zadebljalim, hipoehogenim haloom bez CD signala, promera 5x5x6 mm. U levom lobusu (LL) nekoliko mikrocisti. U srednjem delu jugularnog lanca desno uvećan, hipoehogen limfni nodus (LN) promera 5x9 mm sa centralnom vaskularizacijom, ne može se sa sigurnošću reći da li se radi o reaktivnom ili patološki izmenjenom LN. TIRADS DL 4 LL 2. Oktobra 2020. god. učinjena je iglena biopsija nodusa u DL, CP nalaz: u analiziranom punktatu nalazi se mala količina koloida, brojni eritrociti, umereno brojni limfociti, oskudan crtasti ćelijski debri, malobrojne pojedinačne i grupisane folikulske ćelije. Bethesda II. Vrednosti serumskog kalcijuma i fosfata, kao i metaboliti kateholamina u 24h urinu uredni (Tabela 1).

Zbog porasta kalcitonina indikovano je operativno lečenje, a 30. 12. 2020. učinjena totalna tiroidektomija. Intraoperativno, na preseku preparata nodus u desnom lobusu promera oko 3 mm, parenhimske strukture. PH nalaz: DL: **Hiperplazija C-ćelija i papilarni mikrokarcinom**. U postoperativnom periodu se beleži dalji rast kalcitonina (Tabela 1). Hospitalizovana maja 2021. kada su učinjena vizualizaciona ispitivanja: MR abdomena i CT pluća pokazali su multiple metastatske promene u **jetri i plućima**, MR kičmenog stuba nije pokazao sekundarne depozite. Tokom ove hospitalizacije učinjena je biopsija promena u jetri: PH dg: carcinoma medullare glandulae thyreoideae metastaticum in hepate. Imunohistohemijski (IHH) nalaz: Calcitonin (+), Synaptophysin (+), mCEA (+) i Thyreoglobulin (-). Pacijentkinja upućena na procenu za stereotaksičnu radioterapiju (STRT) meta promena na jetri i na plućima, ali je zaključeno da STRT nije indikovana zbog broja meta promena. **Scintigrafija somatostatinskih receptora** (^{99m}Tc-Tektrotyd): Nakupljanje radiofarmaka u opisanim promenama uz segmentne bronhe za donji režanj, spikuliranoj

promeni anterobazalnom segmentu desno i pojedinim hipodenzim promenama u jetri ukazuje na diskretnu ekspresiju somatostatinskih receptora (Krenning score 1). **CT endokranijuma sa kontrastom** nije pokazao jasne znake ekspanzivnih promena. Započeta je procedura za terapiju tirozin kinaznim inhibitorima.

Reevaluacija stanja pacijentkinje učinjena je januara 2022. Rezultati laboratorijskih analiza prikazani su u Tabeli 2. **EKG:** sin. ritam, fr 88/min, PQ interval 0.16s, bez promena ST segmenta i T talasa. **EHO vrata:** Štitasta žlezda je operisana. Lokalno nalaz uredan. U proksimalnom delu jugularnog lanca desno (nivo II) vidi se suspektan LN promera 4x11 mm sa suspektnim mikrokalifikatima. U distalnom delu jugularnog lanca levo vide se dva patološki izmenjena LN, veći je promera 9x13 mm. U distalnom delu jugularnog lanca desno vide se dva patološki izmenjena LN, veći je promera 3x5 mm. **CT grudnog koša:** U anterobazalnom segmentu donjeg desnog plućnog režnja prisutna je infiltrativna centralno nekrotična promena dimenzija 41x30x20 mm, sa kalifikatima centralno, koja je širokom osnovom u kontaktu sa interlobarnom i dijafragmalnom pleurom. Hilarno desno nekrotične patološki izmenjene limfne žlezde dijametra do 12 mm, traheobronhijalno desno do 13 mm, paratrahealno desno do 12 mm. Traheja i bronhijalno stablo su normalnog dijametra i grananja, bez uočljivih zadebljanja zida i intraluminalnog sadržaja. Prikazane medijastinalne strukture su normalne prezentacije. Nema pleuralnog izliva. Pršljensko telo Th6 je sa ovalnom zonom osteoskleroze dijametra 20 mm. Jetra je u svim segmentima zahvaćena hipodenznim nejasno ograničenim promenama sa hiperdenznim rubom izgleda sekundarnih depozita. Nadbubrežne žlezde su normalne morfologije, bez nodularnih zadebljanja. **MRI abdomena:** na bazalnim preseccima kroz grudni koš uočava se mekotkivna promena u mediobazalnom segmentu donjeg desnog lobusa. Jetra je uredne veličine, sa multiplim prethodno verifikovanim promenama restriktivne difuzije, MR karakteristika sekundarnih depozita, najveći u IIS/IIIS više konfluentnih ukupnog dijametra 72x43 mm, u IS dijametra 27x27 mm. Prosta cista promera 7 mm u IIS, kao i nekoliko mikrocisti. Žučna kesha je elongirana, distendirana dijametra 75x45 mm (KKx LL), sa gušćim staznim sedimentom na dnu promera do 22 mm. Uočavaju se multipli solitarni LN, najveći hepatogastrično promera do 10 mm. Ne vidi se ascit. Ostali CT nalaz uredan. **MR Th kičme:** Nalaz odgovara degenerativnim promenama bez sekundarnih depozita. **Kraniogram:** Na kostima krova lobanje ne vide se patološke promene. Februara 2022. uvedena terapija tirozin kinaznim inhibitorom (vandetanib), nakon čega se beleži značajan pad kalcitonina, ali i porast CEA (Tabela 1).

Diskusija

Medularni karcinom štitaste žlezde (MCT) je oblik neuroendokrinog tumora koji nastaje iz parafolikularnih C-ćelija, izvedenih iz neuralnog grebena, koje proizvode kalcitonin. Pored kalcitonina, ove ćelije proizvode i manje količine drugih peptide,

među kojima je i karcinoembrionalni antigen (CEA) koji se koristi kao nespecifičan tumor marker u praćenju pacijenata sa ovim tumorom. MTC obuhvata 3–12% svih tiroidnih karcinoma i javlja se tri puta češće kod žena nego kod muškaraca (Ž : M=3 : 1). (1) Može se javiti u dva oblika, sporadičan (80%) i familijarni oblik (20%). Familijarni oblik se može javiti samostalno ili udružen sa drugim endokrinim tumorima u sklopu sindroma MEN 2A (pored medularnog karcinoma, obuhvata i primarni hiperparatiroidizam i feohromocitom) i MEN 2B (obuhvata feohromocitom, mukozne ganglioneurome i mafanoidni habitus). Sporadična forma se najčešće javlja u petoj i šestoj deceniji života. Nasledna forma se može javiti u bilo kom uzrastu, najčešće u mlađem, dok se izolovani oblik javlja obično u petoj deceniji života. Familijarni oblik se nasleđuje autozomno dominantno, najčešće u osnovi leži mutacija RET protoonkogenog lociranog na 10. hromozomu. Sporadični oblik medularnog karcinoma ima lošiju prognozu od familijarnog oblika u MEN2 sindromu, a tumor u sklopu MEN 2B sindroma pokazuje najveću biološku agresivnost.

Premalignom lezijom smatra se hiperplazija C-ćelija, koja prethodi medularnom karcinomu. Mnogo je češća u naslednom obliku, ali se javlja i u nekim sporadičnim slučajevima MCT. Postoje dve forme C-ćelijske hiperplazije koje imaju jasno različite patogenetske mehanizme, fiziološka ili reaktivna C-ćelijska hiperplazija i neoplastična C-ćelijska hiperplazija koja predstavlja karcinom in situ. (2,3) Kada neoplastična C-ćelijska hiperplazija pokazuje dominantno nodularan tip rasta teško ju je razlikovati od medularnog mikrokarcinoma, pri čemu je ova diferencijacija od izuzetnog značaja s obzirom na metastatski potencijal mikrokarcinoma. (4) U familijarnom obliku MCT tumori su češće multicentrični, bilateralni, multitipni i obično manji u vreme postavljanja dijagnoze, dok je sporadični oblik najčešće jednostran. Histološki se zapažaju brojne varijante, ali histološki tip medularnog karcinoma nema značaja za prognozu bolesti. Pored histoloških karakteristika, za postavljanje dijagnoze neophodna je IHH analiza, a bojenja se vrše na tumor-specifični marker – kalcitonin i panneuroendokrine markere – hromogranin (CgA), neurospecifična enolaza (NSE) i sinaptofizin. Kalcitonin se dokazuje imunocitohemijski u 95–100% MCT, a CEA u 77–100%. CEA je senzitivan, ali ne i specifičan za medularni karcinom. Tumori sa slabijom pozitivnošću na kalcitonin imaju agresivnije biološko ponašanje. (5,6) Medularni karcinom, pored kalcitonina, luči i druge biološke markere: CEA, CgA, CGRP (calcitonin gene related peptid), NSE, serotonin, ACTH, vimentin, citokeratin, glucagon, pri čemu je CEA dobar prognostički marker. Nivo kalcitonina korelira sa veličinom tumora. Postoperativno, nivo kalcitonina ukazuje na rezidualno tkivo i služi kao parametar praćenja eventualne progresije bolesti. MTC se širi limfogeno u vrat i medijastinum i hematogeno kada daje udaljene metastaze u plućima, kostima i jetri. Medularni karcinom daje metastaze veoma rano. Metastaze u limfnim čvorovima su prisutne u do 43% MTC ≤ 10 mm, od kojih je 20% neizlečivo. (7)

Dijagnostički postupci kod sumnje na MCT, nakon vizuelizacije nodusa, primarno su usmereni na detekciju proizvoda tumora, odnosno kalcitonina kao glavnog biološkog markera. Rutinsko merenje serumskog kalcitonina može da otkrije hiperplaziju C-ćelija ili medularni karcinom. Ipak, uredne vrednosti kalcitonina ne isključuju tumor C-ćelija. U slučaju povišenih baznih vrednosti kalcitonina radi se stimulacioni test kalcijumom. (8, 9) Kod nekonkluzivnog ili suspektog nalaza iglene biopsije štitaste žlezde na MTC savetuje se IHH ispitivanje ispirka igle na kalcitonin, CgA i CEA uz dokaz odsustva tiroglobulina. (10)

Rutinsko merenje serumskog kalcitonina kod pacijenata sa nodularnom/multi-nodularnom strumom predstavlja najbolji metod za ranu identifikaciju nesumnjivog medularnog karcinoma. Pokazano je da su pacijenti kod kojih je rutinski određivan kalcitonin imali manje uznapredovali stadijum MTC, a u postoperativnom toku češću normalizaciju serumskog kalcitonina i bolju dugoročnu prognozu u poređenju sa pacijentima bez rutinskog određivanja kalcitonina. Razlog za ovakav ishod je postavljena dijagnoza MTC u ranoj fazi, što je od suštinskog značaja u lečenju ovog karcinoma. (11) Indikacije za rutinsko merenje kalcitonina još uvek nisu univerzalno predložene od strane naučnih društava. ETA je 2006. godine preporučila merenje kalcitonina u početnoj obradi tiroidnih nodusa (12), novije ATA i AACE/ACE/AME smernice su neodređene po pitanju rutinskog merenja kalcitonina (ne preporučuju ni za ni protiv). (13, 14) Ipak, kod pacijenata kod kojih je MCT dijagnostikovani i lečen u kasnijoj fazi potrebna su kontrolna merenja kalcitonina tokom celog života, skupe dijagnostičke obrade zbog rezidualne bolesti ili dodatne hirurške procedure, te bi troškovi ovih dodatnih testova i reoperacija mogli biti znatno veći od onih za otkrivanje jednog slučaja u ranoj fazi. Nedovoljna senzitivnost i specifičnost merenja kalcitonina i dalje dovodi u pitanje vrednost njegove rutinske upotrebe zbog niske prevalencije medularnog karcinoma štitaste žlezde (0,32% kod pacijenata sa nodularnim oboljenjem štitne žlezde). Nedostatak rutinskog merenja kalcitonina je velika varijabilnost vrednosti kalcitonina u zavisnosti od laboratorije/vrste testa (15,16), kao i nalaz nešto viših bazalnih nivoa kalcitonina od normalnog opsega zbog drugih uzroka. Zato je u interpretaciji rezultata neophodno isključiti ostale moguće uzroke povišenih vrednosti kalcitonina (primena inhibitora protonske pumpe, hronična bubrežna insuficijencija, pseudohipopituitarizam, ektopična proizvodnja kalcitonina od strane netiroidnih neuroendokrinih tumora, hipergastrinemija, hronični tiroiditis, interferencija sa heterofilnim antitelima...). U radu Fugazzola i saradnika iz 2020. godine predstavljene su granične vrednosti baznog kalcitonina koje potencijalno mogu da ukažu na MTC, a to su vrednosti kalcitonina veće od 30 ng/L za žene i veće od 34 ng/L za muškarce, dok su najstroži pragovi za kalcijumom stimulisani kalcitonin bili > 79 ng/L za žene i > 466 ng/L za muškarce. Pokazalo se da bazni kalcitonin ima visoku tačnost, iako su neki slučajevi dijagnostikovani samo testom stimulacije. Kombinovanjem vrednosti baznog kalcitonina, koji je bilo ispod ili iznad graničnih vrednosti

sa stimulisanim kalcitoninom iznad graničnih vrednosti, svi slučajevi MTC bili su ispravno identifikovani. Medijana i srednja vrednost bili su 21,38 i 15 ng/L (opseg 2,8–53,7) za tumore <5 mm, 52,26 i 58,8 ng/L (opseg 5,6–126) za tumore 5–10 mm, 227,6 ng/L (opseg 12,9–1860) za tumore ≥ 10 mm ($P < 0,001$). Pronađena je značajna korelacija između veličine tumora i nivoa baznog kalcitonina. Sa druge strane, nije bilo značajne korelacije između veličine tumora i nivoa stimulisanog kalcitonina. (17) ATA smernice za lečenje MCT iz 2015. godine (10) savetuju totalnu tiroidektomiju, disekciju cervikalnih LN u zavisnosti od seroloških, vizualizacionih i intraoperativnih nalaza. Radioterapija eksternim snopom (EBRT) se primenjuje na vrat ako postoje dokazi o ekstenzivnoj lokalnoj bolesti, rezidualnoj bolesti ili ekstratiroidnom širenju. Poznato je da MCT, kao neuroendokrini tumor, eksprimira somatostatinske receptore (SSTR), te terapija radionuklidima peptidnih receptora može imati i dijagnostičku i terapijsku vrednost. Terapija tirozin-kinaznim inhibitorima (TKI) ima svoje mesto kod pacijenata sa progresivnom simptomatskom metastatskom bolešću. TKI su inhibitori malih molekula koji specifično ciljaju i inhibiraju delovanje tirozin kinaza. Pošto je RET protoonkogen oblik receptora tirozin kinaze, TKI mogu da inhibiraju fosforilaciju RET proteina, što dovodi do regulacije njegovih nishodnih reakcija i posledične inhibicije rasta tumora. Danas se koristi više TKI: imatinib, gefitinib, motesanib, sunitinib, sorafenib, aksitinib, apatinib, pazopanib, lenvatinib, vandetanib i kabozantinib. Uspešno se može koristiti i lokalna krio-, termo- ili hemo-ablacija metastaza u jetri. (18, 19)

Prikazali smo pacijentkinju sa sporadičnom formom MTC koji se javio u tipičnom životnom dobu. Inicijalne vrednosti i baznog i stimulisanog kalcitonina nisu bile u opsegu za sumnju na MCT, ali je zbog perzistentnog porasta kalcitonina, uz povišen bazni (63 pg/mL) i viši stimulisani kalcitonin (96 pg/mL), pacijentkinja upućena na operativno lečenje. S obzirom na korelaciju vrednosti kalcitonina sa veličinom tumora, očekivano su inicijalne vrednosti kalcitonina bile niske jer je tumor bio veličine 3 mm. Promena na štitastoj žlezdi okarakterisana je kao hiperplazija C-ćelija, što predstavlja premalignu leziju, koja je ređa u sporadičnoj formi bolesti, a revizijom PH nalaza nije nađen kriterijum za preinačenje dijagnoze u medularni karcinom štitaste žlezde. Međutim, s obzirom na činjenicu da je nodularnu C-ćelijsku hiperplaziju histopatološki teško razlikovati od medularnog mikrokarcinoma, na osnovu perzistentnog porasta vrednosti kalcitonina, najverovatnije je da je kod pacijentkinje već u vreme tiroidektomije postojala metastatska bolest (tada je viđen suspektan LN u jugularnom lancu desno). Definitivna dijagnoza je postavljena tek biopsijom promene u jetri. S obzirom na raširenost bolesti, nije bila indikovana STRT meta promena te je pacijentkinji nastavljeno lečenje tirozin-kinaznim inhibitorom na kom se registruje pad vrednosti kalcitonina, ali uz istovremeni porast CEA, što je nepovoljan pokazatelj toka bolesti.

Tabela 1.

	Kalcitonin (ng/L)			
2018. g.	4,4 ng/L			
2019. g. jul	8,1 ng/L – granično viši			
Kalcijumski test 2019. g.	9,5...33,6...32,7...31,2...26,9...25,7 ng/L			
2019. g. decembar	13,2 ng/L			
2020. g. januar	22,4 ng/L			
2020. g. februar	25,2 ng/L			
Kalcijumski test 2020. g. novembar	63 ng/L...96 ng/L			
2020. g. decembar	84 ng/L sa razblaženjem 1:10 – 94,8 ng/L, RIA U punkatatu 85,8 ng/L (RIA), 92,1 ng/L			metanefrin 0,44 umol/24h normetanefrin 2,0 umol/24h
2020. g. decembar	Tireoidektomija			
2021. g. april	151 ng/L			
2021. g. maj	303,4 ng/L	362 ng/L		CEA(µg/L)
2021. g. avgust	1167 ng/L			20,9 µg/L
2022. g. januar	7789 ng/L			216,0 µg/L
2022. g. februar	Uvedena terapija vandetanibom			
2022. g. mart	7559 ng/L			473,0 µg/L
2022. g. maj	2000 ng/L			497,5 µg/L
2022. g. jun	>2000 ng/L			915,3 µg/L

Tabela 2.

RBC	5.14	Glc	4.4	Albumini	39	gama-GT	176	PO4	1.0
HGB	140	Urea	5.1	HOL	4.67	LDH	516	Mg	0.79
HTC	0.409	Kreatinin	53	HDL	0.92	CK	46	UIBC	30.5
MCV	80.0	eGFR	> 60	LDL	3.05	Na	133	TIBC	36.0
WBC	9.7	Bilirubin ukupni	6.8	Tg	1.54	K	2.8	PTH	<3.0
PLT	424	Bilirubin direktan	4.2	AST	37	Cl	90	vitamin D	29
CRP	47	Ac. uricum	660	ALT	24	Ca	3.15	TSH	4.6
HbA1c	5.9 %	Proteini	68	ALP	258	Ca++	1.48	fT4	16.8

Literatura

1. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. US and German Thyroid Cancer Study Group An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study *Cancer*. 2000; 89: 202–217.
2. Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer* 1996; 77: 750–756.
3. Albores-Saavedra, J., Krueger, J.E. C-Cell hyperplasia and medullary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pathol* 12, 365–377 (2001). <https://doi.org/10.1385/EP:12:4:365>
4. McDermott MB, Swanson PE, Wick MR. Immunostains for collagen type IV discriminate between C-cell hyperplasia and microscopic medullary carcinoma in multiple endocrine neoplasia, type 2a. *Hum Pathol* 26: 1308–1312, 1995.
5. Das DK, Mallik MK, George SS, Sheikh ZA, Pathan SK, Haji BE, Al-Quaddomi SA, Mirza K, Ajrawi MT, Amir T, Dey P, Francis IM. Secretory activity in medullary thyroid carcinoma: A cytomorphological and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol*. 2007 Jun; 35(6): 329–37.
6. Bockhorn M, Sheu SY, Frilling A, Molmenti E, Schmid, KW, Broelsch CE.: Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: a rare entity. *Thyroid*. 2005 Dec; 15 (12): 1363–7.
7. Machens A, Henning Dralle H. Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1547–1553. doi: 10.1210/jc.2011-2534.
8. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, 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; 89: 163–168. doi: 10.1210/jc.2003-030550.
9. Sand M, Gelos M, Sand D, Bechara FG, Bonhag G, Welsing E, Mann B: Serum calcitonin negative Medullary thyroid carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2006, 4: 97.
10. Samuel A. Wells, Sylvia L. Asa, Henning Dralle, Rossella Elisei, Douglas B. Evans, Robert F. Gagel, Nancy Lee, Andreas Machens, Jeffrey F. Moley, Furio Pacini, Friedhelm Raue, Karin Frank-Raue, Bruce Robinson, M. Sara Rosenthal, Massimo Santoro, Martin Schlumberger, Manisha Shah, and Steven G. Waguespack. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. American Thyroid Association. Volume 25, Number 6, 2015. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
11. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, 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; 89: 163–168. doi: 10.1210/jc.2003-030550.

12. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, Taskforce ETC. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 787–803. doi: 10.1530/eje.1.02158.
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016; 26: 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
14. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P, AACE, ACE, AME Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules–2016 update. *Endocr Pract.* 2016; 22: 622–639. doi: 10.4158/EP161208.GL.
15. Wells SA, Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25: 567–610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
16. Trimboli P, Giovanella L, Crescenzi A, Romanelli F, Valabrega S, Spriano G, Cremonini N, Guglielmi R, Papini E. Medullary thyroid cancer diagnosis: an appraisal. *Head Neck.* 2014; 36: 1216–1223. doi: 10.1002/hed.23449.
17. L. Fugazzola, M. Di Stefano, S. Censi, A. Repaci, C. Colombo, F. Grimaldi, F. Magri, U. Pagotto, M. Iacobone, L. Persani, and C. Mian Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(3): 587–597. doi: [10.1007/s40618-020-01356-9](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01356-9).
18. Katherine A. Araque , Sriram Gubbi , Joanna Klubo-Gwiezdzinsk. Updates on the Management of Thyroid Cancer, *Horm Metab Res* 2020; 52(8): 562–577. doi: [10.1055/a-1089-7870](https://doi.org/10.1055/a-1089-7870).
19. Mijin Kim, Bo Hyun Kim. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinology and Metabolism.* 2021; 36(3): 514-524. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1082>.