

Multipele endocriene neoplasie type 2

Auteurs L.A. Klompe, W. van Veelen, D.S. Acton, J.W.M. Höppener, B.A. Zonnenberg en C.J.M. Lips

Trefwoorden multipele endocriene neoplasie type 2; medullair schildklier carcinoom.

Samenvatting

Multipele endocriene neoplasie type 2 (MEN2) is een erfelijk tumorsyndroom waarvan verschillende varianten bestaan, die kunnen worden ingedeeld in de groepen MEN2A, MEN2B en familiair medullair schildklier carcinoom. Medullair schildklier carcinoom is de gemeenschappelijke en belangrijkste manifestatie van al deze ziektebeelden. De behandeling van medullair schildklier carcinoom bestaat uit totale thyroïdectomie in combinatie met een centrale bilaterale lymfklierdissectie. MEN2 is een aandoening waarbij DNA-diagnostiek een aanzienlijke verbetering van de prognose mogelijk heeft gemaakt. De prognose van MEN2 wordt grotendeels bepaald door het medullair schildklier carcinoom. De belangrijkste prognostische factor voor overleving is het stadium van de ziekte na de operatie (TNM) en calcitonine. Follow-up van medullair schildklier carcinoom gebeurt door bepaling van de calcitonineconcentratie in het bloed. Als deze na de primaire thyreoïdectomie boven de 10 ng/l blijft, kan in sommige gevallen een tweede chirurgische ingreep overwogen worden.

(Ned Tijdschr Oncol 2005;2(1):3-9)

Summary

Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) is a hereditary tumour syndrome and may be subdivided in MEN2A, MEN2B, and familial medullary thyroid carcinoma. Medullary thyroid carcinoma is the common manifestation of these various diseases. The initial treatment of medullary thyroid carcinoma is total thyroidectomy in combination with central, bilateral lymph node dissection. In MEN2 families, DNA-analysis in relatives of patients enables presymptomatic treatment of disease-gene carriers and improves prognosis and life expectancy. Postoperative follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma is performed by periodical measurement of the calcitonin (CT) levels in the blood and ultrasound examination of the neck. Restrain from reoperation is warranted if CT-levels in the blood after C-cell stimulation remain below 10 ng/l. In patients with post-operatively CT-levels >10 ng/l evaluation has to be performed to assess the extent of the metastatic spread. In certain patients a second operation should be considered.

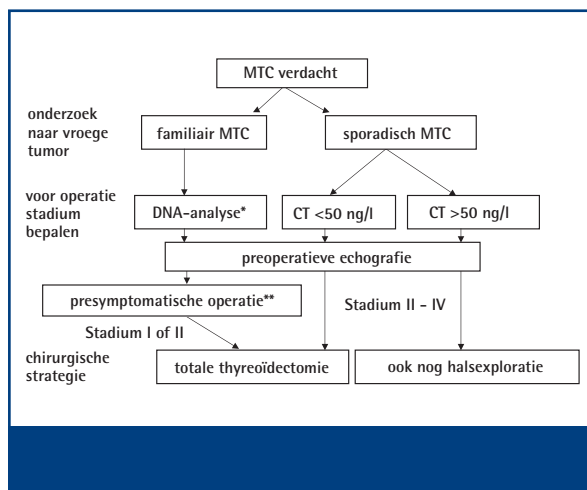
Inleiding

Multipele endocriene neoplasie type 2 (MEN2) is een autosomaal dominant overervende ziekte, gekenmerkt door het ontstaan van tumoren in meerdere endocriene organen. Bij deze aandoening kunnen medullair schildklier carcinoom (MTC), feochromocytoom en bijschildklieradenoom in combinatie voorkomen. MEN2 kan grofweg worden onderverdeeld in drie verschillende klinische varianten; MEN2A, MEN2B en familiair MTC (FMTC). Deze worden veroorzaakt door specifieke mutaties in het *RET*-gen, gelokaliseerd op chromosoom 10. De prevalentie van MEN2 is ongeveer 2,5 per 100.000

mensen. De ziekte komt bij mannen en vrouwen in gelijke mate voor. De gemiddelde leeftijd bij het ontstaan van de ziekte is afhankelijk van de specifieke mutatie.

Pathologie

Bij elk van de drie klinische varianten, MEN2A, MEN2B en FMTC komt in bijna 100% van de gevallen MTC voor. MEN2A is de meest voorkomende variant, waarbij naast MTC in 50% van de gevallen een feochromocytoom en in 10-15% van de gevallen een bijschildklierhyperplasie en/of adenoom voor-



Figuur 1. Pre- en peroperatief protocol bij MEN2-patiënten verdacht van MTC. MTC=medullair schildklier carcinoom; CT=calcitonine; *Voor de indicaties voor DNA-analyse voor MEN2 zie Tabel 1; **De leeftijd waarop geopereerd dient te worden hangt af van het fenotype (zie tekst).

komt.¹ MEN2B is de meest agressieve vorm van MEN2 en betreft 5% van het totale aantal MEN2-gevallen. Deze vorm wordt gekarakteriseerd door MTC en feochromocytoom, in combinatie met een marfanöide habitus en mucosale neuromen. Bij MEN2B komen geen bijschildklierafwijkingen voor. FMTC is een variant waarbij naast MTC, feochromocytoom en bijschildklieradenoom slechts in een lage frequentie voorkomen.²

MTC is een calcitonine (CT)-producerende tumor die uitgaat van de parafolliculaire C-cellen in de schildklier. Histologisch gezien kan de sporadische tumor worden onderscheiden van de familiale vorm. De sporadische vorm van MTC is unilateraal en unifocaal ontstaan, meestal zonder dat er voorafgaande diffuse C-celhyperplasie wordt gezien. In het geval van familiair MTC heeft de tumor een multifocaal karakter. Multicentrische C-celhyperplasie ontwikkelt zich tot microscopisch en uiteindelijk macroscopisch MTC. Deze ontwikkeling is zeer variabel en kan vele jaren duren.^{3,4}

Stadiëring van MTC geschiedt op basis van het TNM-systeem en de CT-concentratie in het bloed. Bij een stadium I heeft de tumor een diameter kleiner dan 1 cm en blijft hij beperkt tot de schildklier. Een stadium-II-tumor is lokaal invasief en groter dan 1 cm. Men spreekt van een stadium-III-tumor als postoperatief de CT-spiegel verhoogd is, van stadium IIIa als er geen lymfklieren in de hals te detecteren zijn (bij palpatie en echo) en van IIIb als er wel lymfklieren in de hals aan te tonen zijn. In de praktijk bevinden

stadium-IIIa- en -IIIb-tumoren zich vaak al in stadium IV.⁵

Het MTC metastaseert al in een vroeg stadium naar de regionale lymfklieren en kan op afstand metastaseren naar de longen, lever en botten. De agressiviteit van het MTC correleert met de variant van het MEN2-syndroom ofwel de specifieke mutatie in het *RET*-gen. Bij MEN2B is het MTC agressiever dan bij MEN2A en een MEN2A-MTC is op zijn beurt agressiever dan FMTC.⁶

Een feochromocytoom is een goedaardige tumor van de chromaffine cellen in het bijniermerg. Ongeveer 90% van alle feochromocytomen is sporadisch. De familiale feochromocytomen komen voor bij het syndroom van Von Hippel-Lindau, neurofibromatose type I, familiale paragangliomen of MEN2. In het kader van MEN2 komt er afhankelijk van de *RET*-mutatie in slechts maximaal 50% van de patiënten feochromocytoom voor. De tumor kan dan multicentrisch, uni- of bilateraal ontstaan.⁷

Symptomatologie

DNA-diagnostiek van bekende MEN2-families heeft ervoor gezorgd dat veel patiënten al worden geïdentificeerd voordat er symptomen ontstaan. Patiënten met een nieuwe kiembaanmutatie (zogenaamde 'de novo'-mutanten), of met een sporadisch MTC presenteren zich meestal met een solitaire knobbel in de hals. Deze komt vaak gecombineerd voor met palpabele, cervicale lymfklieren. Bij lokale doorgroei kan dysfagie en heesheid optreden. Systemische symptomen kunnen ontstaan door productie van hormonen door de tumor.⁶ Bij patiënten met een vergevorderd ziektebeeld kunnen deze stoffen diarree en aanvallen van roodheid veroorzaken.

Een feochromocytoom produceert catecholaminen waardoor aanvallen van hypertensie met hoofdpijn, hartkloppingen (zowel tachycardie als bradycardie) en overmatig transpireren ontstaan. Voordat MEN2 als een syndroom werd herkend, kwam plotselinge dood door feochromocytomen vaak voor. De levensverwachting van de aandoening werd voornamelijk bepaald door de groei van het feochromocytoom of de progressie van het MTC. Indien niet werd ingegrepen, overleden patiënten met MEN2A gemiddeld op 48-jarige leeftijd.⁸

Bijschildkliertumoren zijn goedaardig, maar kunnen primaire hyperparathyreoïdie veroorzaken. Dit beeld gaat zelden gepaard met symptomen, maar klachten van moeheid, buikpijn, nierstenen, artritis enzovoorts kunnen voorkomen.

Tabel 1. Indicaties voor DNA-onderzoek voor MEN2/FMTC (mutatieanalyse van het *RET*-gen).

1. patiënten met een klinisch aangetoond MEN2-syndroom, dat wil zeggen een bilateraal MTC en al of niet een feochromocytoom;
2. patiënten met een MTC of feochromocytoom én een familielid met MTC of feochromocytoom;
3. eerstegraadsfamilieleden van een drager van een MEN2-specifieke kiembaanmutatie in het *RET*-gen of van een patiënt met een bilateraal MTC;
4. patiënten met een schijnbaar sporadisch MTC en een verhoogd risico voor MEN2;
 - jonger dan 35 jaar en/of;
 - bilateraal MTC en/of;
 - MTC en feochromocytoom.

MEN2=multipele endocriene neoplasie type 2, FMTC=familiaal medullair schildkliercarcinoom; MTC=medullair schildkliercarcinoom.

Calcitonine als tumormerkstof

Calcitonine (CT) fungeert als tumormerkstof voor het MTC. Door het meten van CT in het bloed kan de aanwezigheid van een MTC worden vastgesteld en het effect van de chirurgische therapie bij patiënten worden gevolgd. Vroegtijdige opsporing en behandeling van MTC kan de levensverwachting en kwaliteit van leven aanzienlijk verbeteren.⁶ In een vroeg stadium van MTC kan de basale CT-spiegel normaal zijn, terwijl na stimulatie van de CT-afgifte door de C-cellen de spiegel pathologisch is verhoogd. Men zou dus door C-celstimulatie een beter onderscheid kunnen maken tussen een normale schildklier en een vroeg stadium van MTC. Er zijn verschillende soorten stimulatietesten mogelijk. Standaard wordt pentagastrine (0,5 µg/kg lichaamsgewicht in 5 sec. i.v.) of calcium (2,5 mg/kg lichtgewicht in 30 sec. i.v.) voor de test gebruikt.

Sommige klinici vinden dat deze twee testen moeten worden gecombineerd om maximale gevoeligheid te verkrijgen.⁹ De preoperatief gemeten gestimuleerde CT-spiegel heeft een voorspellende waarde voor wat betreft de grootte van het MTC dat bij de operatie zal worden gevonden, alsmede voor het succes van de operatie. Een preoperatief gestimuleerde CT-afgifte met een topconcentratie lager dan 50 ng/l voorspelt een postoperatieve normalisering van de CT-spiegel. Echter, een hogere preoperatieve gestimuleerde CT-spiegel (topspiegel >50 ng/l) sluit de kans op curatie niet volledig uit, maar maakt deze wel aanzienlijk kleiner (zie *Figuur 1*).¹⁰

Het beschikbaar komen van DNA-analyse om een mutatie in het *RET*-gen te identificeren in MEN2 heeft de tekortkomingen van de C-celstimulatietest

aan het licht gebracht. Het blijkt onmogelijk te zijn om te differentiëren tussen C-celhyperplasie, die ook bij gezonde personen in de schildklier kan voorkomen, en een klein MTC. In 5-10% van de gevallen is er dan ook sprake van een fout positieve diagnose.⁶ Gezonde personen kunnen in dat geval ten onrechte een totale thyreoïdectomie ondergaan. Tevens kan bij een vergevorderd stadium van MTC dedifferentiatie van de tumor ontstaan, waardoor in dat geval een lage CT-spiegel wordt gemeten (fout negatief testresultaat).

Screening voor de aanwezigheid van een feochromocytoom kan plaatsvinden door middel van het bepalen van de concentratie van de metanefrinen in het plasma of van catecholaminen en/of metanefrinen in de 24-uursurine. Indien deze concentraties verhoogd zijn, kan lokalisatie van de tumor met beeldvorming door middel van een MRI of CT-scan plaats vinden.⁶ De diagnose van hyperparathyreoïdie wordt gebaseerd op een verhoogde calcium en parathormoon (PTH)-concentratie in het bloed en een verhoogde calciumuitscheiding in de urine.¹¹

DNA-diagnostiek

In bijna 100% van de MEN2-patiënten ontwikkelt zich een MTC. MTC is een heteroog ziektebeeld. In 25% van de gevallen is de aandoening erfelijk bepaald.^{12,13} Er wordt dan vrijwel altijd een kiembaanmutatie in het *RET*-proto-oncogen op chromosoom 10 aangetroffen. In 75% van de gevallen betreft MTC een sporadische en solitaire vorm. In meer dan 40% van het sporadisch MTC wordt een somatische mutatie in het *RET*-proto-oncogen aangetroffen.

Tabel 2. Periodiek klinisch onderzoek bij dragers van een MEN2-specifieke RET-mutatie.

Afhankelijk van de specifieke DNA-mutatie in de familie:

- **Medullair schildkliercarcinoom**

Vooraf en na totale thyreoïdectomie jaarlijks de basale plasma-CT-spiegel bepalen.

- **Feochromocytoom**

Codons:

634, 918

vanaf 5e jaar jaarlijks minimaal de metanefrinen
in 24-uursurine

609, 768, 804, 891

vanaf 10e jaar iedere 2 jaar minimaal de metanefrinen
in 24-uursurine

- **Hyperparathyreoïdie**

Codons:

634

jaarlijks calcium, PTH

609, 611, 618, 620, 790, 791

vanaf 10e jaar iedere 2 jaar calcium en PTH

768, 804, 891, 883, 918, 922 (MEN2B)

alleen bij klachten die verdenking rechtvaardigen

De nummers hebben betrekking op het gemuteerde codon van het RET-gen (dit komt overeen met het gemuteerde aminozuur van het RET-eiwit); MEN2=multipele endocriene neoplasie type 2; CT=calcitonine; PTH=parathormoon.

Indien in een familie een MEN2-gerelateerde mutatie in het RET-gen is aangetoond, is DNA-diagnostiek van jonge kinderen in deze familie gewenst, zodat presymptomatische therapie kan worden verricht.¹⁴ Ook als er bij een MTC-patiënt geen aanwijzingen voor een familiair ziektebeeld zijn, kan er DNA-analyse van het RET-proto-oncogen worden verricht. De voorwaarden voor het uitvoeren van DNA-diagnostiek in dergelijke gevallen zijn in *Tabel 1*, op pagina 5 weergegeven. Door de hoge specificiteit en sensitiviteit van DNA-diagnostiek kan op basis van de resultaten hiervan bij dragers van het ziektegen een preventieve totale thyreoïdectomie worden uitgevoerd. Bij alle personen bij wie een MEN2-specifieke RET-mutatie is aangetoond, zijn zowel pre- als postoperatief periodieke biochemische controles voor MTC, feochromocytoom en eventueel bijschildklierhyperplasie en/of adenoom geïndiceerd. De frequentie van dit periodiek terugkerende klinische onderzoek is afhankelijk van de specifieke RET-mutatie (zie *Tabel 2*). Indien de DNA-test negatief is, kan van verdere follow-up worden afgezien. DNA-diagnostiek voor MEN2A, MEN2B en FMTC wordt in Nederland te Utrecht verricht (Divisie Medische Genetica van het Universitair Medisch Centrum).¹⁵ Voordat presymptomatische DNA-analyse kan worden uitgevoerd, moet counseling bij een klinisch geneticus plaatsvinden. Potentiële ziektegen dragers moeten uitgebreid over de gevolgen van DNA-onderzoek worden geïnformeerd.

Ook de maatschappelijke en ethische aspecten, bijvoorbeeld ten aanzien van kinderen, werk en verzekeringen, moeten bij deze voorlichting aan de orde komen.¹⁶

Initiële behandeling

De eerste behandeling van MTC bestaat minimaal uit een totale thyreoïdectomie. Indien een MEN2-specifieke RET-mutatie is aangetoond, verdient presymptomatische thyreoïdectomie de voorkeur. Het tijdstip waarop deze operatie moet plaatsvinden, is afhankelijk van de plaats van de mutatie in het gen, omdat er een duidelijke genotype-fenotypecorrelatie bestaat.

De verschillende mutaties zijn in drie risicogroepen ingedeeld. MEN2B-specifieke mutaties vallen binnen de hoogste risicogroep. Operatie wordt op een zo vroeg mogelijk tijdstip, maar in ieder geval voor het eerste levensjaar, aangeraden.⁶ Voor de andere mutaties kan dit op een iets later tijdstip plaatsvinden. Ziet de drager van het ziektegen af van presymptomatische thyreoïdectomie, dan is een jaarlijkse biochemische screening door middel van een C-cel-stimulatietest gewenst. Indien de preoperatieve gestimuleerde CT-spiegel hoger is dan 50 ng/l vindt er een totale thyreoïdectomie in combinatie met een centrale bilaterale lymfklierdissectie van de hals plaats, omdat er dan meestal al positieve lymfklieren zijn (stadium II of

III).¹⁰ Als er al metastasen op afstand bestaan (stadium IV), kan er alleen palliatieve chirurgie plaatsvinden. Als de tumor progressief groeit kan chemotherapie of bestraling worden overwogen.^{14,15}

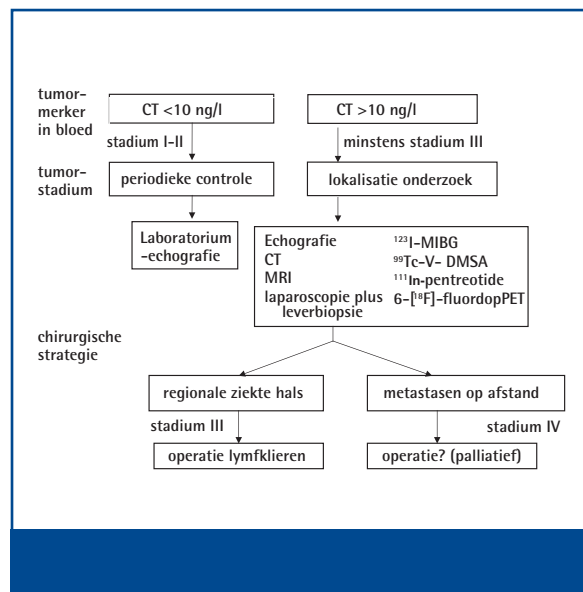
Een nieuwe systemische therapeutische optie voor MTC kan behandeling met tyrosinekinaseremmers zijn.¹⁶ Er wordt momenteel met tyrosinekinaseremmers zowel preklinisch als klinisch onderzoek verricht om eventuele toepasbaarheid voor MTC-patiënten te bepalen.

In het geval van een unilateraal feochromocytoom kan laparoscopische adrenalectomie plaatsvinden. Indien de tumor bilateraal voorkomt, moet er een keuze worden gemaakt tussen een open of een laparoscopische benadering. Voordat er adrenalectomie kan plaatsvinden, moeten de patiënten met adrenerge receptor-blokkerende medicijnen worden behandeld.⁴ Als een bilaterale adrenalectomie heeft plaatsgevonden, bestaat er bijnierinsufficiëntie. Suppletie met glucocorticoïden, mineralocorticoïden en androgenen is noodzakelijk. De patiënt moet goede instructies krijgen over hoe te handelen in stress-situaties.

Wanneer bij een patiënt hyperparathyreoïdie als onderdeel van het MEN2-syndroom wordt geconstateerd, is het raadzaam preoperatief het adenoom te lokaliseren, omdat meestal niet alle bij schildklieren zijn aangedaan. Minimaal invasieve adenomectomie is wellicht mogelijk.

Postoperatieve follow-up bij MTC

Follow-up van patiënten met MTC gebeurt door middel van periodieke bepaling van de CT-spiegels in het bloed. Het beleid is expectatief indien de CT-concentraties in het bloed na stimulatie beneden de 10 ng/l blijven. Patiënten met postoperatief verhoogde CT-waarden (topspiegel >10 ng/l) hebben minimaal stadium III. Bij hen behoort evaluatie te geschieden om de uitgebreidheid van de metastasering te bepalen (zie *Figuur 2*). Hierna moet een beslissing over eventuele reëxploratie worden genomen. Een tweede operatieve ingreep met als doel curatie kan worden overwogen indien er alleen metastasen in regionale lymfklieren worden verwacht (stadium III). Indien de patiënt jonger is dan 50 jaar, er geen aanwijzingen voor metastasen op afstand zijn en er zich pathologische lymfklieren in de hals ontwikkelen, is een tweede operatie geïndiceerd. Echter, slechts ongeveer 10% van de patiënten in stadium III wordt door een heroperatie curatief behandeld.²⁰ Dus veel patiënten met de diagnose 'vermoedelijk stadium III' blijken achteraf een stadium-IV-tumor te hebben



Figuur 2. Postoperatief protocol voor MEN2-patiënten met MTC. MEN2=multiële endocriene neoplasie type 2; MTC=medullair schildkliercarcinoom.

gehad. Indien er geen verdachte lymfklieren in de hals aanwezig zijn en er bij een heroperatie een meer uitgebreide exploratie met sternotomie wordt verricht, is er in 35% van de gevallen sprake van genezing. Helaas zijn er dan in de helft van de gevallen complicaties, zoals paralyse van de nervus laryngeus recurrens, hypoparathyreoïdie, uitval van de plexus brachialis of het syndroom van Horner.²¹ Als de CT-spiegels stabiel blijven en er geen pathologische lymfklieren in de hals of mediastinum aantoonbaar zijn, is een terughoudend beleid aan te bevelen. Metastasen op afstand (botten, lever, longen) sluiten een curatieve reëxploratie uit. Alleen een operatie met palliatief doel is dan nog verantwoord. Helaas blijken de sensitiviteit en specificiteit van de bestaande methoden om MTC-metastasen te lokaliseren beperkt. Een op PCR-gebaseerde methode om CT-producerende cellen in het perifere bloed op te sporen en daarmee metastasering op afstand aan te tonen, lijkt veelbelovend.²² Indien er CT-positieve cellen in het bloed worden gevonden, dan kan dit een aanwijzing zijn dat er metastasen op afstand zijn. Meer ervaring met deze methode is nodig om definitieve conclusies te trekken.

Prognose

Tegenwoordig wordt de prognose van een MEN2-patiënt alleen door het MTC bepaald, omdat feochromocytoom afdoende te behandelen is. De belangrijkste prognostische factoren voor overleving

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Multipele endocriene neoplasie (MEN2) wordt veroorzaakt door verschillende mutaties in het *RET*-gen, gelokaliseerd op chromosoom 10.
2. Medullair schildkliercarcinoom (MTC) is een gemeenschappelijke manifestatie van verschillende klinische ziektebeelden. Er is een duidelijke genotype-fenotypecorrelatie.
3. Bij MEN2 maakt DNA-diagnostiek presymptomatische behandeling mogelijk. Dit verbetert de levensverwachting en kwaliteit van leven aanzienlijk.
4. Follow-up van patiënten met MTC geschiedt door middel van periodieke bepaling van de calcitoninespiegel in het bloed.
5. Indien er na een primaire thyreoïdectomie een verhoogde calcitoninespiegel wordt gevonden, is er minimaal sprake van een patiënt met een stadium-III-tumor. Wanneer er lymfklieren in de hals aantoonbaar zijn en geen metastasen op afstand, is een operatie aan te bevelen. Als er bij positieve lymfklieren in de hals wel metastasen op afstand zijn, is een palliatieve operatie te overwegen.

bij MTC is het stadium waarin de tumor wordt gediagnosticeerd en behandeld.^{23,24} Patiënten met MTC-stadium-I of -II hebben de beste prognose en hoogste kwaliteit van leven. Helaas wordt MTC gekarakteriseerd door vroegtijdige metastasering naar de regionale lymfklieren en zelfs microcarcinomen geven al in 30% van de gevallen klinisch aantoonbare cervicale lymfkliermetastasen. Patiënten in dit stadium (stadium III) hebben een minder goede prognose. Patiënten met stadium IV hebben reeds metastasen op afstand en een zeer geringe kans op langdurige overleving. Het maken van een onderscheid tussen stadium III en IV is moeilijk, omdat de methoden die voor lokalisatie van metastasen worden gebruikt weinig gevoelig zijn. Bij postoperatief onderzoek werd in de groep waar biochemische genezing (topspiegel CT < 10 ng/l) aanwezig was een 10-jaarsoverleving van 97,7% gezien. De 10-jaarsoverleving van de patiënten die direct na operatie een verhoogde CT-concentratie in het bloed hadden, is 70%.²⁴ De diagnose van MTC vindt bij patiënten met een sporadische tumor meestal in een later stadium en op hogere leeftijd plaats dan bij MEN2-patiënten. Dit betekent dat de prognose bij sporadisch optredend MTC beduidend slechter is dan bij familiair MTC. Dit geldt echter niet voor patiënten met MEN2B. Deze patiënten zijn vaak nog jong bij diagnose, maar door de agressiviteit van de tumor is de prognose toch slecht.

Referenties

1. Lips CJM, Landsvater RM, Höppener JWM, Geerdink RA, Blijham GH, Jansen-Schillhorn van Veen JM, et al. From medical history and biochemical tests to presymptomatic treatment in a large MEN 2A family. *J Intern Med* 1995;238:347-58.
2. Thakker RV. Editorial: Multiple endocrine neoplasia – syndromes of the twentieth century. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2617-20.
3. Hazard JB. The C-cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *Am J of Path.* 1977;88:213-50.
4. Wolfe HJ, DeLellis RA. Familial medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia. *Clin Endocr Metab* 1981;10:351-65.
5. De Groot LJ. Thyroid carcinoma. *Med Clin North Am* 1975;59:1233-46.
6. 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;86:5658-71.
7. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5367-84.
8. Moers AM, Landsvater RM, Schaap C, Jansen-Schillhorn van Veen JM, De Valk IA, Blijham GH, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family. *Am J Med* 1996;101:635-41.
9. Lips CJM, Höppener JWM, Thijssen JHH. Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. *Ann Clin Biochem* 2001;38:168-79.
10. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor

size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:919-22.

11. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.

12. Komminoth P, Roth J, Muletta-Feurer S, Saremaslani P, Seelentag WKF, Heitz PU. RET proto-oncogene point mutation in sporadic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2041-6.

13. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88:1139-48.

14. Lips CJ, Landsvater RM, Höppener JW, Geerdink RA, Blijham G, Van Veen JM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994;331:828-35.

15. Hofstra RM, Van der Luijt RB, Lips CJ. Van gen naar ziekte; van het RET-gen naar multipole endocriene neoplasie type 2A en 2B, sporadisch en familiair medullair schildklier carcinoom, ziekte van Hirshsprung en papillair schildklier carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;46:2217-21.

16. Nelson RM, Botkin JR, Kodish ED, Levetown M, Truman JT, Wilfond BS, et al. American Academy of Pediatrics: ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001;6:1451-5.

17. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Sagiorato E, Pancani G, Angeli A. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocrin R Cancer* 2001;8:135-47.

18. Noreca M, Baudin E, Pellegrini G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozotocin and 5 FU-dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br J Cancer* 2000;83:715-8.

19. Cohen MS, Hussain HB, Moley JF. Inhibition of medullary thyroid carcinoma cell proliferation and RET phosphorylation by tyrosine kinase inhibitors. *Surgery* 2002;6:960-7.

20. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999;230:697-707.

21. Gimm O, Dralle H. Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? *Surgery* 1997;122:1124-30.

22. Saller B, Feldman G, Haupt K, Broecker M, Janssen OE, Roggedorf M, et al. RT-PCR-based detection of circulating CT-producing cells in patients with advanced MTC. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:292-6.

23. Bergholm U, Bergstrom R, Ekblom A. Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1997;79:132-8.

24. Modigliani E, Cohen R, Campos J, Cont-Devoix B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrin* 1998;48:265-73.

Ontvangen 8 januari 2004, geaccepteerd 3 januari 2005.

Correspondentieadres

Mw. drs. L.A. Klompe, arts-assistent

Sint Elisabeth Ziekenhuis
Afdeling Inwendige Geneeskunde
Hilvarenbeekse Weg 60
5022 GC TILBURG

Prof. dr. C.J.M. Lips, internist-endocrinoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Endocrinologie
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT
Tel.: 030 250 91 11
E-mail: c.j.m.lips@azu.nl

Mw. drs. W. van Veelen, medisch bioloog/OIO

Drs. D.S. Acton, medisch bioloog/onderzoeker

Dr. J.W.M. Höppener, moleculair bioloog

Afdeling Metabole en Endocriene Ziekten

Dr. B.A. Zonnenberg, internist-oncoloog

Afdeling Oncologie

Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het onderzoek werd gesubsidieerd door KWF kankerbestrijding.