

Profylaktisk tyreoidektomi hos bærere av mutasjoner i RET-onkogenet

KLINIKK OG FORSKNING

JOHAN HØIE

Email: johanhoi@online.no

KETIL HEIMDAL

Seksjon for medisinsk genetikk

JAHN M. NESLAND

Avdeling for patologi

OLE BØRMER

Sentrallaboratoriet
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Medullært tyreoidedukarsinom nedarves dominant. Medullært tyreoidedukarsinom kan være indekssykdommen i et syndrom av multiple endokrine neoplasier (MEN2) med ulike fenotyper. Den arvelige disposisjonen diagnostiseres i dag ved DNA-analyse, og påvises som ulike mutasjoner i RET-onkogenet på kromosom 10. Ventelig har knapt en tredel av pasientene med medullært tyreoidedukarsinom en arvelig disposisjon, og alle nye pasienter med sykdommen bør tilbys undersøkelse for typiske kjønnscelemutasjoner i RET-onkogenet. Førstegradsslektninger som er mutasjonsbærere bør tilbys profylaktisk total tyreoidektomi.

Vi har tyreoidektomert fire barn fra tre familier på dette grunnlag. En 12-årig gutt hadde et minimalt tyreoidedukarsinom med en mikroskopisk lymfeknutemetastase, de andre tre varierende grad av C-cellehyperplasi.

Tidligere ble familiært medullært tyreoidedukarsinom diagnostisert biokjemisk ved kalsitoninstigning i serum hos førstegradsslektninger, og individer med kalsitoninstigning ble anbefalt tyreoidektomi. Vi har sammenholdt genforandringen vi nå kan påvise hos pasienter vi tidligere har tyreoidektomert på basis av kalsitoninstigning. To av ni pasienter viste seg da ikke å være mutasjonsbærere. DNA-diagnostikk er en sikker prediktiv test for medullært tyreoidedukarsinom, kalsitoninstigning kan indikere tumorsykdom eller C-cellehyperplasi eller også være uspesifikt forhøyet. Kjennskap til familiemutasjonen gjør oppfølging i familiene sikrere og lettere.

Medullært tyreoidedukarsinom har lenge vært kjent som en autosomal dominant arvelig sykdom (1). Medullære tyreoidedukarsinomer produserer kalsitonin, og påvisning av forhøyet kalsitoninnivå i serum er en meget sensitiv og spesifikk test for diagnostisering av sykdommen (2). Diagnostikk av familiær forekomst var tidligere basert på påvisning av forhøyet serum-kalsitonin hos pasientens førstegradsslektninger (3). Forhøyet kalsitoninverdi manifesterer seg i 10 – 25-årsalderen hos familiemedlemmer med anlegg for sykdommen og kommer noen år før invasiv kreft. De fleste med arvelig sykdomsanlegg utvikler kreftsykdom i løpet av en moderat livslengde, det vil si at penetrasen av sykdomsanlegget er meget høy (4).

De spesifikke genforandringene ved familiært medullært tyreoidedukarsinom ble beskrevet i 1993 (5, 6). RET-onkogenet i kromosom 10 er bærer av de kjønnsceleforandringer som gir arvelig medullært tyreoidedukarsinom, og DNA-baserte genanalyser gjør det nå mulig å identifisere mutasjonen. Dette har endret grunnlaget for screening av førstegradsslektninger av pasienter med medullært tyreoidedukarsinom (7). Påvisning av mutasjon i RET-onkogenet har en langt sterkere utsagnskraft enn biokjemisk bestemmelse av serum-kalsitoninnivå. Med kjennskap til familiemutasjonen kan vi revidere det grunnlag vi hadde for tyreoidektomi hos familiemedlemmer med forhøyet kalsitoninnivå. Med basis i genanalyser er det grunnlag for å anbefale total tyreoidektomi profylaktisk hos mutasjonsbærerne. Vi skal her referere de kliniske erfaringer vi har gjort i denne sammenheng.

Materiale og metoder

Våre erfaringer med familiært medullært thyreoideakarsinom ble presentert i Tidsskriftet i 1994 (8). Vi omtalte da ni pasienter som ble operert med total tyreoidektomi fordi de ved screening, som førstegradsslektninger av pasienter med medullært thyreoideakarsinom, hadde økt serum-kalsitoninnivå (tab 1). Genforandringene i disse familiene er nå kartlagt. Nye pasienter med medullært thyreoideakarsinom blir gentestet. På grunnlag av molekyलगenetisk diagnostikk har vi gjort profylaktisk tyreoidektomi hos fire barn. Tre av disse barna tilhører neste generasjon i to familier hvor sju individer i ”mellomgenerasjonen” ble tyreoidektomert på biokjemisk grunnlag (tab 1, tab 2). Det fjerde barnet er sønn av en pasient som ble tyreoidektomert for medullært thyreoideakarsinom i 1995.

Mutasjonsanalyse

Den molekyलरbiologiske laboratoriediagnostikk i RET-onkogenet er gjort ved Senter for medisinsk genetikk ved Haukeland Sykehus, som har etablert landsfunksjon for dette. Mutasjonsanalysene gjøres på DNA isolert fra perifere leukocyttter. Alle mutasjoner i RET-onkogenet som hittil er påvist hos pasienter med familiært medullært thyreoideakarsinom, er missense-mutasjoner. Dette gjør at PCR-baserte metodikker er godt egnet til påvisning av mutasjonene. Ved sekvensanalyser er punktmutasjon i RET-onkogenet påvist hos tre av våre pasienter. Med kjennskap til den aktuelle familiemutasjonen er andre førstegradsslektninger identifisert som mutasjonsbærere ved analyse av spaltningsproduktene fra egnede restriksjonsenzymmer.

Alle analyser er gjort i dobbelt sett DNA-prøver.

Kalsitoninbestemmelse

Som angitt i tidligere artikkel (8) ble kalsitonin i serum bestemt ved en kompetitiv radioimmunoassay inntil 1990 (9), senere ved en immunoradiometrisk metode basert på bruk av monoklonale antistoffer mot to epitoper på kalsitoninmolekylet (10). Serum-kalsitonin er dels bestemt som basalverdier, dels etter intravenøs bolusinjeksjon av pentagastrin (Peptavlon) 0,5 mg/kg. Preoperative kalsitoninmålinger er fortsatt aktuelt hos alle mutasjonsbærere, fordi preoperative målinger kanskje kan indikere om det foreligger histologiske forandringer på veien mot et thyreoideakarsinom eller et sannsynlig karsinom (11).

Hos barna er provokasjonstestene gjort i narkose.

Undersøkelse av slektninger

Alle pasienter med medullært thyreoideakarsinom bør i dag tilbys undersøkelse for typiske kjønnscelemutasjoner i RET-onkogenet. Ved funn av genforandringer informeres familien via den affiserte pasient, og førstegradsslektninger inviteres til prediktiv gentesting. Familiemedlemmene gjennomgår genetisk veiledning i henhold til lov om medisinsk bruk av bioteknologi. Veiledningen legges opp som en gjennomgang av fordeler og ulemper ved testing, og man går nøye gjennom konsekvensen av et ugunstig svar. Vi anbefaler at barn av mutasjonsbærere testes når profylaktisk tyreoidektomi kan være aktuelt, det vil si i 5 – 6-årsalderen, eller noe tidligere ved fenotype MEN2b (tab 3).

Tabell 1

Funn hos sju pårørende av pasienter med medullært thyreoideakarsinom i to familier som er gentestet etter tyreoidektomi. Normalverdi for kalsitonin

Pasient	Familie	Kjønn	Alder (år)	Kalsitonin før kirurgi, basalt Å stimulert	Histologi av thyreoidea	Lymfeknutespredning	Videre forløp	Kalsitonin postoperativt basalt Å stimulert	Mutasjon
1	A	K	22	0,56 Å 3,36 mg/l	Små cancerknuter	Mikroskopisk	Lymfeknutespredning	2,0 Å 4,0 pmol/l	Ja
2	A	M	22	0,42 Å 1,83 mg/l	Små cancerknuter	Ingen	Uten anmerkning	1,0 Å 1,0 pmol/l	Ja
3	A	K	17	0,63 Å 3,96 mg/l	Mikrocancer	Ingen	Uten anmerkning	2,0 Å 2,1 pmol/l	Ja
4	A	M	29	38 Å 59 pmol/l	C-cellehyperplasi	Ingen	Uten anmerkning	28 Å 26 pmol/l	Nei
5	A	M	28	8,5 Å 33 pmol/l	C-cellehyperplasi	Ingen	Uten anmerkning	1,2 Å 1,3 pmol/l	Nei
6	B	K	23	0,64 Å ikke målt	Makroskopisk cancerknute	Makroskopisk	Lymfe knutespredning	18,0 Å 54 pmol/l	Ja
7	B	M	17	0,32 Å 1,92 mg/l	Små cancer knuter	Mikro skopisk	Lymfe knute spredning	69 Å 750 pmol/l	JA

Tabell 2

Funn hos fire barn som er tyreoidektomert på basis av påviste genmutasjoner. Tabellen viser hvilket kodon som er mutert, hvilket aminosyreskift som foreligger, kalsitoninverdier basalt og etter provokasjon med pentagastrin før operasjonen og de histologiske forandringer i tyreoidaeapreparatene

Pasient	Familie	Kjønn	Alder (år)	Kodon	Baseskift	Aminosyre skift	Kalsitonin preoperativt	Histologi
10	A	K	6	620	TGC Æ TTC	cystein Æ fenylalanin	2,3 Æ24 pmol/l	C-cellehyperplasi
11	A	K	10	620	TGC Æ TTC	cystein Æ fenylalanin	4,6 Æ 4,5 pmol/l	C-cellehyperplasi
12	B	M	7	804	GTG Æ ATG	valin Æ methionin	3,4 Æ3,8 pmol/l	C-cellehyperplasi
13	E	M	12	634	TGC Æ CGC	cystein Æ arginin	3,4 Æ 38 pmol/l	Medullært tyreoidaeakarsinom med lymfeknutemetastase

Kirurgi

Total tyreoidektomi anbefales for mutasjonsbærere, uavhengig av de kliniske funn ved undersøkelse av glandula thyreoidea. Fordi man har sett karsinomutvikling hos mutasjonsbærere ned til to års alder, har aldersgrensen for tyreoidektomi stadig vært senket.

Vi anbefaler, i likhet med andre europeiske sentre, at mutasjonsbærere tyreoidektomeres ved seks års alder.

Ved karsinom bør også paratrakeale lymfeknuter fjernes.

Histopatologisk undersøkelse

Diagnosen medullært tyreoidaeakarsinom stilles ved lysmikroskopisk undersøkelse. Bekreftelse vil iblant forutsette spesialfarging for kalsitonin og andre produkter fra C-celler (12). Spesialfarging er nødvendig for å vurdere graden av C-cellehyperplasi.

Resultater

Genforandringer, histologi og kalsitoninmålinger

Vi har ved DNA-analyser identifisert fire barn og fem voksne i tre ulike familier som mutasjonsbærere. De voksne medlemmene er tyreoidektomert tidligere på grunnlag av kalsitonintester (tab 1) (8). Barna er anbefalt total tyreoidektomi og operert på grunnlag av DNA-analyser (tab 2). Histologisk undersøkelse viste at ett av barna, en 12 år gammel gutt, allerede hadde utviklet et minimalt, men manifest medullært tyreoidaeakarsinom. I tillegg hadde han en mikroskopisk lymfeknutemetastase paratrakealt. De øvrige tre pasientene viste et økt antall C-celler i glandula thyreoidea.

Preoperative pentagastrinprovoserte kalsitoninmålinger varierte hos disse fire barna. Målingene skilte ikke mellom et manifest karsinom og ulike grader av C-cellehyperplasi (tab 2). Postoperativt er alle substitusjonsbehandlet med tyroksin, de har normal stemmefunksjon og normale kalsitonin- og kalsiumverdier i serum.

Kalsitoninmålinger som behandlingsgrunnlag

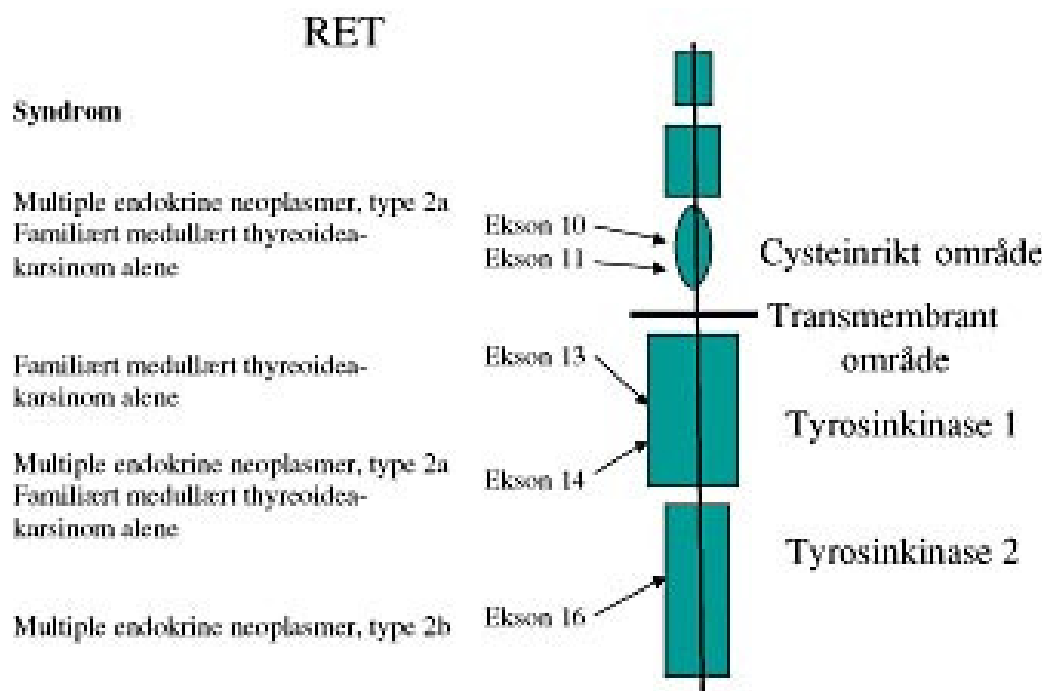
Med kjennskap til genforandringene i de aktuelle familiene har vi retrospektivt vurdert grunnlaget for de profylaktiske tyreoidektomiene vi tidligere har gjort. Vi kan da fastslå at to pasienter (pasient 4 og pasient 5, tab 1) som vi tyreoidektomerte på basis av kalsitoninmålinger, ikke er mutasjonsbærere. At pasient 4 ikke var arvelig belastet, hadde vi sterk mistanke om før tyreoidektomien (8). Noe mer overraskende er det at pasient 5 heller ikke er mutasjonsbærer, til tross for tydelig kalsitoninstigning etter pentagastrininjeksjon og funn av C-cellehyperplasi i tyreoidaeapreparatet. Dette svarer imidlertid til funn andre har gjort, og viser at kalsitoninstigning etter pentagastrininjeksjon kan være et uspesifikt funn hos medlemmer av familier med familiært medullært tyreoidaeakarsinom (13), og at histologisk vurdering av C-cellehyperplasi er usikkert.

Tabell 3

Gruppering av forekommende fenotyper ved familiære medullære tyreoidaeakarsinomer med og uten andre endokrine neoplasier (MEN type 2) (19)

1. Multiple endokrine neoplasmer, type MEN2aFamilier med medullært tyreoidaeakarsinom, feokromocytom og parathyreoideahyperplasiFamilier med medullært tyreoidaeakarsinom og feokromocytom hos minst ett familiemedlem, og fravær av parathyreoideahyperplasi hos alle affiserte og hos alle medlemmer med risiko

2. Multiple endokrine neoplasmer, type MEN2bFamilier med medullært thyreoideakarsinom (med eller uten feokromocytom) med karakteristiske kliniske forandringer, vanligvis uten parathyreoideahyperplasi
3. Familiært medullært thyreoideakarsinomFamilier med minst fire medlemmer med medullært thyreoideakarsinom uten objektive tegn på feokromocytom eller parathyreoideahyperplasi ved screening på dette av alle affiserte og av alle medlemmer med risiko
4. AndreFamilier med færre enn fire individer med medullært thyreoideakarsinom og ingen medlemmer med feokromocytom eller parathyreoideahyperplasi etter biokjemisk screeningFamilier med ubekreftede screeningresultater



Figur 1 Skisseform av RET-onkogenet med ekstracellulært cysteinrikt område, intracellulære tyrosinkinaser og lokalisasjon av mutasjonsbærende eksoner

Diskusjon

Den genteknologiske utvikling gir nye muligheter og nye problemstillinger i klinikken. Genetiske forandringer ved arvelig medullært thyreoideakarsinom har vært knyttet til RET-onkogenet i kromosom 10. RET koder for en tyrosinkinase med en ekstracellulær cysteinrik del, en transmembran del og en intracellulær katalytisk kjerne (14). Mutasjoner i RET-onkogenet, som man ser ved medullære thyreoideakarsinomer, resulterer sannsynligvis i en reseptorautofunksjon med økt fosforylering. RET er normalt formulert av 20 eksoner med 1115 kodoner (fig 1). RET finnes uttrykt i fosterstadiet, og er meget begrenset uttrykt i vev senere i livet. Det finnes i celler i nevrallisten og kan finnes uttrykt i svulstvev som feokromocytomer og medullære thyreoideakarsinomer. En vekstfaktor avledet fra gliaceller fungerer som ligand for RET, som synes å ha betydning for utviklingen av sentralnervesystemet og urinveier i fosterstadiet (15, 16).

Genetisk mønster ved medullært thyreoideakarsinom, genotyper

Kjønnscelemutasjoner i RET-onkogenet ved medullært thyreoideakarsinom ble først beskrevet i 1993 (5, 6). Senere er disse funn bekreftet og utvidet. I alle familier som er kartlagt, er det påvist punktmutasjoner av missense-typen, det vil si at kun ett kodon er endret og at en aminosyre i proteinsekvensen blir byttet ut med en annen. Baseskiftet i det enkelte kodon kan variere. Cystein (TGC i kodon 634) kan for eksempel være byttet ut med en av seks ulike aminosyrer i proteinet. Byttemønsteret er dog alltid det samme i samme familie.

Denne "minimale" forandringen, knyttet til ett allel, resulterer altså i kreft som dominant begivenhet. Dominant tumorutvikling på en slik molekylær-genetisk bakgrunn synes foreløpig unik for medullært thyreoideakarsinom. Tap av heterozygositet som indikasjon på betydningen av antionkogenet, som man ser ved mange andre former for tumorutvikling, er ikke påkrevd eller påvist ved medullært thyreoideakarsinom (14).

De molekylærgenetiske forandringer ved arvelig medullært thyreoideakarsinom er kartlagt i mange familier verden over. Mutasjonene i RET synes begrenset til et lite antall kodoner. I alle påviste tilfeller av familiært medullært thyreoideakarsinom er de genetiske forandringer lokalisert til ekson 10, 11, 13, 14 eller 16. De fleste punktmutasjoner er lokalisert til ekson 10 og 11, som ligger i den ekstracellulære cysteinrike del av RET, nær

det transmembrane området (fig 1). Sekvensanalyse av ekson 10 og 11 vil avsløre 80 % av alle tilfeller av familiært medullært thyreoideakarsinom (17). Dette gjør kartlegging av de genetiske forandringer overkommelige i klinisk praksis.

Det diagnostiske grunnlag for familiescreening har skiftet fra en biokjemisk til en genmolekylær metode, med langt sikrere diagnostikk av mutasjonsbærere (13). I noen grad får man en annen seleksjon og kan avdekke feilslag ved den biokjemiske diagnostikk. To av de pasientene vi tyreoidektomerte på biokjemisk grunnlag, er ikke mutasjonsbærere. Man har også funnet minimale karsinomer hos mutasjonsbærere som ikke viser økning i serum-kalsitonin ved pentagastrintesting (18).

Kliniske manifestasjoner ved medullært thyreoideakarsinom, fenotyper

Medullært thyreoideakarsinom forekommer som eneste fenomen eller sammen med neoplasier i andre endokrine organer som feokromocytomer og parathyreoideahyperplasier i syndromer med multiple endokrine neoplasier (tab 3) (19). To spørsmål reiser seg derfor ved nye tilfeller av medullært thyreoideakarsinom: Dreier dette seg om en familiær tilstand, og dreier det seg om en pasient som vil utvikle andre endokrine neoplasier? I noen familier vil det medullære thyreoideakarsinom være og forbli eneste tumormanifestasjon, andre vil, over tid, utvikle feokromocytom og parathyreoideahyperplasi. Ulike fenotyper forekommer muligens både i familiære og i sporadiske tilfeller. Dette kompliserer den kliniske oppfølgingen etter kirurgi for medullært thyreoideakarsinom. Skillet mellom familier med medullært thyreoideakarsinom alene og familier med multiple endokrine neoplasmer manifesterer seg først når et feokromocytom eller en parathyreoideahyperplasi opptrer i den aktuelle familien. Muligheten for opptreden av feokromocytom og parathyreoideahyperplasi må derfor forfølges ved kontroller i alle familier. Bare ved MEN2b med klinisk demonstrasjon av multiple nevrinomer i gastrointestinalkanalen og marfanoid habitus kan potensialet for andre endokrine neoplasier diagnostiseres umiddelbart.

Kjennskap til det genetiske mønster hos pasienter med medullært thyreoideakarsinom kan man ha nytte av på ulikt vis i oppfølgingen. Pasienter som ikke er mutasjonsbærere, trenger ingen familiær oppfølging. I familier som viser en RET-mutasjon, trenger familiemedlemmer som ikke er mutasjonsbærere, ingen videre individuell oppfølging. Om det på sikt vil vise seg at det er god sammenheng mellom ulike genetiske mønstre og de kliniske fenotyper, kan kunnskap om mutasjonstype i den enkelte familie være nyttig også ved kontroll av mutasjonsbærerne. Kunnskap om det kliniske forløp og de familiære genotyper i samles i dag i større databaser (19). MEN2b viser i praksis alltid baseskifte i kodon 918 i den intracellulære katalytiske kjerne av RET. Analyser viser at mutasjoner i kodon 634 er klart assosiert med multiple endokrine neoplasmer, mens mutasjoner i kodon 768 kun er beskrevet i familier med medullært thyreoideakarsinom alene. Dette gjaldt inntil nylig også mutasjon i kodon 804 (20). I familie B, med mutasjon i kodon 804, har vi operert indekspatienten for feokromocytom. Mutasjon i kodon 804 er altså assosiert med multiple endokrine neoplasmer, hvilket viser at så lenge antall familier med bestemte mutasjoner er lavt, må man forvente at sammenhengen mellom genetiske funn og kliniske fenotyper kan vise seg mer kompleks enn de første rapporter tilsier.

Konklusjon

Mutasjonsanalyser av RET-onkogenet er i dag klinisk rutine ved medullære thyreoideakarsinomer, og mutasjonsanalyser bør gjøres hos alle pasienter som opereres for et medullært thyreoideakarsinom. Tyreoidektomi er indisert hos familiemedlemmer som er mutasjonsbærere. Kjennskap til den foreliggende mutasjonen letter kontrollen og oppfølgingen av pasienter og familier med medullært thyreoideakarsinom.

LITTERATUR

1. Wells SA, Baylin SB, Leight GS, Dale JK, Dilley WG, Farndon JR. The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary carcinoma. *Ann Surg* 1982; 192: 595 – 9.
2. Calmettes C, Chaventre A, Feingold N, Franc B, Guliana JM. Screening for medullary thyroid cancer in France: a national effort. *Henry Ford Hosp Med J* 1989; 37: 120 – 1.
3. Simpson WJ, Carruthers JS, Malkin D. Results of a screening program for c-cell disease (medullary thyroid cancer and c-cell hyperplasia). *Cancer* 1990; 65: 1570 – 6.
4. Ponder BA, Ponder MA, Coffey R, Pembrey ME, Gagel RF, Telenius Berg M et al. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1988; 1: 397 – 400.
5. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458 – 60.
6. Keller HD, Dou S, Chi D, Carlson KM, Tushima K, Lairmore TC et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851 – 6.
7. Haugen DRF, Varhaug JE, Akslen LA, Lillehaug JR. Diagnostisk molekylær biologi ved solide svulster – thyreoidea. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2199 – 203.

8. Høie J, Jørgensen OG, Nesland JM, Møller P, Bjørø K. Medullært thyreoideakarsinom – familiær eller sporadisk sykdom? Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114: 2951 – 4.
 9. Gautvik KM, Normann T, Teig V, Wille S, Brennhovd IO, Christensen I. Radioimmunoassay of human calcitonin in serum and tissue from healthy individuals and patients with medullary carcinoma of the thyroid gland. Scand J Clin Lab Invest 1976; 36: 323 – 9.
 10. Motté P, Vaucelle P, Gardet P, Ghillani P, Caillou B, Parmentier C 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.
 11. Nicolli-Sire P, Murat A, Baudin F, Henry JF, Proye C, Bigorgne JC et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The french calcitonin tumour study group (GETC). Eur J Endocrinol 1999; 141: 468 – 74.
 12. Sikri KL, Varndell IM, Hamid QA, Wilson BS, Kameya T, Ponder BA et al. Medullary carcinoma of the thyroid. An immunocytochemical and histochemical study of 25 cases using eight separate markers. Cancer 1985; 56: 2481 – 91.
 13. Marsh DJ, McDowall D, Hyland VJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL et al. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families. Clin Endocrinol Oxf 1996; 44: 213 – 20.
 14. Goodfellow PJ, Wells SA. RET gene and its implications for cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 515 – 23.
 15. Trupp M, Arenas E, Fainzilber M, Nilsson AS, Sieber BA, Grigoriou M et al. Functional receptor for GDNF encoded by the c-ret proto-oncogene. Nature 1996; 381: 785 – 8.
 16. Schuchardt A, D'Agati V, Blomberg LL, Costantini F, Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. Nature 1994; 367: 380 – 3.
 17. Decker RA, Peacock ML. Update on the profile of multiple endocrine neoplasia Type 2a RET mutations. Cancer 1997; 80: 557 – 67.
 18. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener 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.
 19. 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 – 9.
 20. Feldman GL, Edmonds MW, Ainsworth PJ, Schuffenecker I, Lenoir GM, Saxe AW et al. Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) due to a RET V804M (GTG Æ ATG) mutation. Surgery 2000; 128: 93 – 8.
-

Publisert: 10. november 2000. Tidsskr Nor Lægeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. desember 2025.