

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE: PERSPECTIVA PEDIATRICA

A. Rodríguez-Sánchez, J.C. López-Menchero, M. D. Rodríguez-Arno
Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneos de neoplasias originadas de un precursor celular común. En ellos se incluyen tumores originados de células agrupadas en formaciones glandulares como la adenohipófisis, paratiroides, médula adrenal, tiroides, islotes endocrinos pancreáticos, y tumores originados de células endocrinas que no se asocian formando tejido glandular (sistema endocrino difuso).

Los TNE pueden aparecer de forma esporádica o agrupada en un contexto familiar como en el caso de los síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) en los que se ha descrito una transmisión genética con penetrancia del 100% y patrón hereditario autosómico dominante. Éstos, se clasifican a su vez en MEN tipo 1 y MEN tipo 2 (1).

El objetivo de todo médico que trabaja en el tratamiento y cuidado del paciente con cáncer es el desarrollar una estrategia terapéutica que tenga un impacto significativo en la morbilidad asociada a los tumores malignos; éste objetivo, ha sido alcanzado en gran medida en los casos de MEN tipo 2 y de carcinoma medular de tiroides (CMT) en especial en los casos de aparición familiar como consecuencia del desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento precoz y del conocimiento de las bases genéticas implicadas en la oncogénesis de éstos tumores (3-7).

MEN 1: Afecta a las glándulas paratiroides, la adenohipófisis (prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas, tumores no secretores etc) y a los islotes endocrinos pancreáticos (insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, VIPomas etc). Son poco frecuentes en la infancia siendo la manifestación más frecuente el hiperparatiroidismo primario que suele presentarse en niños menores de 10 años de edad. Los tumores adenohipofisarios como los prolactinomas suelen aparecer en niños menores de 5 años siendo muy infrecuentes el desarrollo de tumores de islotes pancreáticos en pacientes en edad pediátrica. En ocasiones encontramos participación de la médula adrenal pudiendo desarrollarse adenomas silentes (incidentalomas), hiperplasia adrenal, adenomas secretores de cortisol y muy raramente carcinomas adrenales.

El gen responsable del MEN 1 es un gen supresor localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13) que codifica una proteína llamada menina que es expresada en todas las células nucleadas. La denominación previa APUD-amina precursores de captación y decarboxilación no se utiliza actualmente puesto que se ha comprobado que existen otras células como por ejemplo las de la adenohipófisis que están implicadas (1,8).

MEN 2: El MEN tipo 2 se subclasifica a su vez en MEN 2A o síndrome de Sipple y MEN 2B.

El MEN 2A se caracteriza por la triada clásica de CMT (100%), feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo primario (20%). Afecta a 1/40000 individuos pudiendo metastatizar frecuentemente y presentarse en pacientes muy jóvenes de incluso sólo 1 año de edad. En el caso del feocromocitoma éste suele presentarse en edades más tardías de la vida siendo frecuentemente bilateral no soliendo desarrollar metástasis. El hiperparatiroidismo suele ser un trastorno benigno secundario a hiperplasia primaria de las glándulas paratiroides (1, 3-8).

También existen casos familiares de CMT representados por CMT hereditarios que no se asocian el resto de endocrinopatías.

El subtipo MEN 2B se caracteriza por la agrupación de CMT (100%), feocromocitoma (50%) y neuromas cutáneomucosos y gastrointestinales (>90%) asociando frecuentemente rasgos marfanoides (>90%) y no se acompaña de alteración paratiroidea concomitante (3-8).

CMT en MEN 2:

En el MEN 2 habitualmente el primer tumor que aparece es el CMT que como ya fue descrito por Williams en 1967 (9) se origina de las células tiroideas parafoliculares tipo C que secretan calcitonina (Melvin & Tashjian, 1968) (10).

Clasificación y prevalencia del CMT:

El CMT representa entre un 3 y un 5% de los carcinomas tiroideos. Más del 40% de los casos son transmitidos con patrón hereditario autonómico dominante y afectan a más de 1000 familias de todo el mundo (5) pudiendo aparecer como CMT aislado o formando parte del MEN 2A (75% de los casos que asocian otras neoplasias endocrinas) ó 2B. En los casos de MEN 2B el CMT suele ser más agresivo y con peor pronóstico pudiendo presentar en ocasiones metástasis desde el primer año de evolución de la enfermedad.

Aunque existen algunos casos descritos, el desarrollo de un CMT esporádico es muy poco frecuente (5).

Presentación clínica del CMT:

El CMT sintomático suele presentarse como un nódulo tiroideo solitario (Figura 1) en el 95% de los casos. En algunas ocasiones el diagnóstico se realiza tras el hallazgo de calcificaciones en exploraciones radiográficas o ecográficas rutinarias de la zona anterior del cuello. Más del 50% de los casos presentan adenopatías cervicales y hasta un 5% de los casos presentan metástasis en el momento del diagnóstico. En casos de enfermedad avanzada pueden aparecer síndromes paraneoplásicos por secreción elevada de calcitonina asociando episodios severos de diarrea y/o rubor facial (6).

Estadios del CMT:

- Estadio I: CMT menor de 1 cm de diámetro sin evidencia de enfermedad extratiroidea.

- Estadio II: CMT de cualquier tamaño con presencia de tejido tumoral extratiroideo sin invasión nodal ni metástasis asociadas.
- Estadio III: Presencia de metástasis ganglionares locoregionales con independencia del tamaño tumoral.
- Estadio IV: Presencia de metástasis tumorales a distancia (6).

Pronóstico del CMT:

Los factores que más influyen en el pronóstico son el momento del diagnóstico y la tiroidectomía profiláctica realizada en fases de hiperplasia no tumoral de células C parafoliculares.

Factores que se asocian a un mal pronóstico son la existencia de heterogenicidad celular tumoral, poca captación tumoral en inmunoensayos para marcadores de calcitonina, la presencia de niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) y la persistencia de hipercalcitoninemia persistente tras la tiroidectomía (7).

Genética:

El MEN tipo 2 y el CMT familiar (CMTF) son trastornos autosómicos dominantes causados por mutaciones en el protooncogen RET. Estas mutaciones afectan fundamentalmente a 4 tipos de tejidos derivados de las células de la cresta neural: células tiroideas parafoliculares tipo C, células paratiroideas, células cromafines de la médula adrenal y células del sistema nervioso autónomo mesentérico (5).

El protooncogen RET, identificado en 1993 (11), se localiza en la región pericéntrica del brazo largo del cromosoma 11 (10q11.2) y está constituido por 21 exones que codifican una enzima tipo kinasa (plasma membrane-bound tyrosine kinasa) llamada RET.

La activación del protooncogen RET produce hiperplasia de las células diana in vivo con transformaciones secundarias que concluyen en la formación de tumores. Las bases moleculares del MEN 2A y 2B están constituidas por mutaciones de dicho protooncogen. En el MEN 2A, el 95% de las mutaciones RET ocurren en los exones 10, 11 y 14 mientras que en el MEN 2B el 95% de los casos se deben a mutaciones presentes en el exón 16 (12). La mayoría de los MEN 2A y CMTF presentan mutaciones del dominio extracelular rico en cisteína propiciando la activación de la tirosina-kinasa y la formación de homodímeros RET (codones 609, 611, 618, y 620 del exón 10 y 630 y 634 del exón 11). Las mutaciones del codón 634 se encuentran presentes en el 80% del total de las mutaciones identificadas en el MEN 2A y encontrándose en el 50% de ellos la sustitución del aminoácido cisteína por arginina en dicha posición (2). Las mutaciones del exón 11 en el codón 634 son también responsables de la asociación de amiloidosis con MEN 2A (5,13).

En el caso de mutaciones del exón 10 en el codón 611 (Cys611Phe) y en los codones 790 y 791 parecen relacionarse con casos de CMT con progresión más lenta y menor agresividad.

Alrededor de la mitad de los pacientes con CMTF tienen mutaciones localizadas en los dominios intracelulares de la proteína RET (codones 768, 790,791 en el exón 13; 804y 844 en el exón 14; polimorfismo S836S y menos frecuentemente mutación A891S en el codón 15) (5,13-15). Las mutaciones del protooncogen RET responsables del MEN 2 son habitualmente transmitidas con

patrón hereditario autosómico dominante aunque Elisei y colaboradores (16) han descrito recientemente una nueva mutación en el exón 15 del gen RET que determina una substitución del aminoácido alanina por triptófano en el codón 883 relacionada con el CMT en asociación homocigótica. El riesgo de desarrollar feocromocitoma en el MEN2 se ha relacionado con mutaciones en los codones: 609, 611, 618, 620, 630, 634, 790, 804, 883, 918 y 922 (2, 14-15).

El estudio del protooncogen RET está indicado en:

- Pacientes con CMT esporádico
- Miembros de familias con CMTF
- Pacientes diagnosticados de feocromocitoma
- Niños con enfermedad de Hirschprung

Evolución del CMT:

La transformación maligna de las células C parafoliculares es un hecho muy precoz en la infancia por lo que el único tratamiento curativo potencial es la resección quirúrgica completa de todo el tejido tiroideo antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas del CMT.

La transformación de las células C es multifocal, afecta a ambos lóbulos tiroideos y se produce a través de distintos estadios histológicos: hiperplasia difusa de células C, microcarcinoma difuso o nodular (uni o multifocal) y progresión a macroadenoma con o sin diseminación locoregional y/o metástasis a distancia (hueso, hígado, pulmón).

Las alteraciones que aparecen en el CMTF son frecuentemente bilaterales, multicéntricas y generalmente están localizadas en los dos tercios superiores de los lóbulos tiroideos; por el contrario en el CMT esporádico suelen localizarse como masa tumoral tiroidea única.

Los microcarcinomas se identifican solo por técnicas de microscopía (17).

La velocidad y/o edad de progresión de hiperplasia de células C a CMT también se ha relacionado con distintos tipos de mutaciones del protooncogen RET pudiendo su identificación ser útil para estimar la edad óptima de la tiroidectomía profiláctica (5, 13-15).

Diagnóstico y estudios de laboratorio:

a) Análisis del protooncogen RET: Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del MEN 2 han sido consensuadas y publicada por la Sociedad de Endocrinología (USA) en el año 2002 (18). En niños, el grupo europeo de estudio de las neoplasias endocrinas múltiples (EUROMEN) revisó los datos de 207 casos en menores de 20 años de edad, asintomáticos y con positividad para el protooncogen RET a los que se les realizó tiroidectomía total profiláctica insistiendo en la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento quirúrgico profiláctico (15, 19).

El análisis del protooncogen RET en pacientes de riesgo permite identificar portadores de alteraciones genéticas con una alta especificidad y sensibilidad.

b) Análisis bioquímicos: El estudio genético (análisis del protooncogen RET) previo al desarrollo de la enfermedad ha reemplazado en la actualidad a las pruebas bioquímicas de determinación de los niveles basales y tras estimulación de calcitonina en miembros familiares del caso afecto. En los años anteriores a 1993

el screening de los familiares de casos con CMT consistía en la determinación de calcitonina basal y tras estimulación con pentagastrina para identificar a los portadores asintomáticos; este método permite la identificación de aproximadamente el 90% de los portadores en la 3^a-4^a década de la vida. (20). El diagnóstico actual del CMT no se ha de basar en los niveles de calcitonina puesto que cuando los niveles de calcitonina se elevan el micro o macrocarcinoma de células C se encuentra ya presente.

Los niveles de calcitonina se relacionan con el tamaño tumoral; niveles prequirúrgicos mayores de 500 pg/ml y su persistencia tras la cirugía son signos de mal pronóstico. Los pacientes con niveles de calcitonina mayores de 1000 pg/ml sin evidencia de CMT en el cuello se asocian con metástasis a distancia preferentemente a nivel hepático (6). Niveles postquirúrgicos de calcitonina basal menores de 50 pg/ml pronostican una normalización posterior. Niveles de calcitonina que descienden a menos de 10 pg/ml tras la cirugía indican mejor pronóstico pero incluso en los casos en los que los niveles de calcitonina son indetectables (menores de 2 pg/ml) no se puede asegurar la curación completa.

Aumentos postoperatorios de calcitonina pueden indicar persistencia tumoral (5,21). Excepcionalmente, podemos encontrar niveles altos de calcitonina debido a reacciones cruzadas de anticuerpos policlonales por radioinmunoensayo (RIA) teniendo que ser remplazado este método por inmunometría (IRMA) que reconoce las formas monoméricas de calcitonina (5).

Los niveles de antígeno carcinoembrionario se utilizan frecuentemente como marcador evolutivo del CMT (7); éstos deberían de determinarse cada seis meses tras la cirugía con el objeto de detectar precozmente presencia de enfermedad residual.

El seguimiento del MEN 2 incluye evaluación basal y periódica de los niveles de calcitonina, catecolaminas (estudio plasmático y excreción de metanefrinas en orina de 24 horas), calcio, hormona paratiroidea (PTH) y determinación de CEA (3-7).

Estudios de imagen en CMT:

Inicialmente se ha de realizar una ecografía tiroidea y una gammagrafía con Tc-99. El CMT puede diseminarse a nivel ganglionar locoregional y producir metástasis a distancia frecuentemente a nivel hepático, pulmonar y/o óseo. Estudios de imagen como la radiografía de tórax, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones, estudios óseos con radionúclidos y estudios gammagráficos con metayodobencilguanidina (MIBG), análogos de somostatostatina (111-In-octreoscan) o ácido dimercaptosuccínico (DMSA) pueden ser útiles para el diagnóstico y estadiaje de los pacientes con MEN 2 (1, 3, 4, 7).

Tratamiento quirúrgico:

El objetivo del tratamiento quirúrgico es curar o prevenir el CMT en aquellos casos portadores genéticos de MEN 2; la detección precoz de la mutación del protoncogen RET (22) para la realización de tiroidectomía profiláctica durante la infancia precoz (5) es crucial para el manejo de los niños con MEN 2.

La tiroidectomía total (TT) con resección de la cápsula posterior, a la que se debe asociar resección radical modificada de las cadenas ganglionares

adyacentes, generalmente elimina en manos de un equipo quirúrgico experto la mayoría de las células parafoliculares tipo C (5, 22, 23).

Las glándulas paratiroides han de ser preservadas puesto que el hiperparatiroidismo ocurre sólo en el 20% de los pacientes y generalmente sucede en menores de 40 años. La paratiroidectomía total profiláctica en conjunción con el autotrasplante de tejido paratiroideo está indicando sólo si estas glándulas están afectas. Los clips metálicos de localización ayudan en la identificación del tejido paratiroideo si se requiere cirugía posteriormente (24).

Edad recomendada para la realización de TT en niños:

La realización de TT en portadores genéticos de la enfermedad clásicamente se ha recomendado en torno a los 5 años de edad pero en estudios recientes se han observado casos de CMT en tiroidectomías profilácticas desde los 17 meses de edad (22). Basado en la experiencia de niños muy jóvenes con CMT en el momento de la cirugía, algunos autores proponen la realización de TT a los 2 años de edad en casos de protoncogen RET tipo 634 o entre los 3 y los 5 años de edad en los restantes (15, 19, 20, 22-29).

Las recomendaciones internacionales actuales se resumen a continuación (2-5, 15, 20):

1. Nivel de alto riesgo: niños MEN 2B (mutaciones RET en codón 883, 918 o 922). Debería realizarse TT durante los 6 primeros meses de edad; preferiblemente dentro del primer mes.
2. Nivel de riesgo intermedio: niños con mutación RET en codón 611, 618, 620, 630, 634 o 891; tiroidectomía durante los 5 primeros años.
3. Nivel de bajo riesgo: niños con mutación RET en codón 609, 768, 790, 791 o 804; la TT debería realizarse a los 10 años de edad.

La comunicación a una familia de la existencia de un tumor maligno hereditario frecuentemente causa angustia y sentimientos de culpabilidad por lo que es fundamental recordar la importancia de realizar una TT a los miembros de las familias afectas. En ocasiones los padres rechazan ésta posibilidad en los niños más pequeños que se encuentran asintomáticos por lo que el médico siempre debe alentarles y estimularles para la realización de una apropiada evaluación y proporcionar una información adecuada y comprensible en todos los casos es mejor que emplear la opción legal de solicitar judicialmente el tratamiento preventivo (2).

Tiroxina en el CMT:

El tratamiento con tiroxina debe de iniciarse inmediatamente después del acto quirúrgico para restaurar y/o mantener el estado eutiroideo. La supresión de los niveles de TSH no está indicada en estos pacientes puesto que las células C parafoliculares no responden a su estímulo (4, 7).

Tratamiento en CMT residual o metastático:

Mantener una calidad de vida adecuada debe ser un objetivo prioritario puesto que aunque los pacientes tengan enfermedad diseminada frecuentemente tienen una supervivencia prolongada de hasta entre 10 y 20 años (siempre poco tiempo si la enfermedad comienza en la infancia).

- Cirugía: en caso de enfermedad residual y/o recurrente existe alta evidencia de que se debe realizar una segunda cirugía (1, 7, 9). En los casos afectos debe realizarse una TT con disección de la cadena ganglionar cervical central. Metástasis en los ganglios linfáticos locoregionales pueden estar presentes incluso en casos de tumor primario menores de 1 cm. de diámetro debiéndose asociar disección ganglionar cervical central y lateral radical modificada (3, 4, 23, 24).

- Enfermedad inoperable u oculta: se ha de realizar un estricto seguimiento clínico y analítico mediante la determinación de los niveles plasmáticos de calcitonina y CEA (1). La gran mayoría de los pacientes permanecen estables durante años con un índice de supervivencia a los 10 años cercano al 86%.

- Radioterapia externa: no existen claras indicaciones (1).

- Tratamiento con yodo radiactivo: debemos recordar que la tiroidectomía total es un concepto utópico (Mazzaferri lo denomina como “un sueño imposible”) (25) por lo que se han de valorar otras terapias complementarias. Las células C parafoliculares no captan el yodo radiactivo pero puede ser administrado en macrocarcinomas como tratamiento adyuvante tras la cirugía con el objetivo de destruir las células C por proximidad (30), de hecho se han descrito mejorías sintomáticas transitorias tras el tratamiento con yodo radiactivo en pacientes con CMT y metástasis pulmonares (31).

- Análogos de somatostatina: las líneas celulares del CMT humano muestran mutación RET C634 y expresan los distintos subtipos de receptores somatostatinérgicos (SSTR) por lo que la proliferación celular podría ser inhibida mediante la administración de agonistas selectivos del SSTR2. Hasta el momento actual los análogos de somatostatina disponibles que interaccionan con SSTR2 y SSTR5, aunque en algunos casos han conseguido reducir los niveles plasmáticos de calcitonina no han demostrado frenar la progresión del CMT en estudios clínicos significativos (32, 33). En algunos casos se han reportado mejorías clínicas discretas con tratamiento continuo a altas dosis de análogos de somatostatina (1).

- Tratamiento combinado de análogos de somatostatina e interferón alfa: el tratamiento combinado con octreótido o lanreótido e interferón alfa no ha conseguido frenar de forma significativa la evolución del paciente en casos de CMT avanzado aunque algunos autores sugieren que podrían ser efectivos para reducir la sintomatología asociada al CMT (1, 7).

- Tratamiento con 90Y-octreotide/DOTATOC (nuevo análogo somatostatinérgico DOTA0, Tyr3-octreotide): podría inducir remisiones completas en pacientes con marcadores positivos (octreoscan positivo) (1, 34).

- Tratamiento quimioterápico citotóxico: restringido a una minoría de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva. Se han realizado ensayos administrando tratamiento con doxorubicina, estreptozocina y 5FU/dacarbicina en casos de CMT metastático obteniéndose respuestas incompletas y de corta duración (7, 35, 36).

- SHP-1: Regulador negativo del receptor de citocinas que retrasan la proliferación de las células del CMT pudiendo ser una alternativa futura para el tratamiento de estos pacientes (37).

- Inhibidores de tirosina-kinasa (STI571 o PD173074): expectativa futura interesante en el tratamiento de casos con CMT inoperable (38).

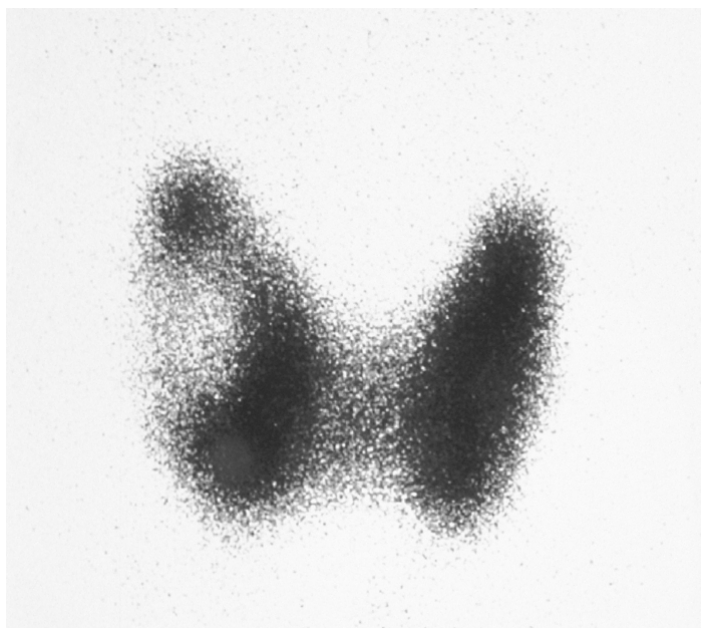


Figura 1: Nódulo tiroideo solitario (Tc-99). CMT en paciente de 10 años de edad

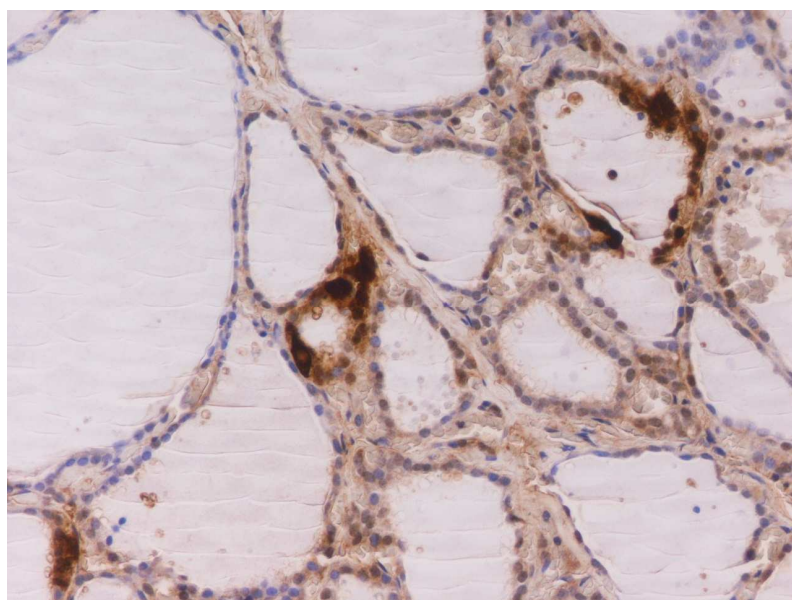


Figura 2: Hiperplasia de células C (immunohistoquímica para calcitonina). MEN 2A en paciente de 7 años de edad

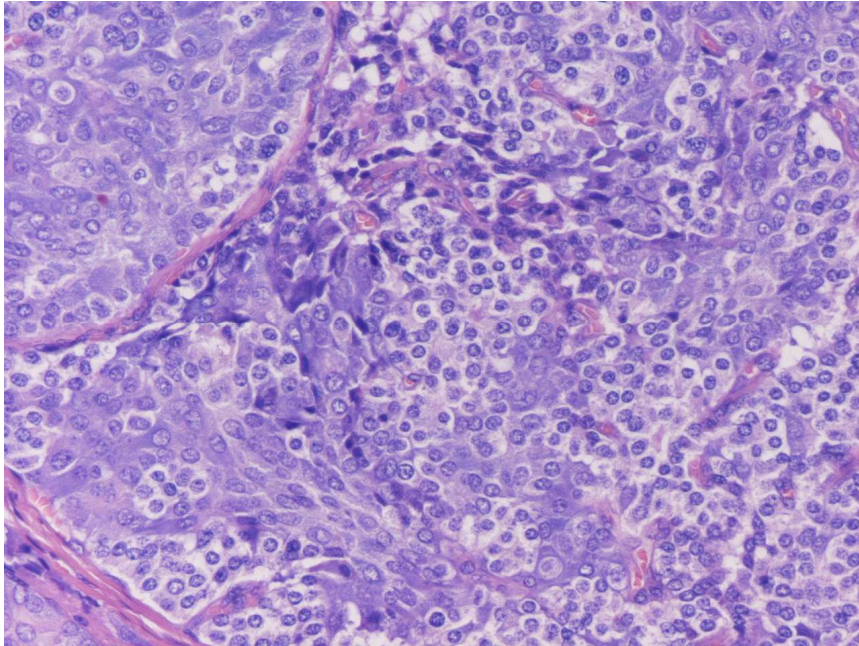


Figura 3a: Carcinoma medular. MEN 2A en paciente de 10 años de edad

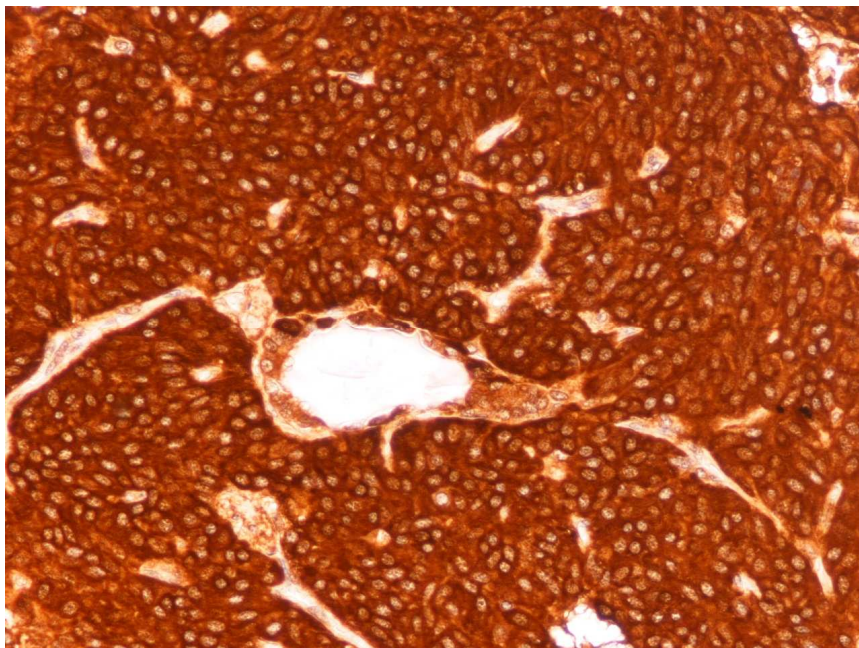


Figura 3b: Carcinoma medular (inmunohistoquímica para calcitonina de la anatomía patológica previa).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kaltas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25:458-511.
- 2.- Jiménez C & Gagel RF. Genetic testing in endocrinology: lessons learned from experience with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). *GH&IGF Research* 2004; 14:S150-S157. www.sciencedirect.com
- 3.- Gagel RF & Marx SJ. Múltiple Endocrine Neoplasia. *Williams Text Book of Endocrinology*. Chapter 36, pp 1717-1762., 10 th. Ed. Larsen PR et al. Saunders, Philadelphia, 2002.
- 4.- Carlés Genovés C, Martínez Sopnea MJ, Rodríguez Arnao MD, Pavía Sesma C. Neoplasia Endocrina Múltiple. Capítulo 31. *Sociedad Española Endocrinología Pediátrica (SEEP)*, 2004.
- 5.- Massoll N & Mazzaferri EL. Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24:49-83.
- 6.- Sherman SI. Clinical manifestations and staging of medullary thyroid carcinoma. *UpToDate* 2004; www.uptodate.com
- 7.- Arnold A. Approach to therapy in multiple endocrine neoplasia type 2. *UpToDate* 2005; www.uptodate.com
- 8.- Chrousos GP & Radebold K. Multiple Endocrine Neoplasia. *eMedicine* 2004; www.emedicine.com
- 9.- Williams ED. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *J Clin Pathol* 1967; 20:395-398.
- 10.- Melvin KE & Tashjian AHJr. The syndrome of excessive thyrocalcitonin produced by medullary carcinoma of the thyroid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;59:1216-1222.1968
- 11.- Mulligan LM, Kwok JBJ, Healy CS et al. Germ-line mutations of the RET protooncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363:458-460.
- 12.- Lesuer F, Cebrian A, Cranston A et al. Germline homozygous mutations at codon 804 in the RET proto-oncogene in MTC/MEN2A patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; doi:10.1210/jc.2004-1622.
- 13.- Verga U, Fugazzola I, Cambiaghi S et al. Frequent association between MEN 2^a and cutaneous lichen amyloidos. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 156-161.
- 14.-Gil L, Azañedo M, Pollán M et al. Genetic análisis of RET, GFR alpha 1 and GDNF genes in Spanish families with MEN 2A. *Int J Cancer* 2002; 99:299-304.
- 15.- Machens A and the European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1517-152.
- 16.- Elisei R, Cosci B, Romei C et al. Identification of a novel point mutation in the RET gene (Ala883Thr), which is associated with medullary thyroid carcinoma phenotype only in homozygous condition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5823-5827.
- 17.- Ashworth M. The pathology of the preclinical medullary thyroid carcinoma. *Endocrine Pathology* 2004; 15:227-232.
- 18.- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Consensus guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-5671.
- 19.- Cote GJ & Gagel RF. Editorial. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1566-1568.

- 20.- Kahraman T, de Groot JWB, Rouge C et al. Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2A. *EJSO* 2003; 29:331-335.
- 21.- Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ et al. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; doi:10.1210/jc.2004-1836.
- 22.- Sanso GE, Domene HM, Rudaz MCG et al. Very early detection of RET protooncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children. *Cancer* 2002; 94:323-330.
- 23.- Cerdá J, Larrad A, Vázquez J. Utilidad clínica de los estudios moleculares en el carcinoma medular de tiroides familiar. *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 193-201.
- 24.- AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001; 7:203-220.
- 25.- Mazzaferri E. A randomised trial of remnant ablation. In search of an impossible dream? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3662-3664.
- 26.- Heptulla RA, Schwartz RP, Bale AE et al. familial medullary thyroid carcinoma: presymptomatic diagnosis and management in children. *J Pediatr* 1999; 135:327-331.
- 27.- Van Heurn ELW, Schaap C, Sie G et al. Predictive DNA testing for MEN 2A: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J Pediatr Surg* 1999; 34:568-571.
- 28.- Nicoli-Sire P, Murat A, Baudin E et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC carriers: results in 71 thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:468-474.
- 29.- Szinnai G, Meier C, Komminoth P et al. Review of MEN 2A in children: Therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003; 111: 132-139.
- 30.- Kruseman CAN, Bussemaker JK, Frolich M. Radioiodine in the treatment of hereditary medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:491-494.
- 31.- Nusinovitz ML, Pollard E, Benedetto AR et al. Treatment of medullary carcinoma of the thyroid with I-131. *J Nucl Med* 1982; 23:143-146.
- 32.- Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 91:1797-1808.
- 33.- Díez JJ, Iglesias P. Somatostatin analogs in the treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:773-778.
- 34.- Bodei L, Handkiewicz-Junak D, mazzetta C et al. Receptor nuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19:65-71.
- 35.-Nocera M, Baudin E & Groupe d'Étude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Treatment of advanced MTC with an alternative combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000; 83:715-718.
- 36.- Quayle FJ & Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005; 89:122-129.
- 37.-Zatelli MC, Piccin D, Tagliatti F et al. SHP-1 restrains cell proliferation in human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 2005; doi:10.1210/2005-0001.
- 38.- Ezzat S, Huang P, Dackiw A et al. American Association for Cancer Research. Dual inhibition of RET and FGFR4 restrains medullary thyroid cancer cell growth. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1336-1341.