

UTILIDAD DEL PROTO-ONCOGEN *RET* EN EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES DE TIPO HEREDITARIO. CORRELACIÓN CON LOS HALLAZGOS QUIRÚRGICOS

M. CARREÑO*, J. GIRBÉS**, R. MALLUGUIZA*, S. SERRANO**, X. MATIAS-GUIU***, J. TUDELA****,
R. ALFAYATE****, H. LAGARDA***

*SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE ELDA. **SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA,
HOSPITAL GENERAL DE ELDA. ***SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU.

****SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL GENERAL DE ELDA. *****SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS,
HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE.

RESUMEN

Un 25% de los carcinomas medulares de tiroides (CMT) son de carácter hereditario, y en el 95% de los mismos se puede detectar una mutación en el proto-oncogen *RET*. El objeto de este trabajo es la evaluación del *RET* como método de despistaje del CMT hereditario. Se estudiaron 43 sujetos con riesgo de padecer un MEN 2A. En 22 pacientes el estudio del *RET* determinó

la sospecha de un CMT, 15 de los cuales fueron intervenidos en nuestro hospital, confirmándose en todos ellos la existencia de un CMT. De acuerdo con nuestra experiencia quirúrgica, el despistaje familiar mediante el uso del *RET* es 100% sensible y específico, y aporta ventajas metodológicas, económicas y sociales sobre el empleo de la calcitonina.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma medular. Tiroides. *Screening*. Diagnóstico. Proto-oncogen *RET*.

ABSTRACT

UTILITY OF THE RET PROT-ONCOGENE IN THE DIAGNOSIS OF THE HEREDITARY MEDULLARY THYROID CARCINOMA. CORRELATION WITH THE SURGICAL RESULTS

In about 25% of cases medullary thyroid carcinoma (MTC) is hereditary. In this group is possible to detect germline point mutations of the *RET* proto-oncogene in about 95% of the studied cases. The purpose of the present paper is to confirm the value of the *RET* in the screening of the hereditary MTC. We studied 43 subjects at risk for a Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A Syndrome. *RET* analysis was po-

sitive for MEN 2A in 22 subjects. Fifteen of the 22 have undergone a total thyroidectomy at our facility. Histopathological study of the surgical specimens confirmed the presence of a MTC in all the cases. According with our experience. *RET* analysis is a 100% sensitive and specific method of hereditary MTC screening, and we think it has obvious advantages over the calcitonin tests in technical, economic and ethic aspects.

KEY WORDS: Medullary carcinoma. Thyroid. *Screening*. Diagnosis. *RET* protooncogen.

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) constituye entre el 3-10% de todas las neoplasias malignas de la glándula tiroides, y tiene su origen en las células parafoliculares del tiroides (células C)¹⁻³. El 80% de los casos de CMT son de aparición esporádica, siendo el resto formas hereditarias, transmitidas de forma autosómica dominante, con un 100% de penetrancia y expresión variable⁴. Se distinguen 3 formas clínicas de CMT hereditario: asociado al Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple: (men) de tipo 2A y 2B, y la forma familiar sin asociación con otras endocrinopatías (CMTF)⁵. En la actualidad se sabe que en más del 95% de los casos hereditarios existe una mutación del proto-oncogen *RET* (REarranged during Transfection) localizado en la región pericentromérica del cromosoma 10 (10q11.2)⁵⁻⁸. Aunque son numerosas las mutaciones conocidas, todas ellas determinan una activación constitucional de la tirosin quinasa asociada al receptor que codifica el proto-oncogen *RET*, que es capaz de producir *per se* la aparición del CMT, generalmente multicéntrico y bilateral^{9,10}.

En las formas hereditarias de CMT, una vez detectado un caso índice, es necesario el despistaje de la enfermedad en los familiares (*screening*). Este se realiza habitualmente desde 1970 mediante el estudio de la calcitonina (CT) basal o tras estímulo de su secreción con calcio y/o pentagastrina^{11,12}. En la década de los 80 comenzaron a utilizarse los estudios genéticos en el despistaje, pero no fue hasta mediados de los 90 cuando se generalizó su uso, merced a la disponibilidad de técnicas que permiten la detección de las mutaciones del *RET* de una forma rápida y segura¹³⁻¹⁷.

Se conocen numerosos factores clínicos e histológicos que determinan el pronóstico de los pacientes con CMT, pero la edad y el estadio en el momento del diagnóstico son los más importantes¹⁸⁻²⁰. Este hecho adquiere especial interés en las formas de CMT hereditarias, pues el *screening* permite una detección en estadios más precoces de la enfermedad, en los que el tratamiento quirúrgico es curativo en un alto porcentaje de casos²¹⁻²³.

El propósito de este trabajo es mostrar la utilidad del estudio del proto-oncogen *RET* en el diagnóstico precoz del CMT, sobre la base de los hallazgos patológicos en pacientes tratados quirúrgicamente por un síndrome MEN 2A.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo sobre los casos de CMT de tipo hereditario estudiados en nuestro hospital, que cubre un área de 190.000 usuarios (datos de

1997). En el período comprendido entre 1987 y 1998 se identificaron 2 familias con un total de 43 miembros con posibilidad de presentar un síndrome MEN 2A.

El protocolo de despistaje de la enfermedad, constaba de una anamnesis y exploración clínica completa, determinación de los niveles séricos de calcitonina (basal y tras estímulo con pentagastrina), parathormona y catecolaminas urinarias. En algunos casos se realizaron TAC centrados en las glándulas suprarrenales. Después de 1996 el estudio del proto-oncogen *RET* fue la técnica de despistaje de 1ª elección, y por ello sólo se realizaron el resto de pruebas cuando el *RET* fue positivo. En algunos casos se realizaron estudios de imagen de la glándula tiroides.

La determinación de la calcitonina sérica se realizó mediante un método inmunométrico utilizando anticuerpos monoclonales que reconocen las regiones 11-17 y 24-34 de la molécula de CT (ELSA-CT, CIS Bioindustries, Gif sur Yvette, Francia). La estimulación de la secreción de calcitonina se realizó tras perfusión rápida endovenosa de 0,5 µg/Kg de pentagastrina (CT/PG), con determinación de los niveles de CT a los 2, 5, 10 y 15 minutos. Se consideró la prueba positiva cuando al CT basal fue mayor de 10 pg/ml o el pico máximo de la estimulación con PG superó los 30 pg/ml, de acuerdo con los valores de referencia del GETC²⁴.

A partir de 1995 se incluyó el estudio del proto-oncogen *RET* en el protocolo de despistaje. En el caso de los pacientes diagnosticados con anterioridad, su estudio fue retrospectivo. Se les extrajo una muestra de 10 ml de sangre periférica, que fue enviada al Departamento de Patología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Dr. X Matias-Guiu) con el objeto de detectar mutaciones del *RET*. El ADN se extrajo a partir de las células mononucleadas de sangre periférica. Se procedió a la amplificación de los exones 10, 11 y 16 del proto-oncogen *RET* por la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR). El estudio mutacional se realizó por las técnicas de polimorfismo conformacional de cadena simple (PCR-SSCP) y análisis de restricción (AR). Se estudiaron inicialmente los casos índices de cada familia. Una vez identificada y caracterizada la mutación, el estudio molecular se extendió al resto de familiares. La amplificación del exón 11 se realizó a partir de una mezcla de volumen final de 50 µl, compuesta por 250 ng de ADN, 20 pmol de cada primer (5'CCTCTGCGGTGCAAGCCTC3' y 5'TGTGGCAAACCTGTGGTAGCA3'), 200 mmol de cada nucleótido, 1 U de Taq polimerasa, 20 mmol de Tris (ph 8.3), 2.5 mmol de MgCl₂, 50 mmol de KCl y 50 mg de albúmina de suero bovino. La amplificación se llevó a cabo en un termociclador (Omnigene Hybaid), tras una desnaturalización a 94°C durante 300 s. Se desarrollaron 35 ciclos en las siguientes condiciones: desnaturalización durante 75 s a 94°C, hibridación a 69°C durante 90 s, y extensión a 72°C, durante 120 s. Las condicio-

nes para los exones 10 y 16 fueron las mismas que para el exón 11, excepto para la concentración de $MgCl_2$ que fue de 1,5 mmol y la temperatura de los ciclos de hibridación que fue de 58°C. Los primers empleados para el exón 10 fueron 5'CTCAGGGGGAGCATTGTT3' y 5'CACTCACCTGGATGTCTT3'. Para el exón 16, los primers fueron 5'AGGATAGGGCCTGGGCTT3' y 5'TAACCTCCACCCCAAAGAG3'. Los productos de la amplificación fueron visualizados en geles de agarosa a 1,5%. Para la técnica de SSCP-PCR, se tomó 7 µl del producto de la PCR, al que se le añadieron 16 ml del tampón (10 µl de formamida desionizada al 98%, 10 mg de bromofenol azul al 0,025% y 200 µl de EDTA 0,5M). Se desnaturalizó el DNA a 94°C, durante 5 minutos, y la muestra fue enfriada rápidamente en baño de hielo antes de ser cargada en un gel de poliacrilamida al 12%. la electroforesis se realizó durante 4,5 horas a 400 V y temperatura ambiente. La visualización de las bandas de ADN se efectuó mediante tinción argéntica. Para el estudio mediante análisis de restricción se usaron las enzimas Rsa I y Cfo I para el exón 11, y Fok I para el exón 16. La digestión de los productos de la PCR se efectuó durante toda la noche a 37°C. Los productos de la digestión se sometieron a electroforesis en geles de poliacrilamida al 9% con tinción en bromuro de etidio.

En todos los pacientes en los que el estudio mediante CT o el *RET* determinó la sospecha de CMT se indicó cirugía, que consistió en una tiroidectomía total con disección del compartimento ganglionar central del cuello (grupo ganglionar VI). En el caso de hallarse adenopatías clínicas se completó con la realización de un vaciamiento ganglionar ipsilateral o bilateral (según los hallazgos) de tipo funcional. Las glándulas paratiroides fueron revisadas de forma sistemática con el objeto de detectar una hiperplasia y tratarla convenientemente.

El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica se realizó mediante tinción de hematoxilina-eosina, complementada en ocasiones con tinción con Rojo Congo para evaluar la presencia de sustancia amiloide y técnicas inmunohistoquímicas para la CT y el antígeno carcinoembrionario (Máster Diagnóstica, Granada). Se prestó especial atención a la presencia de multicentricidad y bilateralidad, así como la hiperplasia de células C, con secciones finas de los 2/3 superiores del tiroides. La presencia de hiperplasia de las células parafoliculares se consideró de acuerdo a los criterios previamente publicados por Perry et al²⁵.

El estadije de los tumores se realizó tras conocer los resultados anatomopatológicos (pTNM), de acuerdo a la clasificación TNM de la UICC en su 5ª edición (1997)²⁶. La evaluación de posibles metástasis a distancia con anterioridad a la cirugía se limitó a la petición de una Rx de tórax, salvo sospecha clínica. Sólo se realizaron estudios completos cuando tras la cirugía los niveles de CT continuaron elevados, utilizándose diferentes

pruebas de imagen (MIBG-I¹³¹, ecografía, TAC). Tras la cirugía, todos los pacientes siguieron controles periódicos (habitualmente cada 6 meses), con determinación de los niveles de calcitonina tras estimulación con pentagastrina (CT/PG).

RESULTADOS

Entre febrero de 1993 y agosto de 1997, 3 pacientes fueron identificados como sospechosos de padecer un Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) de tipo hereditario (1 por padecer un feocromocitoma y 2 por estar emparentados entre sí). Tras su estudio se confirmaron como casos índices de 2 familias cuyos miembros estaban en situación de riesgo de padecer un síndrome MEN 2A. Con el objeto de detectar afectados en fase subclínica se estudiaron los familiares directos mediante un programa de despistaje dirigido. El *screening* incluyó la revisión de 40 miembros vivos de las 2 familias, con edades comprendidas entre los 2 y 59 años (figs. 1 y 2).

Se realizaron determinaciones de la calcitonina basal y/o tras estímulo con pentagastrina en 27 individuos (incluye también casos índices). De acuerdo con los criterios utilizados del laboratorio de referencia, 19/27 (70%) tuvieron una CT basa elevada, y 22/24 (91%) un test de CT/PG positivo (tabla 1). En 39 miembros de ambas familias se estudió el proto-oncogen *RET*, que resultó positivo en 22 miembros. En todos ellos se detectó una mutación en el exón 11 del proto-oncogen *RET*. Las 2 familias presentaron la misma mutación TCG→TAC (Cys→Tyr) en el codón 634 del exón 11. La mutación fue detectada en todos los miembros afectados por la presencia de bandas de movilidad anómala en el PCR-SSCP y por la identificación de dianas de restricción para la enzima Rsa. Gracias al programa de detección, 22 miembros de ambas familias fueron identificados como sospecho-

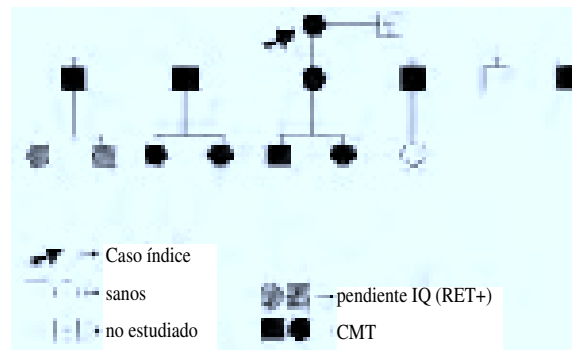


Figura 1. Familia A.

Tabla 1: Resultados de las determinaciones de calcitonina, comparándolas con los resultados del estudio del proto-oncogen *RET* (pacientes intervenidos y no intervenidos en nuestro centro)

	VP	FP	VN	FN	Total	Sensibilidad	Especificidad	VPP
CT basal	18	1	4	4	27	82% (60-96)	80% (28-29)	95% (78-100)
CT/PG	19	3	2	0	24	100% (78-100)	40% (5-58)	88% (68-98)

Leyenda: VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos. En paréntesis se indica el intervalo de confianza para el 95% de la muestra. En el VPP se calcula para nuestra muestra, con una prevalencia de la enfermedad calculada del 81,5%.

sos de padecer un CMT. De ellos 12 (además de los 3 casos índices) fueron intervenidos en nuestro hospital, 2 están pendientes en la actualidad de operación y 5 fueron intervenidos en otro centro (no incluidos en este estudio).

El diagnóstico de presunción de MEN 2A en los 15 pacientes intervenidos en nuestro hospital (tabla 2) se alcanzó en base a los hallazgos clínicos en 4 casos (3 por masa cervical tiroidea con punción-aspiración con aguja fina (PAAF) positiva para CMT, y 1 por feocromocitoma)*. En los 11 pacientes restantes el diagnóstico se efectuó, bien por detectarse elevaciones en los niveles de calcitonina basal o tras estímulo con pentagastrina (2 casos), o por la presencia de mutaciones en el proto-oncogen *RET* (9 casos). En 5 pacientes se diagnosticó un feocromocitoma adrenal (en 1 de ellos bilateral) y fueron intervenidos con anterioridad a la cirugía tiroidea. En ningún paciente intervenido en nuestro hospital se demostró una hiperplasia de paratiroides (por alteraciones del calcio sérico o exploración quirúrgica).

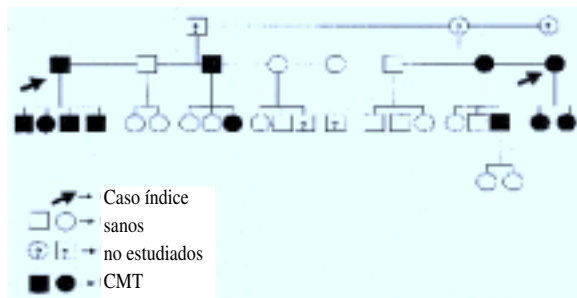
En todos los pacientes intervenidos se confirmó la existencia de un CMT, en la mayoría de los casos multicéntrico y asociado a hiperplasia de células C (tabla 1).

Sólo 3 pacientes presentaron metástasis ganglionares, y sólo en un paciente (caso #1, índice de la familia A) se detectó la presencia de metástasis a distancia tras la intervención. Todos tenían una mutación del *RET*. Con respecto a la calcitonina, 13/15 pacientes (87%) tenían una elevación de la CT basal y 12/12 (100%) un test CT/PG considerado positivo. Con respecto al global de todos los pacientes (operados y no operados), tomando como referencia el resultado del *RET*, la sensibilidad de la determinación de la calcitonina basal alcanzó el 82%, con una especificidad del 80%. Con respecto al test de CT/PG los valores obtenidos fueron del 100% y 40%, respectivamente (tabla 1).

En la actualidad, todos los pacientes intervenidos están vivos, y sólo 1 presenta enfermedad clínica persistente (caso #1, con metástasis mediastínicas y hepáticas tratadas sin éxito con I^{131} -MIBG). Tras la intervención, 13 pacientes normalizaron sus cifras de calcitonina, en 1 persistieron altas las cifras de CT basal (caso #1), y en 1 el test CT/PG fue positivo (caso #13, con metástasis ganglionares en el momento de la intervención). El seguimiento medio tras la intervención fue de 25 meses (rango: 6-67).

DISCUSIÓN

Desde la década de los 80 se han producido un progresivo incremento de los grupos de trabajo y publicaciones científicas dedicadas al estudio de las bases moleculares y genéticas del cáncer de cabeza y cuello. Este creciente interés radica no sólo en un intento de conocer mejor los mecanismos de su patogénesis, sino también con la finalidad de ofrecer mejoras aplicables al diagnóstico y tratamiento de un importante grupo de enfermos. Aunque desde mediados de los años 60 se conoce que una fracción de los CMT es hereditaria, no fue hasta 1987 cuando se descubrió que la susceptibilidad genética residía en el cromosoma 10, confirmándose posteriormente que se debía a una alteración del proto-oncogen *RET*^{6-8,27}. En la actualidad se conocen más de 30 muta-

**Figura 2. Familia B.**

*En nuestra serie tuvimos 3 casos índices, 1 en la familia A y 2 en la familia B (detectados con una diferencia de más de 3 años). El caso #5 presentaba una masa evidente en la visita inicial del programa de despistaje.

Tabla 2: Casos intervenidos por CMT-síndrome MEN 2A en el Hospital de Elda

	Edad*	Diagnóstico	CT basal	CT/PG	RET	Tumor**	Estadio	CT/PG postop	Seguimiento
1	53	clínico	+	NR	+	único, 65 mm	T ₃ N ₀ M ₀	+	VCEP, 67 meses
2	37	RET	-	+	+	único, 5 mm, HyC	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 13 meses
3	8	RET	-	+	+	único, 1 mm, HyC	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 6 meses
4	6	RET	+	+	+	MC bilateral, 5 mm, HyC	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 8 meses
5	27	clínico	+	NR	+	MC bilateral, 25 mm	T ₂ N ₀ M ₀	-	VSRC, 55 meses
6	11	RET	+	+	+	único, 3 mm, HyC	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 10 meses
7	17	RET	+	+	+	MC bilateral, 5 mm, HyC	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 12 meses
8	59	clínico	+	+	+	MC bilateral, 13 mm	T ₂ N ₀ M ₀	-	VSRC, 18 meses
9	30	RET	-	+	+	MC bilateral, 10 mm	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 19 meses
10	28	RET	+	+	+	MC bilateral, 7 mm	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 20 meses
11	17	RET	-	+	+	MC bilateral, 3 mm, HyC	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 20 meses
12	23	RET	-	+	+	MC bilateral, 5 mm, HyC	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 20 meses
13	48	clínico	+	NR	+	MC bilateral, 25 mm	T ₂ N ₀ M ₀	+	VSRC, 45 meses
14	25	calcitonina	+	+	+	MC bilateral, 8 mm	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 34 meses
15	19	calcitonina	-	+	+	único, 2 mm, HyC	T ₁ N ₀ M ₀	-	VSRC, 29 meses

* En el momento de la intervención ** Se refiere al diámetro máximo del tumor mayor

Leyenda: NR-no realizado; MC-multicéntrico; VCEP-vivo con enfermedad persistente; VSRC-vivo sin recidiva clínica evidente; HyC-hiperplasia de células C

ciones del *RET* vinculadas al desarrollo del CMT de tipo familiar o a los MEN 2A y 2B^{28,29}, y si bien se sospecha de la participación de otros factores desconocidos, hasta el momento se sabe que las mutaciones del *RET* son suficientes *per se* para el desarrollo de un CMT^{10,30}.

La utilización del *RET* en el *screening* del CMT hereditario es de reciente introducción, pero está llamada a sustituir a las pruebas bioquímicas de determinación de la calcitonina como técnica de despistaje inicial^{4,31}. La detección de niveles de calcitonina elevados no implica necesariamente la presencia de un CMT; su alteración puede ser debida a la existencia de una hiperplasia de células C (no necesariamente patológica), a patología tiroidea no tumoral, y a determinados tumores no tiroideos. Hasta el momento no se han descrito falsos positivos o negativos en el tratamiento quirúrgico del CMT detectado mediante programas de *screening* con el *RET*, un error que puede alcanzar al 10% de los tratados de acuerdo a los resultados de la calcitonina^{13,28,31}. En nuestra serie, en todos los casos intervenidos se detectó un CMT, hecho que corrobora la fiabilidad del estudio de despistaje. En todos nuestros pacientes intervenidos, los datos del test de estimulación con pentagastrina preoperatorios indicaban una sospecha de CMT, incluso con tumores únicos de 1 mm, y en niños de 6 años. También en todos los casos se confirmó la existencia de una mu-

tación del proto-oncogen *RET* considerada como diagnóstica de padecer un MEN 2A. En nuestra experiencia, en términos de sensibilidad, la prueba de estimulación de la calcitonina con pentagastrina es asimilable al diagnóstico basado en el *RET*, aunque en algunos casos su resultado está cercano a los criterios de normalidad de la prueba. El resultado del *RET* debe considerarse cualitativamente, mientras que el resultado del test de CT/PG es cuantitativo y los valores de referencia son variables de acuerdo con el método y la experiencia de los diferentes laboratorios; ello hace que se encuentre abierto a interpretaciones, y por tanto, puede resultar equivoco en algunos casos³². Sin embargo, en 3 casos el test de CT/PG resultó positivo y el análisis del *RET* se consideró negativo, sin que hasta el momento se hallan presentado signos de enfermedad en estos 3 sujetos no operados. La especificidad del test de CT/PG comparada con el *RET* es, por tanto, menor.

Gracias a la extensión de los programas de despistaje, se conoce la posibilidad de aparición de mutaciones de novo del proto-oncogen *RET* en pacientes con un CMT aparentemente de tipo esporádico (sin otros trastornos clínicos asociados y en ausencia de familiares afectados), que podrían transmitir la enfermedad^{32,33}. En estos casos, el despistaje familiar se podría retrasar hasta la aparición de otras manifestaciones clínicas (en el

caso de los MEN 2A, más tardías) o la aparición de casos en la descendencia (MEN y CMTF). Por ello es recomendable el estudio del *RET* en todos los casos de CMT, con el objeto de descartar la aparición de nuevas familias con CMT hereditarios.

El objetivo final de un programa de despistaje en familias en situación de riesgo de padecer un CMT es la detección del tumor de la forma más precoz posible. Antes de la aparición de los métodos de detección de la calcitonina por RIA, el pronóstico del CMT en los casos hereditarios era ligeramente más favorable que el de los casos esporádicos^{19,20}. La disponibilidad de la calcitonina para el despistaje elevó la supervivencia del CMT de tipo hereditario a niveles comparables a la de los carcinomas diferenciados tiroideos (papilar y folicular), de excelente pronóstico¹⁹. En nuestra serie, en todos los casos detectados mediante el despistaje se normalizaron las cifras de calcitonina postoperatorias (no así en 2 de los casos índices), lo que consideramos como un dato sugestivo de erradicación completa del tumor.

La posibilidad de detección en fases pre-neoplásicas mediante el *RET* supone un paso adelante, y puede permitir un tratamiento más temprano, verdaderamente preventivo. Aunque hasta hace pocos años se recomendaba la intervención por encima de los 10 años por el riesgo de complicaciones quirúrgicas (parálisis recurrential y hipoparatiroidismo), en la actualidad existe un con-

senso generalizado por el que se recomienda la cirugía hacia los 5-6 años en los niños *RET*-positivos^{13,29,34}. Este cambio de actitud se debe a la necesidad de tratar los casos lo más precozmente posible con el objeto de evitar la aparición de metástasis ganglionares que disminuye las posibilidades de curación^{12,35,36}, y al escaso riesgo adicional que supone la cirugía a estas edades^{23,37}. Hasta el momento, no existen estudios publicados que comparen el pronóstico y tasa de complicaciones entre niños mayores y menores de esta edad.

Como método de screening, el estudio del *RET* tiene un carácter definitivo, de forma que si un individuo en situación de riesgo tiene un *RET* sin mutaciones patológicas, no es necesaria la repetición de las pruebas bioquímicas (CT y CT/PG) cada 6 meses hasta los 30-35 años, hecho que puede tener un considerable impacto psíquico en los sujetos de riesgo, sometidos a la incertidumbre de padecer una enfermedad (además de razones de índole económicas)^{5,28}.

Otro aspecto de interés es de tipo médico-legal. Hasta el descubrimiento del proto-oncogén *RET* existía la posibilidad del consejo genético pre-concepcional, pero no se podía excluir la posibilidad de padecer la enfermedad con un razonable margen de seguridad hasta la edad adulta. En el momento actual se pueden determinar de forma prenatal las mutaciones en el *RET*, con lo que el consejo puede ser realmente eficaz^{38,39}.

REFERENCIAS

- 1.- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 83: 2638-2648.
- 2.- Carreño M, Suárez C, Llorente JL, Martínez JA, Álvarez MJ, Burón G. Cáncer de tiroides. Aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 48: 647-652.
- 3.- Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) thyroid carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152-161.
- 4.- Chi DD, Tushima K, Donis-Keller H, Wells SA Jr. Predictive testing for multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A) based on the detection of mutations in the *RET* protooncogene. *Surgery* 1994; 116: 124-133.
- 5.- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, 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: 1575-1579.
- 6.- Mathew CGP, Chin KS, Easton DF, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 1987; 328: 527-528.
- 7.- Simpson NE, Kidd KK, Goodfellow PJ, et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. *Nature* 1987; 328: 528-530.
- 8.- Mulligan L, Kwok JBJ, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458-460.
- 9.- Santoro M, Carlomagno F, Romano A, et al. Germ-line mutations of MEN 2A and MEN 2B activate *RET* as a dominant transforming gene by different molecular mechanisms. *Science* 1995; 267: 381-383.
- 10.- Landsvater RM, de Wit MJ, Zevaland RA, et al. Somatic mutations of the *RET* proto-oncogene are not required for tumor development in multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2) gene carriers. *Cancer Res* 1996; 56: 4853-4855.
- 11.- Melvin KEW, Miller HH, Tashjian AH Jr. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. *N Engl J Med* 1971; 285: 1115-1120.
- 12.- Wells SA Jr, Baylin SB, Gann DS, et al. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg* 1978; 188: 377-383.
- 13.- Lips CJM, Landsvater RM, Höpener JWM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994; 331: 828-835.
- 14.- Oriola J, Hernández C, Simo R, et al. Genetic analysis of seven Mediterranean families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 207-212.
- 15.- Biarnés J, Miranda M, Corral J, et al. Alteraciones moleculares del protooncogén *RET* en familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 321-325.
- 16.- Matias-Guiu X. *RET* protooncogene analysis in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type II. *Adv Anat Pathol* 1998; 5: 196-201.

- 17.- Pomares-Gómez FJ, Bernabé MJ, Matias-Guiu X, et al. Análisis genético de las mutaciones de RET en las familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 de la Comunidad de Murcia. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 646-650.
- 18.- Gavilán I, Astorga R, Sasián S, et al. Carcinoma medular de tiroides. Factores pronósticos. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 92-98.
- 19.- Bergholm U, Bergström R, Ek-bom A. Long term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1997; 79: 132-138.
- 20.- Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 265-273.
- 21.- Bergholm U, Adami H-O, Bergström R, et al. Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. A nationwide study of 249 patients in Sweden from 1959 through 1981. *Cancer* 1989; 63: 1196-1204.
- 22.- Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, et al. Medullary thyroid carcinoma. The need for early diagnosis and total thyroidectomy. *Arch Surg* 1989; 124: 1206-1210.
- 23.- Pacini F, Romei C, Miccoli P, et al. Early treatment of hereditary medullary thyroid carcinoma after attribution of multiple endocrine neoplasia type 2 gene carrier status by screening for ret mutations. *Surgery* 1995; 118: 1031-1035.
- 24.- Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al and The French Medullary Study Group. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 338-341.
- 25.- Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid. *Cancer* 1996; 77: 750-756.
- 26.- International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours, 5th edition. Wiley-Liss. New York, 1997.
- 27.- Cushman PJ. Familial endocrine tumors: report of two unrelated kindreds affected with pheochromocytomas, one also with multiple thyroid carcinomas. *Am J Med* 1962; 32: 352-360.
- 28.- Wohlk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordóñez NG, Gagel RF. Application of genetic screening information to management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 1-25.
- 29.- Evans DB, Fleming JB, Lee JE, Cote G, Gagel RF. The surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 50-63.
- 30.- Van Heyningen V. Genetics. One gene-four syndromes. *Nature* 1994; 367: 319-320.
- 31.- Decker RA, Peacock ML, Borst MJ, Sweet JD, Thompson NW. Progress in genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2A: is calcitonin testing obsolete? *Surgery* 1995; 118: 257-264.
- 32.- 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: 1570-1576.
- 33.- Ponder BAJ, Coffey R, Gagel RF, et al. Screening for disease. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1988; 1: 397-400.
- 34.- Iler MA, King DR, Ginn-Pease ME, O'Dorisio TM, Sotos JF. Multiple endocrine neoplasia type 2A: a 25-year review. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 92-97.
- 35.- Gharib H, McConahey WM, Tiegs RD, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 934-940.
- 36.- Gimm O, Dralle H. Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? *Surgery* 1997; 122: 1124-1131.
- 37.- Telander RL, Zimmerman D, Sizemore GW, Van Heerden JA, Grant CS. Medullary carcinoma in children. Results on early detection and surgery. *Arch Surg* 1989; 124: 841-843.
- 38.- Mathew GCP, Easton DF, Nakamura Y, Ponder BAJ, and the MEN 2A International Collaborative Group. Presymptomatic screening for multiple endocrine neoplasia type 2A with linked DNA markers. *Lancet* 1991; 337: 7-11.
- 39.- National groups for the study of MEN 2 syndromes. Genetic markers in multiple endocrine neoplasia type 2 (editorial). *Lancet* 1988; 1: 396.