

Carcinoma medular de tiroides: consenso sobre diagnóstico, manejo y tratamiento.

Medullary thyroid carcinoma: consensus on diagnostic, management and treatment.

Morales Martín G¹, Rodríguez Padilla A¹, Escobesa Suárez I²

¹Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Infanta Elena. Huelva.

²Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

RESUMEN

El carcinoma medular de tiroides es la tercera patología maligna tiroidea más frecuente. Tiene su origen en las células parafoliculares productoras de calcitonina y presenta una elevada prevalencia de enfermedad avanzada al diagnóstico. Puede presentarse de forma esporádica o familiar, con un 75% y 25% respectivamente: el screening genético del oncogen RET permite distinguir las dos formas.

La calcitonina es el marcador sérico específico y es el factor pronóstico más importante en la supervivencia y progresión de la enfermedad.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con carcinoma medular presentan metástasis al diagnóstico. La identificación temprana de los portadores del oncogen RET y la tiroidectomía precoz es el tratamiento definitivo. La evaluación de los casos debe llevarse a cabo

por un equipo multidisciplinar, siendo necesario la individualización de los fármacos y seguimiento de cada paciente.

Palabras clave: carcinoma medular tiroides, calcitonina, síndrome MEN 2, RET.

ABSTRACT

Medullary thyroid cancer is the third most common thyroid malignancy. It originates from the parafollicular or calcitonin-producing C cells and it presents a high prevalence of advanced cases at diagnosis. Can be presented as sporadic or familial, in 75% and 25% of cases, respectively: genetic screening of RET oncogene can distinguish the two forms.

Calcitonin is the specific serum marker and it is one of the most important prognostic factors both for survival and progression of the disease.

Approximately 30% of MTC patients arrive at first observation when already metastatic.

CORRESPONDENCIA

Ángela Rodríguez Padilla
Hospital Infanta Elena
28010 Huelva
angela.rodriguez.padilla@gmail.com

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Morales Martín G, Rodríguez Padilla AR, Escobesa Suárez I. Carcinoma medular de tiroides: consenso sobre diagnóstico, manejo y tratamiento. Cir Andal. 2020;31(3):236-41. DOI: 10.37351/2020313.4

The early identification of gene carriers allows their early thyroidectomy and their definitive cure. An accurate evaluation of the case must be performed by a multidisciplinary team to choose the drug and to follow-up the patient.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, calcitonin, MEN 2 syndrome, RET.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es la tercera patología maligna tiroidea más frecuente. Descrito por Hazard en 1959, deriva de las células parafoliculares del tiroides productoras de calcitonina.

Su prevalencia exacta se desconoce, aunque se estima entre 3-5% de todos los cánceres tiroideos, presentándose entre 0,4-1,4% de los pacientes con nódulos tiroideos¹⁻². El pico de incidencia se sitúa entre la cuarta y la quinta década de la vida sin objetivar diferencias entre sexos. Su forma de presentación puede ser esporádica (75%) o familiar (25%), formando parte de los síndromes hereditarios de neoplasias endocrinas múltiples MEN 2³.

El pronóstico es desfavorable, con una alta prevalencia de enfermedad avanzada al diagnóstico, siendo la supervivencia a los diez años entorno al 50%. Tanto la curación como la supervivencia dependen de un diagnóstico temprano y un tratamiento quirúrgico precoz³.

PRESENTACIÓN CLÍNICA CMT ESPORÁDICO

En el 80% de los casos se manifiesta como un nódulo único y duro de localización superior (donde existen mayor número de células C) sin ningún otro síntoma específico. De ellos hasta un 70% presentan metástasis cervicales, un 15% síntomas por compresión o invasión del tracto aerodigestivo superior⁴. Hasta un 10% presenta metástasis a distancia, por orden de frecuencia en hígado, pulmón y hueso⁵.

En ocasiones puede asociarse a eritema facial y diarrea acuosa secundaria a un aumento de prostaglandinas, calcitonina, serotonina y péptido intestinal vasoactivo; siendo esta forma de presentación característica de la enfermedad metastásica⁴.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del CMT se realiza frecuentemente tras estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica o mediante PAAF de un nódulo ecográficamente sospechoso (Figura 1), con una sensibilidad en torno al 50-80%, acompañados de la determinación de calcitonina sérica³⁻⁴. Cifras elevadas de calcitonina sérica, especialmente por encima de 100 pg/ml son diagnósticas. La determinación rutinaria de calcitonina como complemento del ultrasonido y la PAAF es controvertido por la alta tasa de falsos positivos y su dificultad para confirmarlos mediante estimulación con pentagastrina⁶.

Como tumores neuroendocrinos pueden elevar cromogranina sérica, somatostatina, péptido liberador de gastrina, péptido intestinal vasoactivo y enolasa neuronal, aunque ninguna de ellas es útil en el diagnóstico². La elevación de marcadores tumorales como

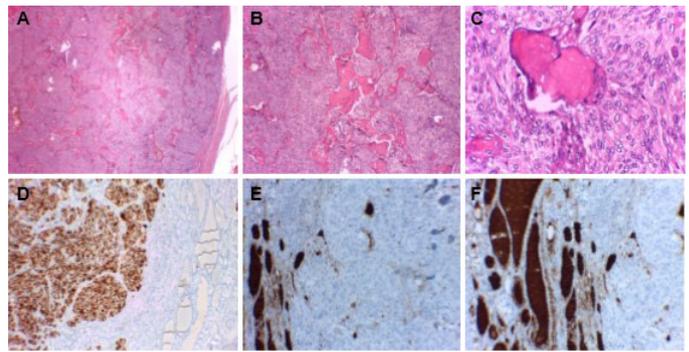


Figura 1

Patología del Carcinoma Medular de Tiroides (CMT). A, B. Tumor mal delimitado e infiltrante, compuesto por nidos sólidos de células no relacionadas dentro de un estroma fibroso que puede contener sustancia amiloide. C. El anillo amiloide puede reconocerse por su intensa tinción con hematoxilina. D. Inmunohistoquímica CMT: Tiroglobulina negativa en el tumor y positiva en el tejido tiroideo. E, F. Inmunohistoquímica CMT: Calcitonina positiva en el tumor y negativa en el tejido tiroideo.

el antígeno carcinoembrionario (CEA), característico de enfermedad avanzada⁴ y el Ca 19,9, relacionado con un subconjunto de CMT con peor pronóstico y disminución de la supervivencia a corto plazo².

El estudio se completa mediante pruebas de imagen como la resonancia nuclear magnética (RNM) y la tomografía computarizada (Figura 2). Éstas permiten conocer la extensión de la enfermedad y la afectación ganglionar y de órganos vecinos, planificando así la cirugía en los casos con indicación quirúrgica⁴.

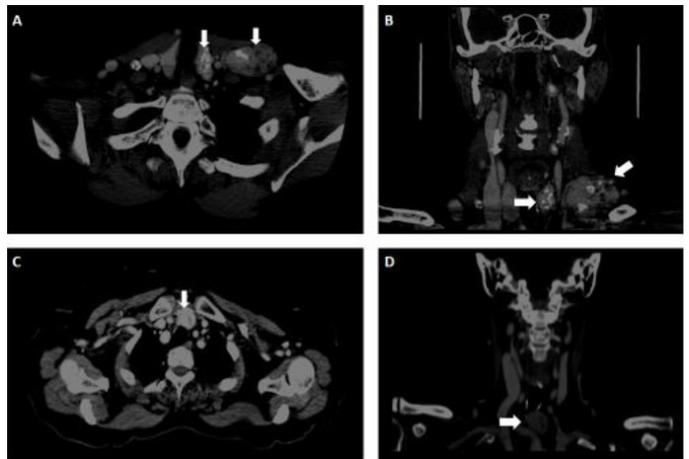


Figura 2

Tomografía axial computerizada cervical de CMT: A y B. Calcificaciones en nódulos tiroideos izquierdos y adenopatías calcificadas metastásicas y masa tumoral supraclavicular homolateral (flechas), corte axial y coronal respectivamente. C y D. Recidiva tumoral pretraqueal (flecha) corte axial y coronal respectivamente.

El análisis genético debe realizarse en todos los pacientes con diagnóstico establecido de CMT para diferenciar la forma esporádica de la familiar y planificar estrategias diagnósticas y terapéuticas⁷.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la tiroidectomía total asociada a linfadenectomía, ya que la enfermedad suele ser bilateral y

multicéntrica entre 6-15% y presenta metástasis ganglionar del compartimento central y homolateral entre 50-75%, elevándose a 100% en casos de CMT palpable^{2,4}. Existen estudios que sugieren el uso de calcitonina preoperatoria para determinar la extensión de la linfadenectomía. Valores superiores a 20 pg/ml parecen estar asociados a la presencia de ganglios linfáticos en región cervical central y lateral ipsilateral, superiores a 50 pg/ml central contralateral, superiores a 200 pg/ml lateral contralateral y valores superiores a 500 pg/ml en mediastino superior². Por lo que cifras inferiores a 20 pg/ml supondrían bajo riesgo de afectación ganglionar y la linfadenectomía estaría asociada a una alta morbilidad, fundamentalmente hipoparatiroidismo permanente. Por otro lado se ha demostrado que valores altos de calcitonina están relacionados con la afectación metastásica, por lo que la linfadenectomía profiláctica no cambiaría el curso de la enfermedad y sólo debería extenderse a los compartimentos con afectación ganglionar demostrada mediante ecografía o mediante confirmación histológica intraoperatoria⁴. Las recomendaciones de la American Thyroid Association (ATA) se recogen en la **Figura 3**.

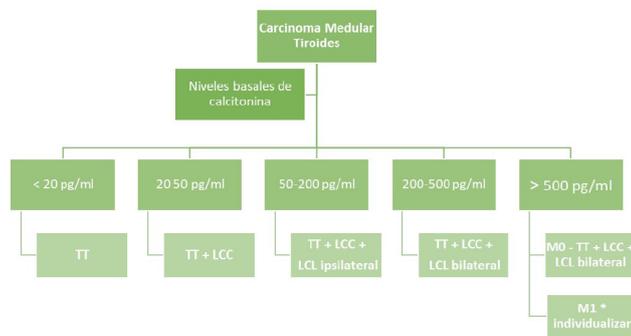


Figura 3

Recomendaciones de la American Thyroid Association (ATA) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) para el manejo quirúrgico del Carcinoma Medular de Tiroides (CMT). Nivel de evidencia IV, B. TT: tiroidectomía total. LCC: linfadenectomía del compartimento cervical central (nivel VI). LCL: linfadenectomía del compartimento cervical lateral (niveles II-V). M: metástasis diagnosticadas mediante técnicas de imagen. M1*: individualizar cirugía cervical en función de la progresión de la enfermedad y sintomatología del paciente.

La radioterapia cervical tiene un papel limitado en pacientes en los que no se puede realizar una resección completa y aquellos que mantienen altos niveles de calcitonina tras la cirugía, aunque ésta no ha demostrado aumento de la supervivencia^{2,8}.

En pacientes con afectación sistémica se recomienda el manejo por un equipo multidisciplinar. En casos de progresión radiológica en los últimos 12-14 meses o enfermedad sintomática (metástasis cerebrales, pulmonares, síntomas relacionados con la secreción hormonal o fracturas patológicas) se debe iniciar tratamiento sistémico⁸ con inhibidores de tirosin quinasa como vandetanib y cabozantinib.

Vandetanib 150-300 mg/día ha demostrado aumento de supervivencia libre de progresión, mayor tasa de respuesta y control de la enfermedad respecto a placebo. Los efectos adversos son leves: erupción cutánea, fotosensibilidad, diarrea, cefalea, hipocalcemia, aumento de transaminasas, disfunción tiroidea y alargamiento intervalo QT. Está contraindicado en pacientes que presenten alargamiento intervalo QT previo⁸.

Cabozantinib 140 mg/día ha demostrado un aumento de la supervivencia libre de progresión frente a placebo, con respuesta radiológica a los tres meses. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, eritrodistesia palmo-plantar, pérdida de peso, anorexia, fatiga, hipertensión e hipocalcemia⁸.

En cuanto a la clínica acompañante, la diarrea puede ser tratada mediante análogos de loperamida o somatostatina; el síndrome de Cushing inducido por CMT suele tener mal pronóstico y debe ser tratado de forma multimodal, enfocado a controlar la hipersecreción de cortisol, incluyendo la adrenalectomía bilateral si fuera preciso⁸.

En metástasis óseas se añade al tratamiento los bifosfonatos. En lesiones hepáticas se puede optar por quimioembolización transarterial, con una respuesta parcial en aproximadamente un 40% de los pacientes.

SEGUIMIENTO, RECIDIVA Y REINTERVENCIÓN

El seguimiento tras cirugía del CMT se realiza mediante determinación de calcitonina y CEA a los tres, seis y doce meses tras la cirugía y posteriormente anuales^{2,9}. Los tiempos de duplicación de los niveles de calcitonina y CEA en suero son buenos predictores de supervivencia y progresión de la enfermedad⁴. La remisión clínica, curación bioquímica o normalización de los valores de calcitonina está en relación con la afectación ganglionar, y puede tardar hasta dos meses en normalizarse, persistiendo elevada hasta en un 30% de los pacientes con adenopatías metastásicas, por lo que el seguimiento debe completarse con estudios de imagen mediante ecografía cervical y/o TAC anual². Niveles de calcitonina postoperatorios superiores a 5.000 pg/ml indican en un 50% de los casos enfermedad metastásica a distancia, llegando al 100% en niveles superiores a 20.000 pg/ml^{2,9}. Para la detección de metástasis las técnicas de imagen más sensibles son ultrasonidos en cervicales, TC en tórax, abdomen y pelvis, RNM en hígado y cerebro, y RNM y gammagrafía ósea para esqueleto². La tomografía por emisión de positrones (PET) puede aportar información de forma puntual, pero no se aconseja de rutina.

Se considera recidiva el aumento de los valores de calcitonina tras la disminución o normalización postoperatoria. Diferenciaremos entre enfermedad persistente, cuando este aumento aparece inicialmente tras el tratamiento quirúrgico, y enfermedad recurrente cuando el aumento se manifiesta pasados los seis meses de la cirugía. Las tasas de recidiva del CMT varían entre el 30% y 80% dependiendo del estadio tumoral y la cirugía realizada inicialmente^{2,4,9}. Está indicado la reintervención en pacientes con persistencia o recidiva local/regional o mediastínica sólo cuando exista confirmación mediante prueba de imagen, ya que permite un aumento de la supervivencia, facilita el control de la enfermedad local y aumenta la curación^{2,9}. En estos casos la prueba de imagen de elección es la TC, que proporciona mayor detalle morfológico y permite planificar la reintervención. El tratamiento quirúrgico de las lesiones metastásicas no está indicado, salvo que comprometan estructuras vitales que amenacen la vida del paciente. En pacientes con estadio IV asociado a clínica compresiva, puede estar indicada la cirugía paliativa⁹. En pacientes con progresión de la enfermedad y lesiones metastásicas múltiples y localizadas en diferentes órganos debemos considerar la terapia sistémica con vandetanib o cabozantinib^{8,9}.

PRONÓSTICO

El CMT representa 3% de los cánceres de tiroides y el 13,4% de las muertes relacionadas con el tiroides. Su agresividad es intermedia entre los carcinomas diferenciados de tiroides y el anaplásico. El pronóstico depende principalmente del tamaño del tumor y de la presencia o no de metástasis ganglionares al diagnóstico, por lo que la supervivencia a largo plazo dependerá del estadio, con una tasa de supervivencia a los diez años del 93-100% en estadios I-II, 70% en la enfermedad localmente avanzada (estadio III) y alrededor del 10-20% en estadios IV o recaída (mediana de supervivencia global 2-3 años)^{8,9}.

Son factores de buen pronóstico: mujer, joven, bajos niveles de calcitonina y CEA al diagnóstico, cociente procalcitonina/péptido relacionado con la calcitonina elevado, presencia de amiloide, CMT familiar y MEN 2A, tumores pequeños con núcleo diploide, ausencia de invasión vascular, resección completa con ausencia de 8-9 afectación ganglionar ni metástasis a distancia^{4,8}.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN)^{4,7,10-11}

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) son síndromes hereditarios autosómicos (dominante con muy alta penetrancia), raros (1 cada 30.000 en población general), teniendo implicados trastornos del proto-oncogén RET en el cromosoma 10, caracterizados por la concurrencia en el mismo individuo o en individuos relacionados de la misma familia, de múltiples tumores endocrinos generalmente secretores hormonas detectables, que dan lugar a distintos síndromes clínicos en todos los órganos donde se expresa el protooncogén RET.

La MEN2 la podemos clasificar en dos síndromes distintos: (MEN2A) y (MEN2B). Dentro de MEN2A, hay cuatro variantes: clásico, con liquen cutáneo, con enfermedad de Hirschsprung y cáncer de tiroides medular familiar. Debido a su prevalencia y la complejidad de su cuadro clínico no es fácil tratar con pacientes MEN. Vale la pena mencionar que la mayoría de las recomendaciones de las guías clínicas para su manejo en estas pautas son débiles y no se basan en un alto nivel de evidencia, todas las demás recomendaciones necesitan más estudios para establecerse como fiables en el manejo de los pacientes.

Clínica

Los síndromes MEN tienen dos características esenciales: la aparición concomitante de tumores endocrinos y la secreción hormonal, ambos desempeñan un papel importante en el cuadro clínico, así como en el diagnóstico y seguimiento (**Tabla 1**).

La clínica está determinada por la glándula involucrada y la hormona secretada. La manifestación principal en MEN2 es el carcinoma medular de tiroides (CMT), ya sea aislado o asociado con otros tumores endocrinos y / o características típicas.

MEN2A

Hay cuatro variantes:

- Clásico

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las neoplasias endocrinas múltiples.

Clínica	MEN2A	MEN2B	CMT FAMILAR
Gen	RET 100%	RET 100%	RET 100%
Hiperparatiroidismo	20-30	-	-
Feocromocitoma	50%	50%	-
CMT	100%	100%	100%
Hábito marfanoide	-	75%	-
Neuromas mucosos	-	100%	-
Liquen cutáneo amiloidotico	>36%	-	-

- Asociado a liquen amiloidotico (CLA)
- Asociado enfermedad de Hirschsprung (HD)
- CMT familiar (FMTC)

Se caracteriza por CMT asociado a feocromocitoma e hiperparatiroidismo; el debut inicial suele ser antes de los 30 años, aunque está influenciado por la ubicación de la mutación. Los pacientes generalmente presentan una masa en el cuello, los síntomas derivados de la producción excesiva de hormonas (diarrea) son menos frecuentes. Muchos pacientes ya tienen metástasis en los ganglios linfáticos cervicales al momento del diagnóstico. El Feocromocitoma es la primera manifestación de MEN2A en el 10% de los casos, los relacionados con MEN2A tienen más probabilidades de ser bilaterales en comparación con los esporádicos. El Hiperparatiroidismo suele ser leve y se manifiesta simultáneamente o después de MTC. La enfermedad de Hirschsprung ocurre en el 7% de los pacientes con MEN2A.

MEN2B

Se caracteriza por el desarrollo temprano de un CMT agresivo asociado con feocromocitoma y características típicas (neuromas de la mucosa, apariencia facial típica, hábito marfanoide, anomalías oculares y manifestaciones musculoesqueléticas).

Por lo general, la enfermedad paratiroidea está ausente en pacientes con MEN2B. Algunos pacientes tienen ganglioneuromatosis difusa del tracto gastrointestinal, lo que conduce a síntomas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento). El CMT es más agresivo en MEN2B y conduce a enfermedad metastásica a una edad temprana. El cuadro clínico y el comportamiento del feocromocitoma relacionado con MEN2B es similar al del Feocromocitoma relacionado con MEN2A. El CMT familiar es la ocurrencia de muchos casos de CMT dentro de la misma familia sin evidencia de feocromocitomas o hiperparatiroidismo. En general, se admite que el CMT familiar es una variante de MEN2A con baja penetración de feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El CMT es menos agresivo en el CMT familiar en comparación con otros subtipos del síndrome MEN2. En algunos

casos, se informaron individuos mayores con mutación RET, pero sin ninguna expresión de enfermedad biológica o clínica.

Diagnóstico

En el diagnóstico de MEN2 nos basamos en la presencia de una serie de características clínicas clásicas, antecedentes familiares y pruebas genéticas.

Debemos sospechar neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) en cualquier paciente con cáncer medular de tiroides (MTC) o feocromocitoma, particularmente cuando los tumores ocurren a una edad temprana (<35 años), son multicéntricos, o cuando más de un miembro de la familia se encuentra afectado.

Si encontramos un paciente con una o dos de las características clínicas clásicas, la identificación de una mutación RET de la línea germinal o la identificación de las características clínicas de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) en otros familiares de primer grado se requiere para hacer el diagnóstico de MEN2.

MEN2A

En ausencia de un patrón de herencia familiar autosómico dominante o mutación RET, se requieren al menos dos de las características clínicas clásicas de MEN2A (MTC, feocromocitoma, hiperparatiroidismo primario) para hacer un diagnóstico clínico.

MEN2B

En ausencia de un patrón de herencia familiar autosómico dominante o mutación RET, la mayoría de las características clínicas clásicas de MEN2B (CMT, feocromocitoma, neuromas de la mucosa, hábito marfanoide, ganglioneuromas intestinales, nervios corneales mielinizados) son necesarias para hacer un diagnóstico clínico.

Aunque un paciente con las características clínicas clásicas de MEN2 y características clínicas similares en uno o más parientes de primer grado no necesitaría el análisis de mutación RET para el diagnóstico, se recomienda realizar pruebas genéticas (cuando estén disponibles) en todos los pacientes con MEN2 clínica para identificar el mutación RET específica y facilitar el cribado familiar, aunque haya casos de familias con características clínicas de MEN2A en ausencia de una mutación RET identificable.

Pruebas genéticas

MEN2A

Todos los exones deben secuenciarse, comenzando con los codones mutados más comúnmente en los exones 10 y 11 y luego, si es negativo, pasando secuencialmente a los exones 8, 13, 14, 15 y 16. Si no se encuentra mutación en la línea germinal, solo queda un pequeño riesgo de CMT hereditario. En este caso, la secuenciación de toda la región de codificación RET es una opción para identificar una mutación RET.

MEN2B

La prueba inicial debe ser para la mutación del codón RET M918T en el exón 16 y, si es negativa, identificar la mutación A883F en el

exón 15. Si no se identifican mutaciones, se debe secuenciar toda la región de codificación RET.

Una vez que se identifica una mutación RET de la línea germinal en un caso índice, el análisis de la mutación RET también debe realizarse en miembros de la familia de primer y segundo grado.

En ocasiones, los pacientes ancianos con CMT, antecedentes familiares negativos y sin características clínicas de MEN2 pueden albergar una mutación críptica RET en la línea germinal. La evaluación de pacientes con CMT aparentemente esporádico debe incluir pruebas genéticas para detectar mutaciones RET en la línea germinal.

Si objetivamos en las pruebas de imagen un feocromocitoma, se debe extirpar antes de la tiroidectomía. Si las pruebas iniciales diagnósticas para tumores coexistentes son negativas es importante evaluar al paciente feocromocitoma (MEN2A y 2B) e hiperparatiroidismo (MEN2A) anualmente.

Detección de tumores asociados: Cáncer medular de tiroides:

Los niños con ciertas mutaciones RET pueden desarrollar CMT a una edad temprana. El objetivo en pacientes con mutaciones conocidas de RET (pero sin enfermedad clínicamente aparente) es realizar una tiroidectomía profiláctica antes de que se desarrolle el CMT o cuando todavía está confinada a la glándula tiroides.

Los niños con la mutación de mayor riesgo (codón 918) deben someterse a tiroidectomía dentro del primer año de vida y, por lo tanto, no requieren seguimiento. Para los niños con mutaciones de alto riesgo (codones 634, 883), comenzamos el seguimiento a los tres años, y para los niños con mutaciones de riesgo moderado, comenzamos a los cinco años. El seguimiento se realiza con un examen físico anual, ecografía cervical y medición de calcitonina sérica. La detección de un nivel de calcitonina en suero (basal o estimulado) por encima del límite superior de lo normal es una indicación para la cirugía.

En todos los pacientes diagnosticados con CMT relacionado con MEN2, medimos metanefrinas fraccionadas en plasma (como la prueba inicial de feocromocitoma en pacientes con MEN2A o 2B) y calcio sérico (para descartar hiperparatiroidismo que requiera intervención quirúrgica concomitante en pacientes con MEN2A).

Para los pacientes con MEN2 que presenten como primera manifestación el feocromocitoma en lugar de CMT, medimos la calcitonina sérica y obtenemos una ecografía del cuello para evaluar su presencia de MTC.

Variante familiar de cáncer de tiroides medular (FCMT):

La variante familiar de MEN2A se caracteriza por la presencia de una mutación de la línea germinal RET en familias con CMT, o un individuo con CMT, que no desarrollan feocromocitoma o hiperparatiroidismo primario. Distinguir la variante FCMT del MEN2A clásico puede ser difícil en familias pequeñas y, por lo tanto, se deben usar criterios rigurosos para el FCMT para no perderse un feocromocitoma oculto.

Debería haber:

- Más de 10 portadores de la mutación en la familia.

- Múltiples portadores o miembros afectados mayores de 50 años.
- Una historia médica compatible, particularmente en los miembros mayores de la familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid—a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959. <https://doi.org/10.1210/jcem-19-1-152>.
2. Viola D, Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer *Endocrinol Metab Clin N Am* 48 (2019); 285–301. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.11.006>
3. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S, Cooper D. Screening for differentiated thyroid cancer in selected populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 81–88. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30324](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30324)
4. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:567 <https://doi.org/10.1089/thy.2014.033>
5. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:549–556.
6. Costante G, Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist* 2011. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0344>.
7. Romei C, Cosci B, Renzini G, et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74(2). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03900.x>.
8. Grande E, Santamaría S, Capdevila J, et al. Consensus on management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Clin Transl Oncol* (2016) 18:769–775 <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1465-x>
9. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1856–1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
10. Al-Salameh A, et al. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med.* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.03.005>.
11. Siqueira DR, Ceolin L, Ferreira CV, et al. Role of RET genetic variants in MEN2-associated pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):821–828. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0084>