



Resultado de diagnóstico precoz y cirugía profiláctica en carcinoma medular hereditario del tiroides

Outcome of early diagnosis and prophylactic surgery in hereditary medullary thyroid carcinoma

José Miguel Domínguez R-T^{a,✉}

^a Profesor Asistente, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Declaración de intereses

No tengo conflictos de intereses.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 28 04 2018.

Aceptado: 08 06 2018.

Palabras clave:

Neoplasias tiroideas, neoplasia endocrina múltiple tipo 2a, neoplasia endocrina múltiple tipo 2b, procedimientos quirúrgicos profilácticos.

Key words:

Thyroid neoplasms, multiple endocrine neoplasia Type 2a, multiple Endocrine neoplasia type 2b, prophylactic surgical procedures.

RESUMEN

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor originado en las células parafoliculares tiroideas. En el 25% de los casos, los CMT son hereditarios y ocurren en el contexto de las neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (NEM2) A y B. Las NEM2 derivan de mutaciones en el protooncogen RET, para el que se han descrito más de 100 mutaciones. Existe una alta correlación genotipo-fenotipo, que permite determinar la frecuencia y tiempo de aparición de las distintas manifestaciones clínicas de NEM2 (CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario, principalmente). La combinación del conocimiento genético con elementos clínicos, como la concentración de calcitonina sérica, ha permitido desarrollar recomendaciones respecto al momento de la tiroidectomía profiláctica. El objetivo de la tiroidectomía profiláctica es evitar la aparición de CMT o permitir su tratamiento cuando está confinado a la tiroides, reduciendo así la morbimortalidad asociada a esta neoplasia. En esta revisión se detallan las características del CMT en las NEM2A y NEM2B, se presenta la información que ha permitido desarrollar los programas de diagnóstico precoz de CMT y tiroidectomía profiláctica y se describen los estudios que han evaluado la efectividad de esta intervención.

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinoma (MTC) originates in the parafollicular neuroendocrine cells of the thyroid. In 25% of cases, MTC is a component of the type 2 multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes, MEN2A and MEN2B. MEN2 originates from mutations in the RET protooncogene, for which more than 100 mutations have been described. There is a high genotype-phenotype correlation, which allows to determine the frequency and time of occurrence of the different clinical manifestations of MEN2 (mainly MTC, pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism). The combination of genetic knowledge and clinical elements, such as the concentration of serum calcitonin, has allowed the development of recommendations regarding the timing of prophylactic thyroidectomy. The objective of prophylactic thyroidectomy is to remove the thyroid before MTC develops, or while it is confined to the gland, thus avoiding the morbidity and mortality associated with this neoplasm. This review describes the characteristics of hereditary MTC, presents the knowledge considered to develop the recommendations for prophylactic thyroidectomy, and summarizes the studies that have evaluated the effectiveness of this intervention.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: jdomingu@uc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.001>

0716-8640/ © 2018 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino originado en las células parafoliculares, o células C, ubicadas en la glándula tiroides, y corresponde a cerca de 2% del total de cánceres de tiroides¹. Las células C se originan en la cresta neural, por lo que el CMT tiene características clínicas e histológicas distintas al cáncer diferenciado de tiroides.

La mayoría de los CMT corresponde a tumores esporádicos. Sin embargo, aproximadamente 25% de los CMT son hereditarios y son parte de las neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (NEM2)^{2,3}. Incluso, entre los casos de CMT aparentemente esporádicos, 7% corresponde a NEM2, por lo que debe realizarse estudio genético para NEM2 en todos los pacientes con CMT^{2,3}. En los casos que el estudio genético resulte positivo, debe estudiarse la presencia de la misma mutación en todos los familiares de primer grado del paciente¹.

Las NEMs2 corresponden a un síndrome de herencia autosómica dominante, producido por mutaciones germinales en el protooncogen RET (*Rearranged during Transfection*)³. El gen RET se ubica en el cromosoma 10q11.21 y codifica para un receptor transmembrana de la familia tirosina quinasa. Desde el punto de vista clínico, las NEM2 se clasifican en NEM2A (OMIM 171400), que corresponde al 95% de los casos, y NEM 2B (OMIM 162300), que involucra al 5% restante^{3,4}. En ambos casos prácticamente todos los pacientes tienen CMT. Las NEM2A se subdividen a su vez en 4 variantes:

- Clásica: (presencia uniforme de CMT, hiperparatiroidismo primario (10-20%) y feocromocitoma (40-50%))
- NEM2A con amiloidosis cutánea liquenificada
- NEM2A con enfermedad de Hirshprung
- CMT familiar aislado (presencia exclusiva de CMT sin otras manifestaciones clínicas)^{2,4}.

La NEM2B es una enfermedad muy poco prevalente (0.9-1.65/1000000 habitantes) y tiene una incidencia muy baja 1.4-2.6/1000000 de nacidos vivos al año, por lo que la información que se conoce de esta enfermedad es muy poca⁵. Hasta

la fecha, la serie más grande de pacientes con NEM2B incluye 44 pacientes⁶. Desde el punto de vista clínico, la NEM2B se manifiesta por CMT (prácticamente 100%), feocromocitoma (30-50%) neuromas mucosos (prácticamente 100%), gangli-neuromatosis intestinal, hábito marfanoide y otras manifestaciones esqueléticas⁴.

La serie nacional más importante de CMT hereditario fue publicada en 2012 e incluye 63 pacientes con NEM2: 60 correspondían a NEM2A y 3 a NEM2B; 56 (89%) pacientes tenían CMT y 7 (11%) hiperplasia de células C, que en este escenario corresponde a una lesión pre neoplásica de CMT⁷. Se encontró feocromocitoma en 17 (27%) pacientes e hiperparatiroidismo primario en 2 (3%)⁷.

ESTUDIO GENÉTICO EN NEM2

El estudio genético de RET permite la identificación temprana de los portadores de las mutaciones de este gen⁴. Este conocimiento, junto con la estrecha correlación genotipo-fenotipo en NEM2, permiten planificar un tamizaje que evite la aparición o favorezca el diagnóstico precoz de CMT y feocromocitoma^{2,4}.

En 2015, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) actualizó la guía de manejo para pacientes con CMT. En ella, define los fenotipos asociados a las mutaciones específicas de RET, incluyendo la frecuencia de cada una de las manifestaciones clínicas². Una lista completa y actualizada de las mutaciones germinales de RET, incluyendo mutaciones, duplicaciones, inserciones, deleciones y rearrreglos cromosómicos se puede encontrar en el sitio web de la base de datos ARUP (www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_welcome.php)⁸.

Adicionalmente, basándose en la asociación entre las mutaciones de RET, la edad de presentación y la extensión de los casos de CMT, la guía ATA define 3 categorías de riesgo de agresividad: a) riesgo moderado, b) riesgo alto, y c) riesgo muy alto. Estos mismos grupos de riesgo se usan para recomendar la edad de la tiroidectomía profiláctica e inicio de tamizaje para las otras patologías de NEM2 (Tabla 1)^{2,4}.

Tabla 1. Categorías de riesgo de carcinoma medular y resumen de recomendaciones para tiroidectomía profiláctica

Mutación	Riesgo	Tiempo para tiroidectomía	Factores para disección central	Iniciar pesquisa de CMT
M918T	Muy alto	Durante primer año	Ganglios sospechosos	No aplica
C634F/G/R/S/W/Y A883F	Alto	5 años o antes si aumenta CT	CT >40 pg/mL Imagen positiva Ganglios sospechosos durante cirugía	3 años
Todo el resto	Moderado	Cuando aumenta CT o alrededor de los 5 años si hay dificultad para seguimiento	Elevación de CT	5 años

Adaptado de (2) y (4). CMT = Cáncer medular de tiroides; CT = Calcitonina

TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA EN CMT HEREDITARIO

En pacientes con NEM2 se cumplen los siguientes criterios que permiten realizar tiroidectomía profiláctica:

- 1) La mutación genética que produce el CMT tiene penetrancia completa o casi completa.
- 2) El estudio genético de RET es altamente confiable para detectar la mutación.
- 3) Existe una terapia para reemplazar la función tiroidea.
- 4) La tiroides puede ser removida con baja morbilidad y casi sin mortalidad.
- 5) Existe un examen confiable que permite determinar si la cirugía fue curativa (calcitonina sérica)⁹.

La tiroidectomía profiláctica se refiere a la resección de la glándula tiroides antes que se desarrolle el CMT o mientras éste no sea clínicamente evidente y esté confinado a la tiroides, con el objetivo de reducir la morbimortalidad asociada a esta neoplasia⁹. En los pacientes con NEM2 existe progresión desde la hiperplasia de células C a CMT y luego a metástasis ganglionares y a distancia, en un proceso que ocurre en meses o años, dependiendo de la mutación presente en RET^{3,9,10}.

En el pasado, cuando no se disponía del estudio genético de RET, el momento de la tiroidectomía profiláctica se definía en base a la concentración de calcitonina sérica. Sin embargo, esta estrategia era imprecisa pues no identificaba la variabilidad clínica y pronóstica del CMT hereditario, que dependen de las distintas mutaciones de RET^{2,10,11}. Al descubrirse el rol de RET en NEM2 y conocerse la relación genotipo-fenotipo en esta enfermedad, el diagnóstico precoz y la indicación de tiroidectomía profiláctica se basó en el estudio genético⁹. En la actualidad, se propone una estrategia que determine el momento de la tiroidectomía profiláctica considerando tanto el estudio genético de RET como variables clínicas, especialmente la concentración de calcitonina basal o estimulada^{3,11}.

Aún en manos expertas, la tiroidectomía en niños se asocia a mayor riesgo de complicaciones que en adultos, especialmente hipoparatiroidismo³. Considerando lo anterior, el uso de la calcitonina sérica como variable para definir el momento de la tiroidectomía permitiría diferir la cirugía en algunos pacientes y disminuir su morbilidad, especialmente en menores de 2 años de edad^{2,12}. Sin embargo, para tomar la decisión del tiempo de la tiroidectomía, deben considerarse, además de la mutación de RET y la calcitonina sérica, la forma de presentación clínica del CMT en otros miembros de la familia y la factibilidad de lograr un seguimiento efectivo en el tiempo. De esta forma, se pretende balancear los beneficios y los efectos secundarios de la tiroidectomía profiláctica¹¹.

TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA EN NEM2A

Los pacientes que tienen mutaciones de riesgo alto suelen desarrollar CMT en los primeros años de vida, por lo que se recomienda

iniciar la pesquisa de CMT con examen físico, ecografía cervical y calcitonina sérica desde los 3 años de edad (Tabla 1). En los pacientes con mutaciones de riesgo moderado, el CMT aparece más tardíamente y de forma menos agresiva. Sin embargo, se debe recordar que entre individuos que comparten la misma mutación, existe variabilidad en la forma de presentación del CMT y las otras manifestaciones clínicas de la NEM2A^{2,13}. Esta variabilidad hace recomendable comenzar la búsqueda de CMT desde los 5 años en esta categoría de pacientes (Tabla 1)³.

En relación a los resultados de la tiroidectomía profiláctica en los pacientes con NEM2A, dos series de 46 y 50 pacientes lograron ausencia de CMT en 88 y 90% de los pacientes, seguidos por hasta 5 años^{14,15}. Entre los 11 pacientes que no lograron curación, sólo uno era menor de 10 años de edad. Otras series han encontrado que cuando la tiroidectomía profiláctica se realiza con calcitonina basal <30pg/mL, o 40pg/mL, el diámetro tumoral del CMT no sobrepasa 1 cm y no existe compromiso ganglionar, aumentando la sobrevida libre de CMT¹⁶. En una serie que incluyó 84 pacientes, ninguno de los pacientes que se operaron con calcitonina sérica <60 pg/mL presentó compromiso ganglionar y estuvo libre de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 7.5 años¹¹. Estos hallazgos permiten evitar la disección ganglionar central profiláctica cuando la calcitonina es menor a 40 pg/mL, reduciendo así el riesgo de hipoparatiroidismo y daño de los nervios laríngeos recurrentes².

Salvo excepciones, todos los pacientes con NEM2A requieren tiroidectomía. En el grupo de pacientes de riesgo alto debiera realizarse hasta los 5 años, con el tiempo y extensión de la cirugía guiada por la calcitonina sérica². En los pacientes de riesgo moderado, la tiroidectomía puede aplazarse y definir el momento de acuerdo a la calcitonina sérica^{2,4} (Tabla 1). En estos casos es fundamental el manejo multidisciplinario de los pacientes y la educación de los padres, cuya opinión debe considerarse para definir el tiempo de la cirugía².

TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA EN NEM2B

Este grupo incluye principalmente a los pacientes con la mutación M918T, que pertenece al grupo de riesgo muy alto y clínicamente se manifiesta como NEM2B⁵. El CMT se presenta muy agresivo y de manera precoz, por lo que la tiroidectomía debe efectuarse muy tempranamente. Se han reportado casos de CMT durante los primeros meses de vida y compromiso ganglionar al año de edad¹⁷. Otras alteraciones genéticas asociadas a NEM2B son la mutación A883F y las mutaciones dobles en V804M y S904C, Y806C, E805K o Q781R, en las que el CMT tendría una presentación menos agresiva⁵.

En los pacientes con NEM2B, el 25% de ellos tiene NEM2B hereditario con mutación conocida y el 75% lo desarrolla por una mutación de novo en RET, por lo que sus padres son sanos y no se sospecha la presencia de NEM2B en período pre ni perinatal³.

En el grupo de pacientes con NEM2B hereditario, la tiroidectomía profiláctica debe realizarse lo antes posible, pues el CMT puede debutar con metástasis ganglionares cervicales antes del año de vida¹⁷. A diferencia de NEM2A, **en estos pacientes no se puede usar la calcitonina como guía para definir el tiempo de la cirugía** pues su concentración es normalmente más alta durante los primeros meses de vida⁵. Adicionalmente, dada la dificultad para encontrar las paratiroides en este grupo etario, la probabilidad de hipoparatiroidismo es mayor, lo que resalta la importancia de la necesidad de un equipo quirúrgico experimentado⁵.

En los pacientes con NEM2B *de novo*, el CMT se presenta como un nódulo tiroideo⁵. En una serie de 21 pacientes, la edad promedio al diagnóstico fue 14 años (rango 1-31 años), la calcitonina promedio 26080 pg/mL (rango 35-105000pg/mL) y 18% de los pacientes logró normalizarla en el post operatorio¹⁸. A pesar de la agresividad del CMT en estos pacientes, algunos logran curarse, por lo que es muy importante conocer las manifestaciones extra neoplásicas del síndrome, que generalmente aparecen antes que el CMT y el feocromocitoma: neuromas mucosos en párpados labios y lengua, alacrimia, hábito marfanóide, cifoescoliosis, lordosis, hiperlaxitud y trastornos de la motilidad intestinal por ganglioneuromatosis intestinal difusa (constipación, megacolon, dificultad para alimentarse), entre otros^{5,19}. En una serie de 44 pacientes con NEM2B *de novo*, 3 pacientes fueron operados y curados antes del año de vida, 12 diagnosticados por manifestaciones extra neoplásicas del síndrome y 29 por CMT sintomático⁶. Los 12 pacientes diagnosticados por manifestaciones extra neoplásicas eran significativamente menores, tenían CMT menos agresivos, calcitonina sérica menor y lograron mayor tasa de curación (58% vs. 0%) que los pacientes diagnosticados por CMT sintomático⁶. Todos los pacientes operados antes de los 4 años de edad lograron la curación del CMT, versus solo 1 de los 35 (3%) operados desde los 5 años⁶.

En teoría, la tiroidectomía profiláctica en NEM2B podría postergarse hasta que la cirugía sea menos riesgosa, pero no existen estudios que avalen esta conducta². Adicionalmente, la NEM2B producida por la mutación A883F o las mutaciones dobles en V804M y S904C, Y806C, E805K o Q781R, serían menos agresivas que las que ocurren en el contexto de M918T, pero dada la poca frecuencia de NEM2B no ha sido posible hacer recomendaciones diferentes para ambos grupos^{2,5,20}.

De acuerdo a los datos expuestos, la recomendación actual de las guías ATA es realizar tiroidectomía profiláctica antes del año de vida en los pacientes de riesgo muy alto de NEM2B (que tienen la mutación M918T), incluso durante los primeros meses^{2,4,5}. La disección ganglionar central debe realizarse en aquellos casos que se puede identificar las paratiroides y dejarlas *in situ* o reimplantarlas (Tabla 1)^{2,4,5,14}.

EFFECTIVIDAD DE LAS RECOMENDACIONES DE LA GUÍA ATA

La efectividad de las recomendaciones de la ATA ha sido evaluada por algunos estudios. En pacientes con NEM2, Prete et al. encontraron que la realización del estudio genético de RET a la edad sugerida por la guía ATA se asoció a concentraciones menores de calcitonina sérica y a CMT menos agresivos que al hacerlo a edades mayores²¹. Adicionalmente, en una serie que incluyó 28 pacientes con CMT hereditario (27 NEM2A y 1 NEM2B), se compararon los resultados de pacientes sometidos a tiroidectomía siguiendo la recomendación ATA, con los de aquéllos en que se hizo tardíamente²². Tras una mediana de seguimiento de 5 años, ninguno de los 9 pacientes operados a tiempo tuvieron CMT, mientras que 8 de los 19 (42%) de los operados tardíamente presentó recurrencia de CMT tras una mediana de seguimiento de 11 años²².

Machens et al. evaluaron el impacto de la edad de la cirugía sobre la frecuencia de CMT en cada una de las categorías ATA, y la efectividad de la tiroidectomía en pacientes con NEM2²³. Se incluyeron 156 pacientes: 6 (4%) de riesgo muy alto, 73 (47%) de riesgo alto y 77 (49%) de riesgo moderado, cuyas frecuencias de CMT tras la cirugía fueron 83%, 45% y 16%, respectivamente. Entre los pacientes de riesgo alto, 56 (77%) se operaron hasta los 5 años y 17 (33%) luego de esa edad, encontrándose CMT en 22 (39%) y 11 (65%) de los casos, respectivamente. De los pacientes de riesgo moderado, se encontró un aumento en la frecuencia de CMT a mayor edad de cirugía. Interesantemente, ninguno de los pacientes con diagnóstico de CMT presentó compromiso ganglionar y se consiguió normalizar la concentración de calcitonina sérica en 114 (99.1%) de los 115 pacientes que la tenían elevada en el preoperatorio. Adicionalmente, se siguieron 149 pacientes por una mediana de 6 años (rango 0.1-21), no identificándose enfermedad estructural en ninguno de ellos²³. Estos resultados confirman el efecto curativo de la tiroidectomía profiláctica en pacientes con NEM2.

Una serie canadiense que incluyó 21 pacientes con NEM2A, encontró mayor frecuencia de CMT (todos microcarcinomas) en pacientes con mutaciones de alto riesgo que riesgo moderado: 100% vs 9%²⁴. Tras una mediana de 4 años de seguimiento, todos los pacientes que se operaron cumpliendo las recomendaciones de las guías ATA estaba libre de enfermedad²⁴.

CONCLUSIONES

El CMT hereditario es una enfermedad poco frecuente con una morbimortalidad importante. El estudio genético del protooncogen RET cambió significativamente el curso de la enfermedad, pues permite la identificación de portadores y la realización de una tiroidectomía profiláctica, que mejora significativamente el pronóstico de esta neoplasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783-95.
2. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
3. Wells SA. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(2):T1-T13.
4. Pappa T, Alevizaki M. Management of hereditary medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2016;53(1):7-17.
5. Castinetti F, Moley J, Mulligan L, Waguespack SG. A comprehensive review on MEN2B. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(2):T29-T39.
6. Brauckhoff M, Machens A, Lorenz K, Bjørø T, Varhaug JE, Dralle H. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: a changing perspective. *Ann Surg*. 2014;259(4):800-6.
7. Díaz RE, Wohlk N. Multiple endocrine neoplasia: the Chilean experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:7-11.
8. Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid PM, Seamons R, Calderon FR, Wittwer CT, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2009;30(4):548-56.
9. Wells SA, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3149-64.
10. Lips CJ, Landsvater RM, Höppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van Veen JM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 1994;331(13):828-35.
11. Elisei R, Romei C, Renzini G, Bottici V, Cosci B, Molinaro E, et al. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):426-35.
12. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3058-65.
13. Machens A, Gimm O, Hinze R, Höppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1104-9.
14. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1105-13.
15. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, Klar E, Senninger N, Weber T, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):229-36.
16. Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A, Niccoli P, Murat A, Wemeau JL, et al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Français d'Etude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E509-18.
17. Zenaty D, Aigrain Y, Peuchmaur M, Philippe-Chomette P, Baumann C, Cornelis F, et al. Medullary thyroid carcinoma identified within the first year of life in children with hereditary multiple endocrine neoplasia type 2A (codon 634) and 2B. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):807-13.
18. Waguespack SG, Rich TA. Multiple endocrine neoplasia [corrected] syndrome type 2B in early childhood: long-term benefit of prophylactic thyroidectomy. *Cancer*. 2010;116(9):2284.
19. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Garib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery*. 1995;118(6):936-42.
20. Mathiesen JS, Habra MA, Bassett JHD, Choudhury SM, Balasubramanian SP, Howlett TA, et al. Risk Profile of the RET A883F Germline Mutation: An International Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):2069-74.
21. Prete FP, Abdel-Aziz T, Morkane C, Brain C, Kurzawinski TR, Group MiCUC. Prophylactic thyroidectomy in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *Br J Surg*. 2018.
22. Shepet K, Alhefthi A, Lai N, Mazeh H, Sippel R, Chen H. Hereditary medullary thyroid cancer: age-appropriate thyroidectomy improves disease-free survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(5):1451-5.
23. Machens A, Elwerr M, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Long-term outcome of prophylactic thyroidectomy in children carrying RET germline mutations. *Br J Surg*. 2018;105(2):e150-e7.
24. Bussièrès V, Roy S, Deladoey J, Rousseau É, St-Vil D, Piché N. Prophylactic thyroidectomies in MEN2 syndrome: Management and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2018;53(2):283-5.