

# Neoplasia endocrina múltiple tipo 2: un ejemplo para la prevención del cáncer

## Multiple endocrine neoplasia type 2: a model for cancer prevention

Camilo Jiménez<sup>1</sup>, Enrique Cadena<sup>2</sup>, Juan de Francisco<sup>2</sup>, Gloria Garavito<sup>1</sup>, Gonzalo Guevara<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Genética, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

### Resumen

La Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 es un síndrome caracterizado por carcinoma medular de tiroides y feocromocitomas. La identificación de mutaciones del proto-oncogén RET como responsables de este síndrome ha brindado un método preciso para la identificación de los individuos susceptibles de desarrollar esta enfermedad. Además, la identificación de estas mutaciones ha permitido caracterizar la expresión clínica y la gravedad del carcinoma medular de tiroides, su tratamiento preventivo y su seguimiento. Esta revisión presenta una discusión concisa sobre el uso de la evaluación genética en el manejo del carcinoma medular de tiroides hereditario con énfasis en la intervención primaria para prevenir la mortalidad y la morbilidad asociadas con esta enfermedad.

**Palabras clave:** neoplasmas endocrinos múltiples, neoplasmas, prevención y control, recurrencia local.

### Abstract

Multiple endocrine neoplasia type 2 is a syndrome characterized by medullary thyroid carcinoma and pheochromocytomas. The identification of RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 has provided a precise method for identifying gene carriers. Additionally, the identification of these mutations has allowed characterizing the clinical expression and the severity of medullary thyroid carcinoma and proper prophylactic treatment and follow-up. This review provides a concise discussion of the use of genetic testing in the management of hereditary medullary thyroid carcinoma with an emphasis on early intervention to prevent death or serious morbidity from it.

**Key words:** endocrine multiple neoplasms, prevention and control, neoplasm recurrence, local control.

#### Correspondencia:

Camilo Jiménez, Grupo de Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.,

Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia - Teléfono: (571)-3340820

Correo electrónico: [endocrino@cancer.gov.co](mailto:endocrino@cancer.gov.co), [camilojv@hotmail.com](mailto:camilojv@hotmail.com)

Recibido: 12/11/2005; aceptado: 04/05/2005

## Introducción

El cáncer y la muerte por cáncer son dos de los eventos devastadores y posibles en la vida de cualquier ser humano. Por consiguiente, el sueño de toda persona que investiga en cáncer es el desarrollo de estrategias que tengan un impacto favorable en su curso, reduciendo así la morbilidad y la mortalidad asociadas con esta enfermedad. Desde este punto de vista, la detección temprana del cáncer es la mejor estrategia para su control y curación, y todo esfuerzo encaminado hacia ella resulta de extrema importancia. Las pruebas de tamizaje como la mamografía para el cáncer de seno, la detección de sangre oculta para el cáncer de colon, la medición de los niveles séricos de antígeno prostático específico para el cáncer de próstata y la citología cervicovaginal para el cáncer del cuello uterino, han alterado claramente e influenciado favorablemente el curso de estas enfermedades al detectarlas y permitir tratarlas tempranamente.

Un ejemplo similar de tamizaje, menos reconocido pero mucho más perfecto que las modalidades anteriormente expuestas, ocurre en los pacientes con carcinoma medular de tiroides presente en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

El cáncer medular de tiroides es responsable del 13,4% de las muertes ocasionadas por cáncer de tiroides. Aproximadamente, 25% a 35% de los pacientes que presentan carcinoma medular de tiroides son portadores de mutaciones germinales y activadoras del proto-oncogén RET, responsables del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (1,2). La investigación de cáncer medular de tiroides en los últimos 30 años ha conducido al desarrollo de técnicas genéticas que permiten la detección de tales mutaciones en los individuos portadores y, por lo tanto, utilizarlas para cambiar el curso del síndrome, aun antes de haber desarrollado un cáncer medular de tiroides, mediante una tiroidectomía profiláctica (2). De la misma forma, la información obtenida del análisis del proto-oncogén RET y de sus mutaciones ha permitido una mejor caracterización de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 al identificar sus posibles complicaciones y su pronóstico (3). Gracias a la información obtenida del análisis del proto-oncogén RET, las formas hereditarias del cáncer medular de tiroides han dejado de ser una causa significativa de morbilidad y mortalidad para

el ser humano en los países donde este tamizaje se realiza en forma regular (4).

En este escrito se hace un resumen del progreso que se ha logrado en los últimos años en el estudio de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y se discuten algunos aspectos de importancia que beneficiarán a los investigadores que enfrenten formas hereditarias de carcinoma medular de tiroides y de otros tumores.

## Síndromes clínicos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 puede ser clasificada en dos grandes grupos según su expresión clínica. La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, representa el 80% de las formas de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (100% de los casos), feocromocitomas uni o bilaterales (50%) e hiperparatiroidismo primario (20%) (5). La NEM2B, representanta un 20% de las formas de NEM2, se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (100%), feocromocitomas (50%), hábito marfanóide (97%) y ganglioneuromatosis intestinal y neuromas mucosos (>90%) (4).

A su vez, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A puede presentarse como tres variantes: el carcinoma familiar hereditario de tiroides, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A con amiloidosis cutánea liquenoide y la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A con enfermedad de Hirschsprung. La variante de carcinoma familiar medular de tiroides se caracteriza por la expresión exclusiva de carcinoma medular de tiroides en los diferentes individuos portadores de una mutación específica del proto-oncogén RET en una familia determinada (4). La variante de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A con amiloidosis cutánea liquenoide se ha encontrado en 20-30 familias portadoras de una mutación específica del codón 634 del proto-oncogén RET y se caracteriza por una lesión eritematosa, pruriginosa y liquenificada en la porción superior del torso que, usualmente, se manifiesta en la segunda o tercera décadas de la vida (6). La variante de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A con enfermedad de Hirschsprung es muy rara y se ha reportado en menos de 25 familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (4).

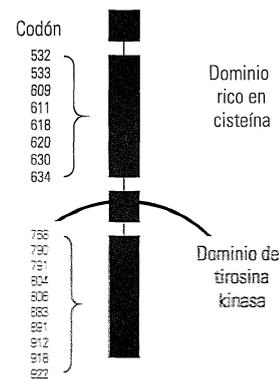
## Desarrollo de aproximaciones prospectivas de tamizaje

La historia del carcinoma medular de tiroides muestra cómo, de una forma relativamente rápida, el ser humano fue capaz de evolucionar de formas muy sencillas de tamizaje a formas más perfectas. El carcinoma medular de tiroides fue reconocido como una forma única y diferente de cáncer originado en la glándula tiroides por Hazard, en 1959 (7). Dos años después, Sipple encontró la asociación clínica del carcinoma medular de tiroides con feocromocitomas y describió los primeros casos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (8). En 1964, Williams encontró que el carcinoma medular de tiroides se originaba en las células neuroendocrinas parafoliculares de la tiroides (9,10) que, al ser estudiadas por Tashjian, demostraron poseer capacidad sintetizadora y secretora de calcitonina, lo que sugiere que esta hormona podría ser un importante marcador bioquímico para el diagnóstico y el seguimiento de este tumor (11). Este concepto fue posteriormente ampliado y durante los años setenta y ochenta se crearon las pruebas de estimulación con calcio y pentagastrina que permitieron la detección temprana de personas predispuestas para el desarrollo de carcinoma medular de tiroides en una familia determinada (12,13). Estas pruebas permitieron practicar tiroidectomía profiláctica a un gran número de niños de familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Sin embargo, estas pruebas presentaron una tasa elevada de falsos positivos que, infortunadamente, indicaron tiroidectomía total en una significativa proporción de pacientes que no portaban mutaciones germinales del proto-oncogén RET al ser analizados retrospectivamente. En 1993, el descubrimiento de mutaciones del proto-oncogén RET como las responsables de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 cambió la historia de esta enfermedad (14).

## Impacto del descubrimiento de mutaciones del proto-oncogén RET

El descubrimiento de las mutaciones del proto-oncogén RET ha cambiado el curso de individuos con carcinoma medular de tiroides hereditario y de familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2. El conocimiento de estas mutaciones ha permitido identificar individuos susceptibles de desarrollar la enfermedad, correlacionar el genotipo con el

fenotipo o expresión clínica de la enfermedad y, consecuentemente, estratificar el riesgo de fallecer o de padecer enfermedad grave, y establecer el tratamiento y el seguimiento más apropiados. La **figura 1** muestra una descripción de nuestro entendimiento corriente de las mutaciones presentes en el proto-oncogén RET.



**Figura 1.** Conocimiento actual de codones mutados en el proto-oncogén RET asociados con NEM2

## Correlación genotipo-fenotipo

La mutación del codón 634 representa el 80% de todas las mutaciones identificadas en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y su expresión clínica es la de una neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o, más raramente, de una variante liquenoide de ésta (15). La mutación más común del codón 634 es una sustitución sencilla de cisteína por arginina. Diez a 15% de las familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A tienen mutaciones de los codones 609, 611, 618 o 620. Las familias portadoras de estas mutaciones pueden expresar un fenotipo de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o una de sus variantes (carcinoma medular familiar o neoplasia endocrina múltiple tipo 2A con enfermedad de Hirschsprung) (3). Las mutaciones más comúnmente asociadas con neoplasia endocrina múltiple tipo 2B afectan los codones 883, 918, y 922, y ocurren en 3% a 5% de todas las mutaciones de RET (3). El resto de las mutaciones identificadas en otros codones del proto-oncogén RET son más raras. Las mutaciones de los codones 768 y V804M se han visto asociadas exclusivamente con la variante de carcinoma medular familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (3,15).

Las demás mutaciones del proto-oncogén RET son muy raras y, aunque se han descrito claras correlaciones genotipo-fenotipo, su interpretación debe hacerse con cuidado. Dado que la penetrancia del carcinoma medular de tiroides es del 100%, todo individuo portador de una mutación del proto-oncogén RET debe ser evaluado para carcinoma medular de tiroides. De igual manera, los pacientes portadores de mutaciones en los codones 609, 611, 618, 620, 630, 634, 635, 637, 790, V804L, 883, 891, 918 y 922 deben ser evaluados periódicamente para detectar tempranamente feocromocitomas asociados (3,4). Las mutaciones de los codones 768 y V804M, posiblemente, no tengan asociación con feocromocitomas (15). Para las mutaciones más raras, como las de los codones 791 y 912, el riesgo de padecer feocromocitomas está por establecerse y aunque su fenotipo sugiere una forma familiar de carcinoma medular de tiroides, la información es todavía muy escasa para descartar una asociación con feocromocitomas (15, 16). Por ejemplo, recientemente, una mutación rara del codón 891, sólo descrita en familias con la variante de carcinoma medular familiar de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, se encontró en asociación con un feocromocitoma, lo que indica que esta mutación también puede expresar el clásico fenotipo de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (17). Este ejemplo hace prudente la realización periódica de mediciones de los niveles de metanefrinas y catecolaminas plasmáticas o urinarias en pacientes portadores de mutaciones en las que la información conocida no es mucha (17). La **tabla 1** resume la expresión clínica asociada con las diferentes mutaciones descritas hasta la fecha del proto-oncogén RET.

### Correlación de riesgo y tratamiento

Desde 1993 y hasta la fecha, la información recolectada sobre las diferentes mutaciones y su expresión clínica ha permitido a distintos investigadores en el campo de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 alcanzar un consenso sobre el uso de esta información para proponer el tratamiento necesario para prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas con el carcinoma medular hereditario.

En 2001, los investigadores sobre neoplasia endocrina múltiple tipo 2 más importantes del

**Tabla 1.** Correlación genotipo-fenotipo

| Exón | Codón   | NEM2A | CFMT | NEM2B |
|------|---------|-------|------|-------|
| 8    | 532     |       | +    |       |
|      | 533     |       | +    |       |
|      | 609     | +     | +    |       |
| 10   | 611     | +     | +    |       |
|      | 618     | +     | +    |       |
|      | 620     | +     | +    |       |
| 11   | 630     | +     |      |       |
|      | 634     | +     |      |       |
|      | 635-637 | +     |      |       |
| 13   | 768     |       | +    |       |
|      | 790     | +     | +    |       |
|      | 791     |       | +    |       |
| 14   | V804M   | +     | +    |       |
|      | 804-806 |       |      | +     |
|      | 883     |       |      | +     |
| 15   | 891     | +     | +    |       |
|      | 912     |       | +    |       |
|      | 918     |       |      | +     |
| 16   | 922     |       |      | +     |

mundo llegaron a un consenso que clasificó los riesgos asociados con la mortalidad asociada con carcinoma medular de tiroides en relación con las mutaciones específicas del proto-oncogén RET; clasificaron tales mutaciones como de riesgo más alto, alto e intermedio (3). Las mutaciones de riesgo más alto predisponen a carcinomas medulares de tiroides de comportamiento muy agresivo, caracterizado por el inicio de actividad tumoral antes del primer año de vida en la mayoría de los casos e, incluso, la presencia de metástasis a distancia antes de cumplirse el primer año de vida (3). Las mutaciones 883, 918 y 922 asociadas con neoplasia endocrina múltiple tipo 2B son consideradas mutaciones de riesgo más alto (3). Los pacientes portadores de estas mutaciones deben ser tratados con tiroidectomía total antes de cumplir el primer año de vida, con disección del compartimiento central del cuello y disección más extensa si se identifican nódulos metastáticos (3). Alrededor de 15% de estas mutaciones son de novo, lo que implica que no haya otros miembros afectados en la familia, lo que, para alguien sin mucha experiencia en la identificación de esta enfermedad, puede ser motivo de confusión.

Las mutaciones de riesgo alto predisponen a carcinomas medulares agresivos de tiroides que pueden estar presentes en un grupo pequeño pero significativo de niños menores de 5 años de edad y con presencia de enfermedad metastásica a una edad tan temprana como los 6 años (3). Las mutaciones 611, 618, 620, 634, 635, y 637 asociadas con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y sus variantes son mutaciones de alto riesgo (3). Los pacientes portadores de estas mutaciones deben ser tratados con tiroidectomía total antes de los 5 años de edad.

Las mutaciones de riesgo intermedio se asocian con carcinomas medulares de tiroides menos agresivos y de aparición en edades más tardías, aunque pueden producir metástasis y causar la muerte del individuo que los padece (3). Las mutaciones de los codones 609, 630, 768, 790, 791, 804, y 891 del proto-oncogén RET son consideradas mutaciones de riesgo intermedio (3). En portadores de estas mutaciones no existe consenso sobre el momento cuando debería practicarse la tiroidectomía total profiláctica. Algunos grupos recomiendan que se lleve a cabo a los 5 años de edad. Otros grupos sugieren que se realice entre los 10 y los 15 años de edad, con un seguimiento anual con prueba de estimulación de pentagastrina desde los 5 años para detectar actividad tumoral tempranamente si llegare a suceder (3). En la experiencia de los autores, se recomienda tiroidectomía total a los 5 años de edad, ya que el conocimiento sobre la naturaleza de estos tumores no está bien establecido. En mutaciones de riesgo intermedio, y teniendo en cuenta las consideraciones genotipo-fenotipo que acarrearán las mutaciones de RET, la expresión clínica de los carcinomas medulares de tiroides en otros miembros de la misma familia puede ser de utilidad en la toma de decisiones con respecto al tratamiento profiláctico (4).

### **Carcinoma medular de tiroides hereditario sin detección de mutaciones en el proto-oncogén RET**

Varios estudios adelantados a mediados de los noventa descubrieron que alrededor de 6% de pacientes con carcinoma medular aparentemente esporádico, en realidad, presentaban mutaciones en el proto-oncogén RET y, pese al descubrimiento de nuevas mutaciones en los últimos años, se piensa que cerca

de 5% de los carcinomas medulares hereditarios no son detectados como tales al no encontrarse asociados con mutaciones del proto-oncogén RET (18,19). Esto se puede explicar de dos maneras: el laboratorio genético no cuenta con los recursos para secuenciar todos los exones y codones identificados hasta la fecha como responsables de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o el paciente en estudio es portador de una mutación no reconocida previamente. En los pacientes con un carcinoma medular de tiroides a edad temprana, asociado con hiperplasia de células C, o con historia familiar de cáncer de tiroides, o todas las anteriores, la asociación con una mutación del proto-oncogén RET debe ser exhaustivamente investigada, dadas las implicaciones que su identificación tiene para el paciente, su familia y otras familias que pudieren ser portadoras de tal mutación. En los últimos años, tales esfuerzos han permitido la identificación de mutaciones en los codones 532, 533 y 912 como responsables de carcinoma medular hereditario (16, 20,21).

De igual manera, algunos pacientes pueden presentar un carcinoma medular hereditario de presentación muy tardía, similar a un carcinoma medular aparentemente esporádico. Por lo tanto, todo paciente con un carcinoma medular debe ser evaluado para mutaciones del proto-oncogén RET, sin importar la edad en que se presente (3).

### **Dificultades para la realización de pruebas genéticas en Colombia**

En la experiencia de los autores, en Colombia, la mayoría de los pacientes con carcinoma medular de tiroides, feocromocitomas o ambos son diagnosticados en centros hospitalarios que no cuentan con experiencia en el manejo de estas enfermedades y de las consideraciones genéticas involucradas en su desarrollo. La situación es diferente en países altamente desarrollados donde los pacientes con carcinoma medular de tiroides o feocromocitomas son, usualmente, remitidos a centros oncológicos con experiencia en el tratamiento y el seguimiento de estas enfermedades, que, generalmente, son centros de cuarto nivel en donde se garantiza un seguimiento multidisciplinario por endocrinólogos, genetistas y cirujanos endocrinos y de cabeza y cuello. Además, la falta de conocimiento de esta enfermedad y las políticas actuales de salud en

las que el diagnóstico de síndromes de neoplasia endocrina como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y la enfermedad de von Hippel Lindau y otros, no se encuentran en el contexto de enfermedad catastrófica, impiden el seguimiento y el estudio adecuado de estas familias. Por consiguiente, resulta prácticamente imposible que las empresas prestadoras de salud autoricen el tamizaje del proto-oncogén RET en pacientes con carcinoma medular de tiroides o en pacientes con sospecha de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, con terribles consecuencias para las familias portadoras de esta enfermedad.

Aunque en Colombia no hay publicaciones respecto a la evolución de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2, la realidad es que la experiencia que se tiene por parte de los autores demuestra cómo muchos de estos pacientes, así como sus familias, al no ser apropiadamente estudiados terminan con formas muy graves de enfermedad y elevadas tasas de mortalidad asociadas con carcinoma medular o con feocromocitoma, pese a que estas enfermedades son prevenibles. Resulta, entonces, frustrante comparar los resultados del tratamiento de estas enfermedades en Colombia con los observados en muchos otros países. Tampoco podemos olvidar la realidad de violencia que muchas regiones del país experimentan y que, posiblemente, impide que muchos pacientes portadores de mutaciones de RET sean evaluados en centros adecuados (22).

En la actualidad, el único centro en Colombia con capacidad de realizar la evaluación de los pacientes sospechosos de portar mutaciones del proto-oncogén RET es el Instituto Nacional de Cancerología, donde se cuenta con un equipo multidisciplinario con alta experiencia en el manejo de síndromes de neoplasia endocrina múltiple y un laboratorio de genética con experiencia en la secuenciación de genes como el RET. Teniendo en cuenta esta consideración, sería ideal que los hospitales con menos experiencia permitiesen compartir la información obtenida de pacientes sospechosos de padecer neoplasia endocrina múltiple tipo 2 con el Instituto Nacional de Cancerología para que, en un futuro, ojalá no muy distante, se pudiesen lograr los mejores resultados posibles para las familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

## Conclusión

La introducción de la evaluación genética del proto-oncogén RET en la práctica clínica de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 permite diagnosticar y caracterizar con mayor precisión este síndrome de neoplasia endocrina múltiple y, en la actualidad, permite que los individuos portadores de estas mutaciones puedan llevar a cabo vidas completas y normales. Este es un ejemplo que debería ser seguido por investigadores de otras formas de cáncer, teniendo en cuenta la enorme información que la genética puede dar sobre la naturaleza y el comportamiento de un tumor determinado. De esta forma, ¡la genética le da la bienvenida al futuro!

## Referencias

1. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2001;13:44-51.
2. Hemminki K, Dong C. Population-based study of familial medullary thyroid cancer. *Fam Cancer* 2001; 1:45-49.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
4. Jimenez C, Gagel RF. Genetic testing in endocrinology: lessons learned from experience with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2). *Growth Horm IGF Res* 2004;14(Suppl.A):S150-7.
5. Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:137-56.
6. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 1989;111:802-6.
7. Hazard J, Hawk W, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:152-61.
8. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961;31:163-6.
9. Williams ED. Histogenesis of medullary thyroid carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 114-8.
10. Williams ED, Brown CL, Doniach I. Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medu-

- llary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 19:103-113.
11. Melvin KEW, Tashjian Jr AH, Miller HH. Studies in familial (medullary) thyroid carcinoma. *Recent Prog Horm Res* 1972;28:399-470.
  12. Graze K, Spiler IJ, Tashjian AH, Melvin KE, Cervi Skinner S, Gagel RF, et al. Natural history of familial medullary thyroid carcinoma: effect of a program for early diagnosis. *N Engl J Med* 1978; 299:980-5.
  13. Gagel RF, Tashjian AH, Cummings T, Papathanasopoulos N, Kaplan MM, DeLellis RA, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a: an 18-year experience. *N Engl J Med* 1988;318:478-84.
  14. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN2 and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2:851-6.
  15. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276:1575-9.
  16. Jimenez C, Dang GT, Schultz PN, El-Naggar A, Shapiro S, Barnes EA, et al. A novel point mutation of the RET proto-oncogene involving the second intracellular tyrosine kinase domain in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3521-6.
  17. Jimenez C, Habra MA, Su-Chen EH, El-Naggar A, Shapiro S, Evans DB, et al. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET proto-oncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4142-5.
  18. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MMJ, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3740-5.
  19. Eng C, Mulligan LM, Smith DP, Healey CS, Frilling A, Raue F, et al. Mutation of the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Gene Chromosome Canc* 1995;12:209-12.
  20. Pigny P, Bauters C, Wemeau ML, Houcke ML, Crepin M, Caron P, et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1700-4.
  21. Da Silva AM, Maciel RM, Da Silva MR, Toledo SR, De Carvalho MB, Cerutti JM. A novel germline point mutation in RET exon 8 in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5438-43.
  22. Reilley B, Morote S. Caught in Colombia's crossfire. *N Engl J Med* 2004;351;25:2576-8.