



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cirugía profiláctica en cáncer medular de tiroides hereditario



Rosario Fuenzalida R.^a, Ismael Vial L.^{b,*}, Vicente Rojas O.^b, Felipe Pizarro C.^b,
Valeria Puebla R.^b y Gabriel Vial L.^c

^a Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^b Universidad Mayor, Santiago, Chile

^c Hospital San Juan de Dios, San Fernando, Chile

Disponible en Internet el 9 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Tiroides;
Cáncer;
Tiroidectomía

Resumen

Introducción: Se estima que del total de los cánceres, el 5-10% tendría una base genética. Actualmente es posible identificar a los individuos con predisposición genética en algunos cánceres como manera de intervenir precozmente en el desarrollo de esta enfermedad.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la cirugía profiláctica en el cáncer medular de tiroides hereditario.

Material y métodos: Este trabajo es una revisión de literatura de diferentes estudios extraídos de bibliotecas electrónicas como Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine-PubMed y UpToDate, mediante la construcción de preguntas clínicas y términos MeSH enfocados principalmente en la búsqueda específica de información sobre el cáncer medular de tiroides hereditario.

Resultados: Los estudios revisados demuestran que la tiroidectomía profiláctica con resección linfática cervical representa el único tratamiento eficaz en el caso del cáncer medular de tiroides hereditario.

Conclusiones: La cirugía profiláctica ha demostrado una importante disminución del riesgo de cáncer de tiroides y se considera una conducta de rigor en portadores del gen RET en el cáncer medular de tiroides.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Thyroid;
Cancer;
Thyroidectomy

Prophylactic surgery in hereditary medullary thyroid cancer

Abstract

Introduction: Approximately 5-10% of global cancer has a genetic base. Nowadays it is possible to identify those who have a genetic predisposition for some cancers, so they can be treated in short term.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismael.vial.l@gmail.com (I. Vial L.).

Objectives: Evaluate how useful is prophylactic surgery on hereditary Medullary Thyroid Cancer.
Materials and methods: This investigation is a literature review of different research papers from electronic databases such as Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine-PubMed and UpToDate. The research was made with clinical queries and MeSH terms, specially focused on hereditary Medullary Thyroid Cancer.

Results: This research shows that prophylactic Thyroidectomy with cervical lymph node resection is the only effective and curative treatment for hereditary Medullary Thyroid Cancer.

Conclusions: Prophylactic surgery has proof an important role decreasing the risk on Hereditary Thyroid cancer Syndrome and in RET carriers surgery is considered a must.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Con el pasar de los años y con el desarrollo exponencial de la investigación, la base genética de ciertos tipos de cáncer está siendo cada vez más conocida, dilucidando así la importancia de conocer la participación de genes específicos en la patogénesis del cáncer, lo que ha hecho posible la identificación de individuos con predisposición genética a esta enfermedad tan prevalente a nivel mundial propiciando un mejor enfrentamiento. Se estima que, del total de los cánceres, el 5-10% tendría una base genética¹, y sobre su manejo aún no existe consenso ya que la decisión final depende de múltiples factores, entre los que encontramos factores genéticos, psicológicos, clínicos, económicos y la morbimortalidad asociada a su tratamiento, entre otros. Dentro de las posibilidades con las que se cuenta para enfrentar el cáncer se encuentran el seguimiento, la quimioprevención y la cirugía profiláctica.

Es posible identificar algunas características que sugieren susceptibilidad genética al cáncer, tales como:

- Cáncer que se presenta a edades más tempranas que lo usual.
- Desarrollo de múltiples tumores en un órgano o tumores bilaterales.
- Desarrollo de más de un tumor primario de cualquier tipo.
- Historia familiar de cáncer del mismo tipo o relacionados en uno o más familiares de primer grado.
- Alta incidencia de cáncer en una familia.
- Cáncer que se manifiesta en un individuo o una familia con anomalías congénitas o defectos de nacimiento.

Hoy en día se habla cada vez más de la implementación de la cirugía profiláctica en el tratamiento de los síndromes de cáncer hereditario. En este ámbito, para la implementación de la cirugía profiláctica, se han considerado 5 criterios a evaluar en individuos de riesgo:

1. La penetrancia asociada a la mutación genética, que idealmente debiera ser completa.
2. La existencia de un test genético con alta sensibilidad y especificidad para la identificación de mutaciones y que

- a la vez diferencie claramente las personas que potencialmente podrían beneficiarse de las pruebas genéticas.
3. La existencia de un procedimiento quirúrgico con baja morbimortalidad asociada.
4. La existencia de un sustituto adecuado para la preservación de la función del órgano extraído.
5. La existencia de un medio para determinar si el paciente está libre de enfermedad luego de la cirugía.

En este trabajo se abordará en forma general el cáncer medular de tiroides (CMT), haciendo énfasis en el rol de la cirugía profiláctica, sus ventajas, desventajas y alternativas en individuos con predisposición hereditaria al cáncer.

Objetivos

General: evaluar la utilidad de la cirugía profiláctica en el CMT hereditario.

Específicos: describir la epidemiología y la importancia del CMT hereditario; determinar los pacientes de alto riesgo de desarrollar cáncer hereditario, a los cuales se les debe realizar cribado genético; determinar el riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes que presentan mutaciones positivas; determinar cuál es la cirugía más apropiada para cada síndrome hereditario y la reducción del riesgo que conllevan; comparar los resultados del seguimiento con la cirugía profiláctica en la reducción del riesgo, y decidir conductas basadas en la evidencia frente a un paciente que presenta mutaciones genéticas, con predisposición al cáncer hereditario.

Material y método

Este trabajo es una revisión de literatura de diferentes estudios relevantes para esta investigación, extraídos principalmente de bibliotecas electrónicas como Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine-PubMed y UpToDate, mediante la construcción de preguntas clínicas y términos MeSH enfocados principalmente en la búsqueda específica de información del CMT hereditario, como la epidemiología, prevalencia del cáncer, prevalencia de mutaciones específicas (RET), riesgo que conllevan estas

mutaciones, métodos de cribado, tratamiento, mejores técnicas quirúrgicas e importancia de la cirugía profiláctica en la reducción del riesgo de cáncer. Además, se consultó diferentes revistas como *World Journal of Surgery*, *European Journal of Endocrinology*, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *Journal of Pediatric Surgery*, *New England Journal Medicine*, *Australia and New Zealand Journal of Surgery*, *International Journal of Pediatric Endocrinology*, *Revista Médica de Chile* y *Revista de Archivos Brasileños de Endocrinología y Metabolismo*. También se consultó instituciones como National Center for Biotechnology Information (NCBI), *American Cancer Society*, Sociedad Española de Cirugía Pediátrica y la *Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism*.

Resultados

Cáncer de tiroides hereditario

Epidemiología. El cáncer de tiroides es el tumor endocrino más frecuente. La mortalidad de este cáncer es de alrededor de 1.950 casos/año, con una incidencia estimada para el 2015 de 62.450 casos/año —ambas cifras en Estados Unidos—, manifestándose en un 70% en mujeres².

Histológicamente se distinguen, por una parte, los tumores diferenciados (90%): papilar, folicular y Hürtle, y, por otra parte, los tumores pobremente diferenciados: el CMT, proveniente de las células C, productoras de calcitonina, y el cáncer anaplásico. También encontramos otros tumores como linfomas, carcinoma escamoso y sarcomas. Generalmente es de buen pronóstico a excepción del CMT y el anaplásico.

De los tipos de cáncer tiroideos antes mencionados, se estima que aproximadamente un 25% del CMT es hereditario^{3,4}. Cabe mencionar que cuando encontramos un paciente con 3 o más familiares de primer grado con cáncer de tiroides no medular existe un 94% de posibilidad de que sea un caso de cáncer hereditario no medular de tiroides (HNMTC). Aproximadamente el 5% de los cánceres no medulares de tiroides corresponden a un HNMTC⁵.

Cáncer medular de tiroides (CMT)

El CMT se origina en las células C y corresponde al 3-5% del total de los cánceres de tiroides; en su forma hereditaria representa el 17% de todos los cánceres de tiroides en niños, y además se le atribuye aproximadamente el 15% de todas las muertes provocadas por el cáncer de tiroides^{4,6}. Aproximadamente el 80% son esporádicos y el 20% asociados a un síndrome hereditario autosómico dominante⁷.

Generalmente se presenta a temprana edad, como un nódulo único, siendo un cáncer agresivo que presenta un 50% de metástasis a linfonodos cervicales al momento del diagnóstico y un 20% de metástasis a distancia⁴. La enfermedad metastásica no responde al tratamiento con yodo radiactivo sistémico, ni tampoco a la terapia quirúrgica, y no existe ninguna quimioterapia estándar eficaz⁸.

Frecuentemente presenta metástasis cervicales tempranas, estimándose una supervivencia global del 75% a 10 años, mientras que la supervivencia a 5 años es cercana al 100% en enfermedad confinada a la tiroides, al 80% cuando

hay metástasis a linfonodos cervicales y al 28% cuando hay metástasis a distancia^{7,9}.

El término CMT hereditario involucra tanto al cáncer de tiroides medular familiar (CMTF) como al CMT presente en las neoplasias endocrinas múltiples (NEM 2A y NEM 2B). El CMTF se identifica por presentar solo CMT en 2 o más generaciones en ausencia de feocromocitoma o hiperparatiroidismo (presentes en NEM 2) o por el hallazgo de la mutación RET. En cuanto al NEM 2, la principal causa de muerte es el CMT; se encuentra más comúnmente en su forma NEM 2A, que presenta CMT en un 95% de los casos, feocromocitoma en un 50% e hiperparatiroidismo en un 20%. NEM 2B, en cambio, presenta CMT en un 90%, feocromocitoma en un 45% y otras entidades con ganglioneuromatosis y rasgos marfanoides en un 100 y 65% respectivamente, además de anomalías oculares como conjuntivitis de Sicca^{4,7,10}.

Contexto genético. En 1993, se descubrió que las mutaciones responsables de esta neoplasia son las del protooncogén RET, mutación autosómica dominante cuya penetrancia es del 100%. Este descubrimiento permite que el diagnóstico genético pueda ser usado como instrumento primario en el cribado de esta enfermedad⁶.

Cribado. El cribado es recomendado para los familiares de pacientes con CMT y se puede realizar de varias formas:

- Punción aspiración con aguja fina (PAAF): un 82% de los casos de CMT son correctamente identificados por medio de esta técnica, mientras que un 9% resultan en falsos negativos. La PAAF presenta una sensibilidad de entre el 46-63% en el diagnóstico de CMT; aun así, en un 99% de los casos los hallazgos citológicos de la punción son indicativos de cirugía⁴.
- Medición de calcitonina estimulada con pentagastrina: la calcitonina es un biomarcador muy específico para CMT. La medición de calcitonina estimulada con pentagastrina tiene una especificidad del 95-98% y una sensibilidad del 75-100%^{4,11}. Varios estudios sugieren medir en primera instancia los valores basales de calcitonina. Si estos valores superan los 10 pg/dl, debe seguir una medición de calcitonina estimulada con pentagastrina. Para un nivel de calcitonina de entre 20-50 pg/ml el valor predictivo positivo del test es de un 8,3%, mientras que para valores entre 50-100 pg/ml y por sobre de 100 pg/dl, los valores predictivos positivos serían de un 25 y de un 100% respectivamente, con un riesgo de CMT mayor del 50% en casos de mediciones superiores a 100 pg/ml⁴. También se ha visto en la literatura que valores normales de calcitonina no descartarían CMT^{10,12,13}. Según un estudio de Elisei et al., el cribado con medición de calcitonina estimulada con pentagastrina tendría mejores resultados postoperatorios en comparación con la PAAF, reflejados en la supervivencia a 10 años que sería del 83,8 y del 43,7% respectivamente. La mayor utilidad de este examen es en el seguimiento postoperatorio. Las células C además producen antígeno carcinoembrionario (CEA), el cual también puede ser utilizado en el seguimiento posquirúrgico⁵.
- Ecografía tiroidea: sirve para determinar las características malignas del nódulo identificando hallazgos comunes en el CMT^{4,7}.

- Estudio genético: es un estudio del ADN proveniente de leucocitos periféricos que permite el diagnóstico de individuos asintomáticos. Por PCR se realiza un estudio genético del protooncogén RET, buscando mutaciones en diferentes exones. Esta técnica ha permitido la detección de los portadores en forma más precoz y sensible que con la calcitonina estimulada, ofreciendo la posibilidad de realizar la tiroidectomía profiláctica aún antes de que se desarrolle el CMT, eliminando los falsos positivos y negativos que se producen con la prueba de calcitonina estimulada. Con esto, el diagnóstico genético para CMTH ha tenido un enorme impacto sobre la reducción de la incidencia de esta enfermedad⁶. En individuos NEM 2, el estudio genético permite el hallazgo de la mutación RET de entre un 95-100% de los pacientes.

Manejo quirúrgico. La tiroidectomía profiláctica con resección linfática cervical representa el único tratamiento eficaz y cuando es realizado por un grupo experto, en la mayoría de los casos, resulta ser un tratamiento curativo^{4,6,7,12,14-19}.

Técnica quirúrgica. Se realiza una tiroidectomía total (TT) con linfadenectomía central de cuello, removiendo la paratiroides y reimplantándola en un músculo⁶. Con respecto a la resección linfática cervical, no existe consenso sobre la extensión en que debe realizarse, aunque en general esta dependerá de la extensión del tumor y de la presencia de metástasis en los linfonodos regionales^{6,8}.

Además, no existe un acuerdo unánime entre los diferentes grupos respecto a la edad en que debiera realizarse la tiroidectomía profiláctica. En general se recomienda la cirugía profiláctica dentro de los primeros años de vida y la premura con la que debe realizarse la cirugía depende de la mutación. Por ejemplo, el último consenso del taller de NEM (Gubbio, Italia, 1999) recomienda que los portadores de mutaciones de alto riesgo (codones 611, 618, 620, 634) sean sometidos a tiroidectomía antes de los 5-8 años de edad¹⁰.

La *American Thyroid Association* (ATA) creó una serie de guías clínicas que permiten la clasificación de los pacientes según el riesgo de la mutación que portan. La clasificación categoriza desde la letra A hasta la letra D, siendo la categoría A la de menor agresividad y la D la de mayor agresividad. Esta categorización sirve para orientar la edad en que debe realizarse la intervención profiláctica y si es necesario o no realizar una linfadenectomía. Incluye la edad mínima en la que se puede establecer el CMT, la potencial agresividad del tumor, el riesgo de metástasis, la probabilidad de curación y la mortalidad y morbilidad de acuerdo con el codón RET afectado. En pacientes asintomáticos portadores de mutación RET, la conducta según las guías ATA es la siguiente:

- Grupo D (NEM 2B): TT durante el primer año de vida. Si hay metástasis a linfonodos regionales, nódulo tiroideo > 5mm, o los niveles de calcitonina sérica son mayores a 40 pg/ml, se indica la resección de linfonodos centrales. En niños mayores de 1 año se indica cirugía profiláctica con linfadenectomía central.
- Grupo C: TT antes de los 5 años con linfadenectomía central en presencia de metástasis, nódulo mayor o igual a 5 mm y calcitonina sérica > 40 pg/ml.

- Grupos A y B: TT después de los 5 años si no se encuentra evidencia de CMT, con linfadenectomía central en presencia de metástasis, nódulo mayor o igual a 5 mm y calcitonina sérica > 40 pg/ml⁴.

Discusión

Para el estudio del cáncer hereditario de tiroides se recomienda realizar un estudio genético por sobre la medición de calcitonina estimulada con pentagastrina en aquellas personas con antecedentes personales de cáncer de tiroides o que tengan antecedentes de neoplasias neuroendocrinas (en las glándulas paratiroides, suprarrenal u otros sitios sugere de NEM), ganglioneuromatosis o rasgos marfanoides entre otros y/o que cuenten con la presencia de la mutación RET o antecedentes de CMT en familiares de primer grado. Es importante realizar cribado ya que la penetrancia de este gen es del 100% y el CMT a menudo se presenta como una enfermedad metastásica para la cual no hay ningún tratamiento eficaz, por lo que ante la presencia de la mutación del gen RET se sugiere, respaldado por numerosos estudios, realizar una cirugía profiláctica a temprana edad para prevenir la evolución de etapa preneoplásica a neoplásica tanto en pacientes con antecedentes como en aquellos asintomáticos.

Conclusión

La posibilidad de detectar las mutaciones genéticas que involucran mayor susceptibilidad de desarrollar ciertos cánceres ha marcado un nuevo hito en la medicina. La alternativa adecuada de manejo para los pacientes en riesgo abarca múltiples factores, los cuales deben ser analizados tanto global como individualmente. Existen escasos ensayos clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados al respecto, debido a la implicancia ética que conlleva.

Una conducta estandarizada es la realización de pruebas genéticas en las personas con historia familiar de alto riesgo, lo cual implica como condición recibir previamente consejería genética. Una vez que el test se lleva a cabo, los pacientes portadores de la mutación deben ser informados sobre su condición, dado el mayor riesgo de desarrollar neoplasia. Es fundamental entregar información sobre las opciones de manejo, sus beneficios y riesgos una vez detectada la mutación.

La cirugía profiláctica ha demostrado una importante disminución del riesgo de cáncer de tiroides. Sin embargo, esta conducta involucra complicaciones inherentes al acto quirúrgico y propias del paciente, efectos adversos psicológicos, en la calidad de vida y altos costos económicos, por lo cual la decisión final debe realizarse de acuerdo con la situación individual de cada paciente y ser tomada en conjunto. Aun así y de acuerdo con la penetrancia de la mutación RET, se considera una conducta de rigor realizar cirugía profiláctica a los portadores de mutaciones de este protooncogén.

La evidencia parece indicar que la cirugía profiláctica sí sería efectiva en estos casos, sin embargo, aún faltan estudios prospectivos controlados y aleatorizados para recomendar con mejor evidencia la conducta quirúrgica frente

a todos los síndromes hereditarios con predisposición al cáncer.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización de esta investigación.

Bibliografía

1. SITEMAN Cancer Center. Information about hereditary cancers. Washington University School of Medicine; 2009 [consultado 2 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.siteman.wustl.edu>
2. Nosé V. Thyroid cancer of follicular cell origin in inherited tumor syndromes. *Adv Anat Pathol.* 2010;17:428–36 [consultado 10 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
3. Dotto J, Nosé V. Familial thyroid carcinoma: a diagnostic algorithm. *Adv Anat Pathol.* 2008;15:332–49.
4. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar M, Tincani A, Mazeto G, Maciel L. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: Recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58:667–700 [consultado 10 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.scielo.br>
5. Kebebew E. Hereditary non-medullary thyroid cancer. *World J Surg.* 2008;32:678–82 [consultado 10 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
6. Rosenthal MS, Diekema DS. Pediatric ethics guidelines for hereditary medullary thyroid cancer. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/847603>. ID 847603.
7. Pulgar D, Jans J, Petric M, León A, Camus M, Goñi I, et al. Cáncer medular de tiroides: experiencia quirúrgica en 10 años. *Rev Méd Chile.* 2013;141:1395–1401 [consultado 25 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.scielo.cl>
8. Kouvaraki MA, Shapiro S, Perrier N, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: A review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid.* 2005;15:531–44 [consultado 12 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
9. Supervivencia del cáncer de tiroides por tipo y etapa. American Cancer Society 2014 [consultado 25 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdetiroides/guadetallada/cancer-de-tiroides-early-survival-rates>
10. Ramos C, Ojeda D, Cohn D, Wohllk N. Tiroidectomía profiláctica en niños y jóvenes con cáncer medular tiroideo hereditario: experiencia chilena. *Rev Méd Chile.* 2005;133:1029–36.
11. Cheung K, Roman S, Wang T, Walker H, Sosa J. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: A cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2173–80 [consultado 9 Jul 2015]. Disponible en: <http://press.endocrine.org>
12. Skinner M, Jeffrey A. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005;353:1105–13.
13. Gosnell J, Sywak M, Sidhu S, Gough I, Learoyd D, Robinson B, et al. New era: Prophylactic surgery for patients with multiple endocrine neoplasia. *ANZ J Surg.* 2006;76:586–90 [consultado 5 Jul 2015]. Disponible en: <https://www.deepdyve.com>
14. Lallier M, St-Vil D, Giroux M, Huot C, Gaboury L, Oligny L, et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. *J Pediatr Surg.* 1998;33:846–8 [consultado 5 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
15. Cañizo A, Fanjul M, Cerdá J, Menárguez J, Parente A, Laín A, et al. ¿Es imprescindible la tiroidectomía profiláctica inmediata en el carcinoma medular de tiroides familiar? *Cir Pediatr.* 2008;21:100–3 [consultado 9 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.secipe.org>
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:E509–18, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1234> [consultado 9 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
17. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Görtz G, Niederle B, et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg.* 1998;22:744–50 [consultado 5 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
18. 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;155:229–36 [consultado 12 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
19. Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, Henry JF, Proye C, Bigorgne JC, et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: Results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC). *Eur J Endocrinol.* 1999;141:468–74 [consultado 12 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>