

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION “SALVADOR ZUBIRÁN”.  
EXPERIENCIA DE 20 AÑOS.**

**T E S I S   D E   P O S G R A D O**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN

**E N D O C R I N O L O G Í A**

P R E S E N T A

**DRA. MARIANA ROSALES CALDERÓN**

**TUTOR DE TESIS: DR. BERNARDO PÉREZ ENRÍQUEZ**

MEXICO, D.F., AGOSTO DE 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria:

A mis seres queridos.

Agradecimientos:

Agradezco al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” donde a lo largo de estos 2 años he tenido la oportunidad de crecer como médico y persona, de conocer médicos, maestros y amigos excepcionales e inolvidables y he podido ser partícipe de enseñanzas nunca antes imaginadas que me han cambiado, me han forjado y forman parte de mi vida.

Agradezco al Dr. Rull y al Dr. Gómez Pérez por su confianza y permitirme la gran experiencia de conocerlos, escucharlos, aprenderles y de haber estado en este hospital.

A los miembros del servicio de endocrinología, todos ellos magníficos médicos, por haber compartido conmigo su tiempo, enseñanzas y amistad.

Agradezco al Dr. Bernardo Pérez Enríquez su valiosa ayuda en el desarrollo de esta tesis y el haber estado en todo momento presente y atento a largo de éstos dos años de entrenamiento y trabajo.

Agradezco a la Dra. Ma. Teresa Tusié y a Teresa Guerra por las facilidades y apoyo que me brindaron en la obtención de información referente a las mutaciones genéticas de los pacientes estudiados.

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>6</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>8</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>37</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>38</b>
<b>MATERIAL Y METODO</b>	<b>39</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>43</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>44</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>65</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>72</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>73</b>

## **Definición del Problema.**

El cáncer medular de tiroides es un tumor neuroendocrino maligno poco frecuente que corresponde al 5-10% de los cánceres de tiroides.

El 80% corresponden a casos esporádicos y el 20% restante es de tipo hereditario asociado a NEM2.

El cáncer medular de tiroides (CMT) hereditario tiene una transmisión autosómica dominante. Se presenta de manera aislada en el caso del carcinoma medular de tiroides familiar o bien como parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2A y 2B. Los casos hereditarios resultan de diferentes mutaciones germinales en el RET protooncogen. Se han establecido correlaciones fenotípicas relacionadas al genotipo así como una penetrancia variable codón específica.

El CMT de tipo esporádico se presenta típicamente en la quinta o sexta década de la vida, generalmente como un nódulo tiroideo único, localizado predominantemente en el tercio superior del lóbulo tiroideo.

En la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico existe ya enfermedad metastásica. El 50% tienen involucro de ganglios cervicales, 15% tienen síntomas de compresión o invasión del tracto aéreo digestivo y 5% metástasis a distancia.

La presencia de metástasis ganglionares y metástasis distantes al momento del diagnóstico empeora de manera significativa el pronóstico y reduce la sobrevida. Las metástasis a distancia representan la principal causa de muerte relacionada a CMT y la sobrevida tras su descubrimiento es de 20% a 10 años. Los avances en genética molecular han llevado a la identificación de mutaciones germinales en el RET protooncogen, por lo que representa la mejor prueba la detección del CMT hereditario.

Del 5 al 7% (rango 1.5 a 24%) de los casos con CMT aparentemente esporádicos tienen mutaciones germinales en el RET protooncogen por lo tanto representan casos índice de CMT hereditarios.

El tamizaje y el diagnóstico temprano en pacientes con riesgo de carcinoma medular de tiroides tienen la finalidad de mejorar el pronóstico, reducir la frecuencia de recurrencias y favorecer la posibilidad de curación.

En familiares de personas con CMT familiar, el tamizaje con cuantificación de calcitonina permite identificar aquellos casos con riesgo de CMT antes de que

éste sea clínicamente evidente. El beneficio a largo plazo del diagnóstico temprano mediante tamizaje genético en los familiares en riesgo es esencial, ya que el CMT es una enfermedad que amenaza la vida y es potencialmente curable o prevenible mediante la realización de una tiroidectomía en el momento apropiado.

EL CMT es una enfermedad poco frecuente y por lo tanto es difícil lograr recopilar información y experiencia suficiente sobre un gran número de casos en un mismo centro.

El INCMNSZ es un hospital de tercer nivel que recibe pacientes de todos los estados de la República y cuenta con una clínica específicamente encargada de de tratamiento de las enfermedades tiroideas así como un grupo de cirujanos endocrinos y la infraestructura suficiente en genética molecular y patología para evaluar los casos con CMT.

Al momento no existe ningún estudio realizado en México que reporte la experiencia sobre el diagnóstico y tratamiento del CMT.

El presente estudio pretende investigar la frecuencia del CMT en un hospital mexicano, de referencia, de tercer nivel. Para este fin se realizó un estudio retrolectivo, transversal y descriptivo, en el que se evaluaron las características demográficas de los pacientes con CMT, atendidos en un lapso de 20 años, así como su evolución después del tratamiento que recibieron. En aquellos casos en los que se ha realizado la detección de mutaciones germinales del gen RET, se realizó una correlación genotipo-fenotipo.

### **Antecedentes.**

El CMT es un tumor neuroendocrino maligno que se origina de las células parafoliculares o células C de tiroides, que producen calcitonina, y corresponde al 5 a 10% de todos los carcinomas tiroideos (1).

Las células C se originan de las crestas neurales, por lo que el cáncer medular de tiroides tiene características clínicas e histológicas semejantes a otros tumores neuroendocrinos, como son los tumores carcinoides y de células de islotes, provenientes de las denominadas células APUD (Amine, Precursor Uptake and Descarboxylation).

Las células C se localizan en los folículos tiroideos, entre las células foliculares y la membrana basal, y corresponden al 0.1% de las células tiroideas, siendo más numerosas en la unión del tercio superior y los dos tercios inferiores de los lóbulos tiroideos.

Existen cuatro tipos de carcinoma medular de tiroides (2), de los cuales la mayoría (75% al 80%) corresponden a casos esporádicos y el resto a los tipos hereditarios. Estos últimos incluyen al carcinoma medular familiar y al carcinoma medular como parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B (NEM 2).

### **Patología.**

El CMT típicamente se localiza en la unión del tercio superior y los dos tercios inferiores de la tiroides, generalmente es de consistencia firme y de color blanco o rojo. Histológicamente se observan capas de células en forma de huso, redondas o poligonales separadas por estroma fibroso. El núcleo es uniforme, el citoplasma eosinófilo con aspecto finamente granular y se observan depósitos de amiloide entre las células tumorales en 75% de los casos. Mediante inmunohistoquímica se identifica que las células neoplásicas contienen calcitonina y antígeno carcinoembrionario (ACE).

El primer cambio histológico que se identifica en CMT hereditario es la hiperplasia de células C, detectada mediante inmunotinción para calcitonina y análisis cuantitativo (un mínimo de 50 células C por campo de bajo poder ó 100X). Estas células neoplásicas son de tamaño grande, con atipia leve a moderada y no se encuentran fuera de la membrana basal del folículo. La distinción entre la hiperplasia de células C y el microcarcinoma (< 1 cm) se



establece al observar la invasión estromal de las células C. En el caso de la hiperplasia nodular que involucra varios folículos, la tinción de PAS o la inmunotinción de fibras colágenas tipo IV, que tiñen la membrana basal del folículo, facilita la distinción de células C intrafoliculares de aquellas que invaden el estroma (3)

La hiperplasia de células C está presente virtualmente en todos los pacientes con CMT hereditario, mientras que en los casos esporádicos se observa con una frecuencia similar a la de la población general (1).

En la población general la hiperplasia de células C fisiológica o reactiva se encuentra en el 20% al 30% de las glándulas tiroideas normales. Se ha identificado en individuos con hipercalcemia, tiroiditis autoinmune, tumores foliculares, edad avanzada y hemitiroidectomía previa. La hiperplasia de células C puede estar asociada con otras enfermedades no tiroideas como el linfoma no Hodgkin y la insuficiencia renal. Son pocos los casos en los que se ha demostrado que la hiperplasia fisiológica de células C, asociada con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo secundario, ha evolucionado a un cáncer medular de tiroides (3).

### ***Calcitonina.***

La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos con un puente disulfuro que une a los aminoácidos 1 y 7. Los dos genes que regulan su síntesis se localizan en el brazo corto del cromosoma 11p14, entre los genes de la catalasa y la PTH. El gen  $\alpha$ -calcitonina/péptido del gen relacionado con la calcitonina ( $\alpha$ -CT/CGRP) está constituido por seis exones que codifican la síntesis de tres péptidos diferentes: la calcitonina, la katacalcina y el  $\alpha$ -CGRP.

La calcitonina se sintetiza en las células parafoliculares o células C a partir de un precursor de 141 aminoácidos que además incluye a la katacalcina.

La calcitonina es la principal hormona secretada por el CMT, por lo que es el mejor marcador tumoral de esta neoplasia. Sin embargo, se han descrito dos casos de CMT con calcitonina basal y estimulada en concentraciones normales y en los que el tumor tenía inmunotinción para la hormona, sugiriéndose un trastorno en los mecanismos de secreción en las células neoplásicas (4).

### ***Concentraciones plasmáticas de calcitonina y prueba de pentagastrina en individuos sin CMT.***

En individuos normales la concentración de calcitonina basal, medida con ensayos inmunométricos de dos sitios (IRMA o ICMA), habitualmente es < 10 ng/L y después de la estimulación con 0.5 ug/kg de pentagastrina, diluida en 5 ml de solución salina, es < 30 ng/L a los 3 minutos del estímulo, en el 95% de los casos. En efecto, el pico de secreción de calcitonina es < 10 ng/L en el 80% de los adultos y en casi todos los individuos menores de 20 años. La concentración media basal y después de la estimulación es mayor en hombres que en mujeres (1).

El discreto incremento de la calcitonina que se observa en individuos normales, después de la estimulación con la pentagastrina, puede deberse a la presencia de hiperplasia de células C o puede ocurrir en ausencia de alteraciones detectables en las células parafoliculares. Sin embargo, en algunos pacientes en enfermedad mínima de las células C la concentración basal de calcitonina puede ser normal y encontrarse anormalmente alta después del estímulo con pentagastrina (1, 3).

Por otra parte, la concentración plasmática de calcitonina puede estar aumentada en individuos con hiperplasia fisiológica o reactiva de las células C así como en embarazadas, pacientes con neoplasias endocrinas de tubo digestivo, con pseudohipoparatiroidismo o que son tratados con inhibidores de la bomba de protones (5).

La prueba de estimulación con pentagastrina no debe realizarse en pacientes con asma, enfermedad coronaria, hipertensión arterial severa, úlcera duodenal y durante el embarazo. La pentagastrina puede causar náusea, mareo, taquicardia, bradicardia y opresión retroesternal.

### ***Cuantificación de calcitonina basal en individuos con nódulo tiroideo.***

El valor de la medición de calcitonina en los pacientes con nódulos tiroideos es incierto. Como se observa en el cuadro 1, donde se describen las series más importantes (6-15), se ha encontrado un incremento de calcitonina basal en el 0.4 % al 5.1% de los pacientes con nódulos tiroideos.

Autor	Total de casos	Casos con calcitonina arriba del rango de referencia	Casos operados que tuvieron CMT/hiperplasia de células C
<b>Pacine F</b> <sup>1994</sup>	1385	8 (0.6%)	8 (0.6%)
<b>Rieu M</b> <sup>1995</sup>	496	4 (0.9%)	1 (0.2%) / 3 (0.7%)
<b>Nicolli P</b> <sup>1997</sup>	1167	34 (2.9%)	14 (1.2%)
<b>Vierhapper H</b> <sup>1997</sup>	1062	55 (5.1%)	11(1%)
<b>Ozgen AG</b> <sup>1999</sup>	773	4 (0.5%)	4 (0.5%)
<b>Hahm JR</b> <sup>2001</sup>	1448	56 (3.8%)	10 (0.7%)
<b>Elisei R</b> <sup>2004</sup>	10864	47 (0.4%)	44 (0.4%)
<b>Vierhapper H</b> <sup>2005</sup>	8374	56 (0.6%)	27 (0.3%)
<b>Papi G</b> <sup>2006</sup>	1425	23 (1.6%)	9 (0.6%)
<b>Costante G</b> <sup>2007</sup>	5817	22 (0.4%)	15 (0.28%) / 7 (0.12%)
<b>Totales</b>	<b>32784</b>	<b>309 (0.9%)</b>	<b>CMT 143 (0.43%)</b> <b>HCC 10 (0.03%)</b>

**Cuadro 1. Frecuencia de hipercalcitoninemia en nódulos tiroideos y de carcinoma medular de tiroides (CMT) e hiperplasia de células C (HCC).**

En todas las series descritas en el cuadro 1, excepto en la de G. Papi (14), la identificación preoperatoria del CMT se fundamentó en la existencia de una concentración de calcitonina > 100 ng/L (ng/L = pg/ml) en la muestra basal o después de la estimulación con pentagastrina.

En los estudios en los que se realizó biopsia por aspiración se demostró la presencia de carcinoma medular de tiroides en alrededor del 50% de aquellos que tenían calcitonina basal aumentada. Situación prácticamente semejante a la que se observa cuando se considera una concentración de calcitonina basal o estimulada > 100 ng/L, en las series analizadas previamente. Esto es 143 casos de 309 con hipercalcitoninemia correspondieron a CMT.

Se puede concluir que la frecuencia de CMT fue de 0.43% casos en más de 32 000 nódulos evaluados mediante calcitonina y la de HCC de 0.03% casos. Es decir, por cada 1000 pacientes con nódulo tiroideo que se evalúan con calcitonina basal se encontrarán 4 casos de CMT y por cada 10 000 se identificarán 3 casos de HCC.

El grupo de de investigadores del Hospital Gustave Roussy de Francia, encabezado por M. Schlumberger (5), recientemente realizaron un análisis del costo del escrutinio rutinario de nódulos tiroideos, mediante calcitonina. En Francia, la determinación de calcitonina cuesta €24, en consecuencia el costo del escrutinio rutinario con calcitonina sería de €1.8 millones anuales. Considerando la realización de tiroidectomía en todos los casos con calcitonina alta, el costo total sería de €21.3 millones, existiendo un gasto innecesario de €11.4 millones correspondiente a los casos en lo que no se demostraría la existencia de un CMT. En un caso base, el incremento en el costo por año de vida ganado, por paciente evaluado, sería de €35 000.

### ***Calcitonina basal y prueba de pentagastrina en el CMT.***

En el CMT, la concentración de calcitonina se encuentra aumentada tanto en estado basal como después de la estimulación mediante pentagastrina y existe una relación entre la concentración y la masa tumoral así como la presencia de enfermedad sistémica.

De acuerdo con las series descritas previamente, una concentración basal o después de la estimulación con pentagastrina  $\geq 100$  ng/L es muy sugerente de CMT (93% de los casos). Una concentración basal de 500 ng/L indicará la presencia de enfermedad sistémica.

Diversos investigadores sugieren la realización de una prueba de pentagastrina en aquellos individuos con una concentración basal de calcitonina entre 20 y 100 ng/L. De estos se identificará la presencia de CMT en el 25% al 70% de los casos y un pequeño porcentaje corresponderá a hiperplasia de células C.

De acuerdo con el estudio italiano (15) del grupo de G. Constante, en 5817 pacientes con nódulo tiroideo, el valor predictivo positivo (VPP) preoperatorio de una calcitonina basal  $> 20$  ng/L es del 23%. Si la calcitonina basal preoperatoria se encuentra entre 20 y 50 ng/L el VPP es de 8.3%, si está entre 50 y 100 ng/L el VPP es de 25% y si es  $> 100$  ng/L el VPP es del 100%.

En este grupo el VPP de una calcitonina > 100 ng/L durante una la prueba pentagastrina fue del 40%.

De lo anterior se concluye que no existe un valor de calcitonina basal que permita distinguir entre una enfermedad tiroidea benigna y maligna o entre un CMT y una HCC. El grupo italiano de R. Elisei (12) sugiere que los pacientes con calcitonina basal de 50 ng/L deben operarse ya que la sobrevida a 10 años se incrementa de 44% a 87%.

### ***Pruebas de infusión de calcio y de omeprazol en el diagnóstico de CMT.***

Debido a que la pentagastrina ya no está disponible, se recomienda el empleo de infusión de gluconato de calcio (2.5 mg/kg) en 30 segundos, ya que da una información similar a la prueba de pentagastrina (15).

En dos estudios (16-17) se ha empleado omeprazol 20 mg cada 12 horas por 3 y 4 días respectivamente, con la finalidad de incrementar la secreción endógena de gastrina y a través de ella la de calcitonina.

En el primer estudio, de 50 individuos normales el 86% tuvo un valor < 30 ng/L al tercer día (en 6 se encontró entre 30 y 45 ng/L y en uno más en 65 ng/L). En el segundo estudio, ninguno de los 20 individuos normales evaluados tuvo un valor de calcitonina > de 30 ng/L.

En relación con los pacientes con CMT del primer estudio, 8 de 9 ya tenían una calcitonina basal > 100 ng/L (146 a 2589 ng/L) y el incremento de calcitonina fue entre 1.5 y 9 veces. En el segundo estudio solo 8 de 20 casos con CMT la calcitonina se incrementó a > 100 ng/L con la estimulación del omeprazol y en 7 de 20 la calcitonina alcanzó un valor entre 30 y 100 ng/L.

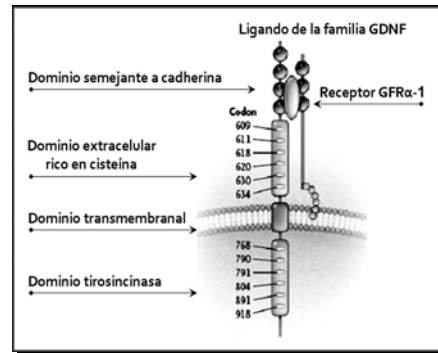
### ***Gen RET.***

El gen RET codifica un receptor tirosincinasa que se expresa en células precursoras de la cresta neural y del tracto urogenital. El RET es esencial para el desarrollo temprano del sistema nervioso simpático, parasimpático y del tracto intestinal, así como del riñón y la espermatogénesis. Las mutaciones germinales inactivadoras del RET causan la enfermedad de Hirschsprung y las mutaciones germinales activadoras causan el carcinoma medular familiar hereditario de tiroides y el asociado con NEM. Por otra parte, los rearrreglos del

RET se asocian al carcinoma papilar así como al adenoma y carcinoma de células de Hürthle (18).

El gen RET fue identificado en 1985 por la transfección de células NIH3T3 con DNA de linfoma humano. Las células NIH3T3 transformadas tenían un gen fusionado que codificaba un dominio de tirosincinasa y ese gen fue llamado posteriormente RET (REarranged during Transfection). Se localiza en el cromosoma 10q11.2, cerca del centrómero,

es de un tamaño de 55 000 bp y contiene 21 exones. Como se observa en la figura, codifica un receptor tirosincinasa asociado a la membrana, que esta constituido por un dominio extracelular, que tiene 4 dominios calcio dependientes, de adhesión celular,



similares al de cadherina y un dominio extracelular yuxtamembranal rico en cisteína. También posee un dominio transmembranal y dos subdominios intracelulares (TK1 y TK2) de tirosincinasa. Se une al receptor GFRα-1 [*glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF)] para formar el receptor para GDNF y otros ligandos. La adición del GDNF resulta en dimerización del sistema receptor y su activación induce la autofosforilación de la tirosincinasa y la activación de diversas vías de señalización intracelular (18).

Se han identificado 3 mecanismos diferentes de activación del receptor RET:

1. Alteración en la bolsa de reconocimiento del sustrato en el centro catalítico (mutaciones del codón 918).
2. Dimerización del receptor y fosforilación cruzada (mutaciones del dominio extracelular)
3. Unión de ATP (mutaciones del dominio intracelular).

### ***RET protooncogen y mutaciones germinales y de novo.***

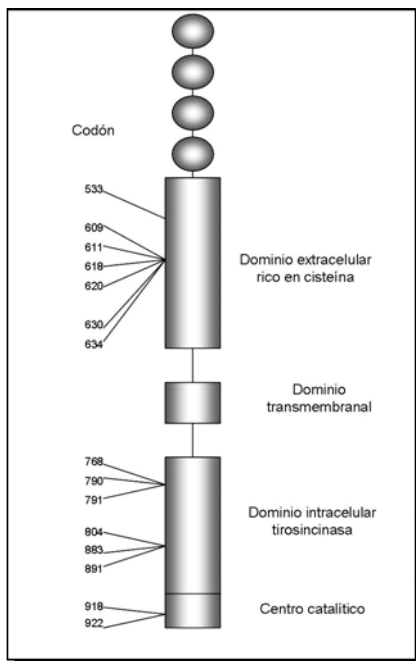
Como se observa en el cuadro 2 las mutaciones germinales del gen RET ocurren en 6 exones (10, 11, 13, 14, 15 y 16) que se localizan tanto en el dominio extracelular rico en cisteínas (exones 10 y 11) como en el dominio tirosincinasa (exones 13 a 16).

En la NEM 2A las mutaciones del gen RET son de tipo germinal y ocurren en el dominio rico en cisteína. Cada mutación cambia una cisteína por otro aminoácido, con lo que se activa al receptor tirosincinasa.

El 98% de las familias con NEM 2A tienen mutaciones en el codón 634 del exón 11 y en los codones 609, 611, 618 y 620 del exón 10. Alrededor del 80% de todas las mutaciones ocurren en el codón 634 del gen RET y el 50% de todas las mutaciones se debe a la sustitución de una cisteína por una arginina.

En el CMT familiar no asociado con NEM, alrededor de la mitad de los familiares tiene una mutación germinal en los codones 618 y 620 (exón 10). También se han descrito mutaciones en los codones 630, 631 y 634 (exón 11), en los codones 768, 790 y 791 (exón 13), codones 804 y 844 (exón 14) y 891 (exón 15).

En el NEM 2B el 95% de los casos tiene una mutación germinal en el codón 918 que sustituye una metionina por treonina. Otras mutaciones menos frecuentes se localizan en el codón 833 (exón 15) y la doble mutación en los codones 804 y 904.



Exón	NEM 2A	CMT Familiar	NEM 2B
10	609, 611, 618, 620	618, 620	
11	634	630, 631, 634	
13		768, 790, 791	
14		804, 844	804
15		891	833
16			918

**Cuadro 2. Mutaciones germinales del RET protooncogen**

Las mutaciones germinales *de novo* se ha encontrado en el 4% al 10% de los casos con NEM 2A y CMT familiar y en la mayoría de los

casos con NEM 2B (1, 19, 20).

### ***RET protooncogen y mutaciones somáticas.***

Las mutaciones somáticas son las que ocurren exclusivamente en el tumor. Se han encontrado en el codón 918 en el 25% al 33% del CMT esporádico. También se han encontrado mutaciones en los codones 618, 634, 768, 804 y 833 de algunos cuantos tumores (1).

### ***Carcinoma medular de tiroides esporádico.***

El cáncer medular de tiroides de tipo esporádico se presenta típicamente en la quinta o sexta década de la vida y es más frecuente en las mujeres. Generalmente se manifiesta como un nódulo solitario (75% al 95% de los casos) que se localiza predominantemente en el tercio superior del lóbulo tiroideo o bien como metástasis en algún ganglio del cuello. En ocasiones puede detectarse mediante la cuantificación de calcitonina, en pacientes con enfermedad tiroidea nodular. En este contexto, debido a la secreción de diversas sustancias como somatostatina, prostaglandinas, VIP, proopiomelanocortina, serotonina, histaminasa, péptido liberador de gastrina también puede manifestarse, especialmente cuando coexisten metástasis a distancia, a través de síntomas sistémicos como diarrea, enrojecimiento facial y como un síndrome de Cushing (1, 2).

El CMT que se presenta como un nódulo tiroideo o como metástasis ganglionares, puede identificarse mediante una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). Sin embargo, la exactitud diagnóstica de ésta es de apenas del 50%, la cual mejora al realizarse inmunohistoquímica para la identificación de calcitonina en el tejido obtenido. Sin embargo, en estadios tempranos cuando existe hiperplasia de células C, la BAAF es poco útil (5).

El CMT frecuentemente se disemina en forma temprana a los ganglios linfáticos regionales de los compartimientos centrales y laterales y en la mayoría de los pacientes, al momento del diagnóstico, existe ya enfermedad metastásica. En efecto, las metástasis ganglionares se encuentran en el 20% al 30% cuando el CMT es menor de 1 cm, en el 50% con tumores de 1 a 4 cm y en el 90% de aquellos en los que la neoplasia es mayor de 4 cm. Por otra parte, el 15% tienen síntomas compresivos o de invasión a las porciones altas del aparato respiratorio y/o digestivo y alrededor del 5% tiene ya metástasis a distancia al momento de establecerse el diagnóstico de la neoplasia (1).



Sobre estas bases, al demostrarse la existencia de CMT deberá precisarse su extensión locorregional y la presencia de metástasis distantes. En forma adicional se sugiere que todo caso índice de carcinoma medular deberá ser evaluado en busca de la presencia de mutaciones germinales en el RET protooncogen, para determinar si existe un fondo hereditario o corresponde a una neoplasia esporádica.

### ***Carcinoma medular de tiroides hereditario.***

El CMT hereditario se transmite de manera autosómica dominante, pudiendo transmitirse de manera aislada como en el caso del carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) o bien como parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2A y 2B (1). Estos subtipos clínicos varían entre sí en relación al espectro de involucro endocrino y el comportamiento biológico del CMT(20).

Los casos hereditarios ocurren como consecuencia de diferentes mutaciones en el RET protooncogen, identificándose correlaciones fenotípicas relacionadas al genotipo así como una penetrancia variable, que es codón específica (21).

La edad de presentación clínica del CMT en los casos hereditarios es más temprana que en los casos esporádicos, generalmente durante la tercera década, afectándose ambos géneros por igual. Las formas familiares de CMT son generalmente multifocales y bilaterales (1). La hiperplasia de células C multifocal es una lesión precursora de CMT aunque la progresión de hiperplasia a CMT microscópico es variable y puede tomar varios años (19).

El NEM 2 es un síndrome autonómico dominante identificado en la actualidad en alrededor de 1000 familias. Todas las variantes de NEM 2 tienen una alta penetrancia para el CMT y el 90% eventualmente desarrollarán evidencia de CMT (19). El CMT generalmente constituye la primera manifestación de NEM 2, encontrándose una penetrancia relacionada con la edad.

En el estudio EUROMED, publicado en 2003, se demostró que el CMT tenía una progresión dependiente de la edad y que era codón específico. Entre mayor sea la penetrancia del fenotipo familiar de NEM 2 asociado con genotipos individuales del RET, la progresión del carcinoma medular de tiroides es más temprana (22).

### **NEM 2A.**

El síndrome de NEM 2A se define clínicamente por la presencia de carcinoma medular de tiroides (90% de los adultos) y feocromocitoma (50%) unilateral o bilateral o hiperplasia paratiroidea primaria (20% al 30%) o bien la presencia de 2 tipos de tumores en múltiples individuos de una misma familia. El NEM 2A corresponde al 75% de los NEM 2 (19, 20).

### **NEM 2B.**

El síndrome de NEM 2B es el más distintivo y agresivo de las variantes de NEM 2. Se caracteriza por CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatosis intestinal, neuromas mucosos e intestinales y rasgos marfanoides. El carcinoma medular de tiroides aparece en la mayoría de los pacientes pero en edades más tempranas y tiende a ser más agresivo que en NEM 2A.

El 95% de los casos de MEN 2B son producto de una mutación germinal en el codón 918 (exón 16) del gen RET, que generalmente se origina como una mutación espontánea *de novo* durante la concepción. (19, 21)

### **Correlación fenotipo-genotipo en CMT hereditario.**

Se ha precisado que existe una correlación importante entre el genotipo de ciertas mutaciones específicas y el fenotipo del paciente, así como en la edad de inicio y la agresividad del CMT (20,22).

La penetrancia del carcinoma medular de tiroides hereditario y de la hiperplasia de células C es de cercana del 100% (18).

De acuerdo con el estudio EUROMEN (22), el diagnóstico de hiperplasia de células C se realizó en una edad promedio de 8.3 años en los que tuvieron mutaciones en el dominio extracelular y de 11.2 años en los que las tenían en el dominio intracelular ( $p < 0.01$ ). En diagnóstico de CMT sin metástasis ganglionares se estableció en una edad promedio de 10.2 años en los que tenían mutaciones en el dominio extracelular y a los 16.6 años en aquellos con mutaciones en el dominio intracelular ( $p < 0.002$ ).

En individuos con mutaciones germinales en el codón 634 existe un riesgo acumulativo de CMT conforme aumenta con la edad, pero no existe evidencia patológica de metástasis ganglionares antes de los 14 años y alcanza una frecuencia del 42% a los 20 años. En estos individuos la edad media de

progresión fue de 6.9 años para la hiperplasia de células C a 10.1 años para el CMT sin metástasis ganglionares y a 16.7 años para el CMT con metástasis ganglionares.

Es decir, en los casos con mutaciones en el codón 634, la hiperplasia de células C progresó a CMT sin metástasis ganglionares en un promedio de 3.2 años y el CMT desarrolló metástasis ganglionares en un promedio de 6.6 años. Los individuos con mutaciones en los exones 13, 14 y 15 progresaron de hiperplasia de células C a CMT sin metástasis ganglionares en un promedio de 5.4 años, por lo que la enfermedad de las células parafoliculares es menos agresiva en estos casos.

Las mutaciones germinales de los codones 918 y 634 son las que se asocian con la presentación más temprana del CMT (9 y 15 meses respectivamente). Por su parte, las mutaciones germinales de los codones 611, 618 y 620 no mostraron evidencia de CMT antes de los 5 años. Finalmente los portadores asintomáticos de las mutaciones germinales en los codones 609, 630, 768, 790, 791, 804 y 891 no requirieron de tiroidectomía profiláctica antes de los 10 años o disección ganglionar antes de los 20 años.

El riesgo de feocromocitoma es de alrededor del 50% con las mutaciones germinales en los codones 634 y 918; es del 8% con las mutaciones localizadas en el exón 10 e infrecuente con mutaciones en los codones 790, 791, 804 y 891.

El hiperparatiroidismo frecuentemente se asocia con la mutación germinal del codón 634 y ocurre habitualmente después de la tercera década de la vida. Es menos frecuente cuando existen mutaciones en los codones 609, 611, 618, 620, 790 y 791 (20).

### ***Carcinoma medular de tiroides familiar.***

El carcinoma medular de tiroides familiar es una variante de NEM 2A en la cual existe una fuerte predisposición para CMT pero no para las demás manifestaciones de NEM 2A. El diagnóstico de CMT familiar puede hacerse únicamente considerado cuando hay 10 o más miembros de la familia que son portadores y varios portadores o afectados tienen > 50 años (19,20) Las mutaciones que más se asocian ocurren en los codones 618 y 620 (exón 10).

También se han demostrado otras mutaciones en los dominios extracelular e intracelular (1, 19)

### ***Tamizaje en el CMT.***

El tamizaje y diagnóstico temprano de los pacientes con riesgo de CMT tiene la finalidad identificar los casos en forma temprana (con hiperplasia de células C o CMT sin metástasis ganglionares) y así mejorar su pronóstico al tratar en forma temprana la enfermedad de las células C y disminuir el riesgo recurrencia y favorecer la posibilidad de curación (5, 21)

Las indicaciones para el tamizaje mediante la búsqueda de mutaciones germinales en el RET protooncogen, en pacientes con cáncer medular aparentemente esporádico incluyen:

1. Edad al momento del diagnóstico menor de 35 años
2. Involucro bilateral o multicéntrico del CMT
3. Historia familiar o sospecha de carcinoma tiroideo familiar.

En los pacientes con CMT en quienes exista sospecha de enfermedad familiar se debe realizar la búsqueda de las diversas mutaciones que ocurren en el gen RET, empleando DNA de sangre periférica o bien de células de la mucosa oral. El estudio se puede iniciar con la secuenciación de los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16 en todos los pacientes con CMT, sin importar la historia familiar o la presentación clínica. Este abordaje permitirá diagnosticar a la mayoría de los pacientes con CMT hereditario, faltando únicamente aquellos con mutaciones raras en los exones 5 (codón 321) y 8 (codón 533). Si no se encuentran mutaciones en estos exones, entonces riesgo de CMT hereditario es muy bajo. En este caso, se puede analizar el DNA tumoral para investigar la presencia de mutaciones somáticas, aunque el estudio tiene una utilidad limitada (19, 20).

En los casos con hallazgos clínicos compatibles con NEM 2B es razonable realizar análisis únicamente de los exones 14 a 16, ya que a la fecha en todas las NEM 2B se han demostrado mutaciones únicamente en estos exones.

En familiares de una persona con una mutación germinal identificada se puede examinar solo el exón o en codón específicamente identificado en la familia.

Cuando existe una alta sospecha de enfermedad hereditaria con un resultado negativo al secuenciar los 6 exones del gen, se debe realizar la secuenciación de los demás exones (20).

Antes de tomarse muestras para el análisis de DNA, debe informarse detalladamente a los familiares sobre la finalidad del estudio. Se debe obtener consentimiento informado para la realización del estudio. Puede requerirse apoyo psicológico antes del análisis de DNA y durante el seguimiento después del diagnóstico. (20)

El escrutinio de feocromocitoma debe realizarse hasta la edad de 20 años en los pacientes con mutaciones asociadas con un nivel de riesgo 1 y 2. En aquellos con mutaciones germinales en los codones 634 y posiblemente 639 desde los 5 años. El escrutinio de hiperparatiroidismo debe comenzarse antes de los 10 años en los portadores de las mutaciones germinales en los codones 634 y 804 y después de los 20 años en las demás (18).

### ***Manejo tiroideo basado en la información genética.***

El codón del gen RET específicamente mutado se relaciona con el tipo de NEM 2 y con la agresividad biológica del CMT. Por lo anterior, el codón de RET mutado y los hallazgos intrafamiliares deben tomarse en cuenta para el manejo tiroideo.

Se ha dividido al carcinoma medular de tiroides hereditario en tres categorías de riesgo de acuerdo a la mutación en RET protooncogen. Esta clasificación se basa en el riesgo potencial de metástasis locales y a distancia a edad temprana.

### ***Nivel 3 o de riesgo mayor.***

Los portadores de mutaciones de riesgo mayor, en el codón 918, desarrollan CMT a la edad promedio de 9 meses, metástasis ganglionares a los 2.7 años en promedio y las metástasis a distancia a los 5 años en promedio.

Los pacientes con mutaciones en los codones 883, 918 y 922 se clasifican como de riesgo mayor por la aparición temprana del CMT y deben tratarse con tiroidectomía total profiláctica durante el primer año de vida. La progresión de la neoplasia es rápida ya que desarrollan metástasis en un lapso corto de

tiempo, por lo que se deberá realizar disección ganglionar durante la tiroidectomía.

### ***Nivel 2 o de riesgo alto.***

Los portadores de mutaciones de alto riesgo desarrollan CMT en una edad promedio de 1 año (codones 630 y 634) y de 5 años (codones 609, 611, 618 y 620). Las metástasis ganglionares ocurren en la primera década en los portadores del codón 634 y en la segunda década en el resto de los portadores de alto riesgo,

Los portadores de mutaciones en los codones 609, 611, 618, 620, 630 y 634 se consideran como de alto riesgo para el desarrollo temprano de CMT temprano. Deben de ser tratados con tiroidectomía total antes de los 5 años. La disección ganglionar debe realizarse desde los 5 años en aquellos con la mutación en el codón 634 y desde los 10 años para el resto de mutaciones.

### ***Nivel 1 o de riesgo menor.***

Los portadores de mutaciones de riesgo menor, en los codones 768, 790, 791 y 891 desarrollan CMT desde la segunda década y metástasis ganglionares desde la segunda a la cuarta década y metástasis a distancia desde la cuarta década. Existe la excepción de una niña de 6 años con mutación en el codón 804 que tenía un CMT metastático a distancia.

Los portadores de mutaciones en los codones 768, 790, 791, 804, 891 se consideran de riesgo menor, recomendándose tiroidectomía total antes los 5 años en aquellos con mutaciones del codón 804 y antes de los 10 años en el resto de mutaciones. Se realizará disección ganglionar desde de los 20 años (21, 23)

La prevención o curación del CMT hereditario se puede lograr mediante cirugía, pero su éxito depende de una cirugía inicial adecuada en momento oportuno. Es por esto que la cirugía, de ser posible, debe realizarse antes de la edad de que exista una posible progresión de hiperplasia de células C a CMT (19,21-23).

La imposibilidad de predecir la transformación de la hiperplasia de células C hacia CMT, ha llevado a que diferentes grupos ofrezcan cirugía profiláctica a

los portadores asintomáticos de mutaciones germinales del gen RET, a pesar de concentraciones normales de calcitonina basal y estimulada. (21, 23)

### ***Evaluación clínica preoperatoria.***

El CMT puede diseminarse por invasión local o mediante metástasis a los ganglios del cuello o a distancia. La diseminación del CMT es más frecuente hacia los compartimientos centrales (nivel VI) seguido de los ganglios de la cadenas yugulares ipsilaterales (niveles II al V) y los ganglios cervicales contralaterales. También hay diseminación al mediastino superior y anterior (24).

La diseminación hematógena ocurre hacia el pulmón, hígado, huesos, cerebro y tejidos blandos. La diseminación metastásica puede ser difícil de evaluar mediante estudios de imagen debido al patrón fino de tipo miliar de estos depósitos.

Al momento del diagnóstico deben realizarse ultrasonido o TAC de cuello, para identificar el involucro en ganglios linfáticos y TAC de tórax en busca de metástasis pulmonares y/o mediastinales. Antes de la cirugía debe realizarse medición de calcio y fósforo en sangre, así como de PTH molécula intacta de catecolaminas y metanefrinas ante la posibilidad de tratarse de una NEM 2.

### ***Pronóstico.***

El pronóstico del CMT es generalmente bueno, con una supervivencia a 10 años entre el 70% y el 90% en estadios tempranos y en menores de 40 años. Es decir, el pronóstico depende principalmente del estadio del tumor y de la edad al diagnóstico. El pronóstico ha mejorado recientemente debido a un diagnóstico más temprano y a la mejoría en las técnicas quirúrgicas.

Entre los factores pronósticos relacionados con la evolución del carcinoma medular de tiroides se encuentran: edad al momento del diagnóstico, género masculino, extensión inicial, tamaño del tumor, invasión extratiroidea, invasión vascular, inmunorreactividad para calcitonina y concentraciones de calcitonina después de la cirugía tiroidea (1).

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años es mayor en pacientes  $\leq 40$  años comparados con los  $\geq 40$  años (95 vs 65% y 75 vs 50% respectivamente).

La presencia de metástasis ganglionares y metástasis distantes al momento del diagnóstico empeora de manera significativa el pronóstico y la sobrevida. Las metástasis a distancia representan la principal causa de muerte relacionada a CMT y la sobrevida es de 20% a 10 años.

La extensión de la cirugía también es un factor pronóstico significativo e independiente para la sobrevida.(8)

### ***Concentración calcitonina y ACE antes y después de la cirugía.***

La medición de calcitonina confirma la capacidad secretora del tumor y su concentración debe ser evaluada en el seguimiento prospectivo del paciente.

Las concentraciones de calcitonina se han correlacionado con el tamaño del tumor, tanto en casos esporádicos como en familiares.

Entre más alta sea la concentración calcitonina existe una menor probabilidad de que se normalice después de la cirugía. La normalización postoperatoria de la calcitonina se asocia con una sobrevida del 97% a 10 años.

La tasa de normalización de calcitonina puede variar entre los centros hospitalarios, tipo de pacientes y extensión de intervención quirúrgica.

En general, se define como normalización de calcitonina postoperatoria a una calcitonina basal y estimulada <10 pg/ml después de la cirugía. Se logra esta concentración en 83% al 95% de los pacientes sin metástasis ganglionares y en 21% al 32% de los pacientes con metástasis ganglionares.

El tiempo de duplicación de las concentraciones de calcitonina se considera un factor pronóstico para la sobrevida. En un estudio de 65 pacientes seguidos de 3 a 30 años, la sobrevida a 10 años fue de 8%, 37% y 100% para los tiempos de duplicación de calcitonina de 6 meses, entre 6 meses y 2 años y más de 2 años respectivamente (25).

El antígeno carcinoembrionario (ACE) se produce por las células C neoplásicas y es útil en el seguimiento debido a que la presencia de altas concentraciones indican progresión de enfermedad. (1)

En efecto, en el estudio reciente de A. Machens (26), realizado en 150 pacientes con CMT encontró que en los 54 casos con ACE mayor de 10 ng/ml existía una mayor frecuencia de estadios clínicos avanzados como se muestra en el cuadro 3.



	ACE 4.7-10 ng/ml	ACE 10.1-30 ng/ml	ACE 30.1-100 ng/ml	ACE > 100 ng/ml
Metástasis a >10 ganglios linfáticos	0%	9%	53%	69%
Involucro del compartimiento central	33%	36%	73%	93%
Involucro del compartimiento ipsilateral	20%	27%	67%	88%
Involucro del compartimiento contralateral	22%	10%	36%	73%
Metástasis distantes	0%	27%	13%	75%

**Cuadro 3. Extensión de CMT de acuerdo con la concentración de ACE**

De este estudio se puede concluir que un ACE >30 ng/ml indica metástasis en los compartimientos central e ipsilateral y un ACE >100 ng/ml indica la existencia de metástasis contralaterales y a distancia.

***Estratificación clínico-patológica (Estadíaje).***

La diseminación del CMT es más frecuente a los compartimientos centrales (nivel VI) seguido de los ganglios de la cadena yugular ipsilateral (niveles II a V) y los ganglios contralaterales. También hay diseminación al mediastino superior y anterior y a otros órganos.

La diseminación hematógena ocurre hacia el pulmón, el hígado, los huesos, el cerebro y los tejidos blandos. La diseminación metastásica puede ser difícil de evaluar mediante estudios de imagen debido al patrón fino de tipo miliar de estos depósitos. La laparoscopia permite identificar depósitos hepáticos pequeños no visibles por imagenología convencional en el 25% de los pacientes con calcitonina alta después de cirugía.

Para la estratificación clínico-patológica del CMT diversos investigadores emplean los criterios TNM propuestos en la 5ª o en la 6ª edición, del 2002 propuesta por el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Estos criterios se basan en el tamaño tumoral (T) con la presencia o ausencia de invasión extratiroidea, metástasis ganglionares locales y regionales (N) y metástasis a distancia (M).

**Estadios del CMT de acuerdo con la 6ª edición del AJCC (27):**

- Estadio I** Tumor  $\leq$  2 cm limitado a la tiroides
- Estadio II** Tumor entre 2 y 4 cm limitado a la tiroides.
- Estadio III** Tumor  $\leq$  2 cm hasta  $>$  4 cm limitado a la tiroides o bien cualquier tumor con mínima extensión extratiroidea (músculos pretiroideos y tejido peritiroideo).  
Pueden coexistir o no metástasis ganglionares al nivel VI (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngea/ganglio Delfiano)
- Estadio IV** Tumores de cualquier tamaño que invaden los tejidos peritiroideos (tejido celular subcutáneo, traquea, laringe esófago o nervio recurrente).  
Pueden o no coexistir metástasis ganglionares ipsilateral.  
Tumores de 2 a 4 cm con metástasis ganglionares contralaterales  
Tumores que invaden la fascia prevertebral, la carótida y/o los vasos mediastinales y tiene metástasis ganglionares ipsi y/o contralaterales  
Cualquier tumor con metástasis ganglionares ipsi y/o contralaterales y metástasis a distancia

Considerando la estratificación propuesta por el AJCC, la sobrevida de los pacientes con CMT se correlaciona con el estadio. Así a 10 años es del 100% en estadio I, del 93% en estadio II, del 71% en estadio III y del 20% en estadio IV. Otros investigadores refieren una tasa de sobrevida del 75% al 85% a los 10 años (1,28).

***Tratamiento.***

La cirugía es el tratamiento primario más efectivo para el CMT. La primera intervención quirúrgica representa la mejor oportunidad para un tratamiento adecuado, con la finalidad de mejorar la sobrevida y curar al paciente.

En la actualidad el conocimiento del tipo de la mutación germinal del RET protooncogen y de la extensión de la enfermedad son necesarias para determinar el momento y tipo más oportuno de cirugía tiroidea que se realizará en cualquier paciente con CMT hereditario.

### ***Tratamiento del CMT esporádico.***

El diagnóstico preoperatorio, la estratificación clínico-patológica, la extensión de la tiroidectomía y de la disección ganglionar y el momento de la cirugía, así como el conocimiento de las variables pronósticas que influyen en la sobrevida, son los puntos clave para el tratamiento del CMT esporádico

### ***Microcarcinoma medular de tiroides.***

En el microcarcinoma medular de tiroides se han realizado diferentes abordajes incluyendo lobectomía, tiroidectomía total y disección ganglionar. Al realizarse disección nodal las metástasis son raras aunque y se reportan mayores complicaciones. Sin embargo, en un estudio se reportaron metástasis ganglionares en hasta el 10% de los casos en microcarcinoma medular.

Los estudios que describen el tratamiento quirúrgico y la evolución de estos pacientes son retrospectivos y no controlados. Por lo tanto, no existe una recomendación definitiva en relación al tipo de cirugía tiroidea que debe realizarse. Las disecciones quirúrgicas extensas parecen no ser necesarias en la mayoría de los pacientes (24).

### ***CMT esporádico clínicamente aparente.***

El CMT clínicamente evidente frecuentemente tiene metástasis a ganglios cervicales. Los ganglios del compartimiento central (nivel VI) son los más frecuentemente involucrados, seguidos por los ganglios ipsilaterales y contralaterales (niveles II-V).

Este tipo de pacientes deberán ser tratados con tiroidectomía total con disección de los ganglios de compartimiento central y disección ganglionar ipsilateral y/o contralateral. En la disección central se realiza linfadenectomía desde el hueso hioides hasta los vasos innominados, y lateralmente hasta las arterias carótidas. El uso preoperatorio de ultrasonido puede ser útil en determinar la extensión de la resección ganglionar (24).

Ante la baja sensibilidad del ultrasonido para la detección de ganglios en el compartimiento central y con el fin de evitar riesgos potenciales relacionados a una reintervención, algunos autores recomiendan disección rutinaria del compartimiento central y en los casos con incremento persistente de calcitonina deberá realizarse disección de compartimientos laterales (28).

La reducción posquirúrgica de calcitonina basal y estimulada habitualmente indica la resección completa del tumor. Aunque la reducción de la calcitonina generalmente es rápida, frecuentemente se observa una reducción más tardía. Se debe realizar un seguimiento prospectivo del paciente para evaluar la posibilidad de enfermedad persistente o recurrente (24).

### ***Tratamiento del CMR hereditario.***

El tratamiento de este tipo de pacientes debe basarse en el tipo de mutación germinal identificada en el paciente y de acuerdo con el nivel de riesgo al que corresponda como se describió previamente.

### ***Enfermedad residual y recurrente en el CMT.***

La primera evaluación bioquímica postoperatoria de las concentraciones de calcitonina y de ACE debe realizarse al tercer mes de la tiroidectomía. Si la calcitonina basal y después de estimulación se encuentra normal, se considera que el paciente está libre de enfermedad.

En los pacientes sin metástasis ganglionares se obtiene la curación de la enfermedad en el 70% al 90% de los casos, en aquellos con metástasis ganglionares en el 20% al 30% y solo en el 4% de aquellos con metástasis en más de 10 ganglios (1).

Las concentraciones altas de calcitonina ( $> 10$  ng/L) y de ACE ( $>10$  ng/ml) tres meses después de la cirugía sugieren enfermedad residual y cuando ocurren seis meses después de la tiroidectomía sugieren la presencia de enfermedad recurrente o metastásica. Los sitios más comunes de metástasis en orden de frecuencia son: ganglios linfáticos, pulmones, hígado, huesos y sistema nervioso central (SNC) (19).

Las concentraciones de calcitonina  $>100$  ng/L deben llevar a investigar la presencia de enfermedad residual o recurrente potencialmente resecable en cuello o la presencia de metástasis a distancia. Las concentraciones  $>500$  ng/L sugieren fuertemente la existencia de metástasis a distancia. La concentración de calcitonina  $>1000$  ng/L, sin la existencia de CMT en cuello, mediastino o pulmones, indican la presencia de enfermedad sistémica, siendo posiblemente el hígado el primer sitio afectado.

### ***Métodos de imagen para identificar enfermedad residual y recurrente.***

Se han evaluado varios métodos de imagen para la detección de tejido tumoral residual y recurrente. Se recomiendan estudios de imagen iniciales como ultrasonido de cuello y la TAC de tórax y abdomen.

La resonancia magnética (RM) tiene una sensibilidad de 93% con una especificidad de 75% para diferenciar una cicatriz de una recurrencia tumoral y en sospecha de lesiones óseas la RM ha demostrado superioridad.

El PET con  $^{18}\text{F}$ -desoxiglucosa se ha utilizado en casos con calcitonina entre 500 y 1000 ng/L con una sensibilidad de 78%.

La evaluación gammagráfica para la detección de metástasis empleando  $^{111}\text{In}$  pentreótido ha mostrado una sensibilidad 37% al 71% y con  $^{99}\text{Tc}$  DMSA (ácido dimercaptosuccínico) una sensibilidad del 68%. Por su parte, el uso de anticuerpos contra ACE marcados con  $^{111}\text{In}$  o con  $^{99}\text{Tc}$  tienen una sensibilidad del 96% y una especificidad de 83%.

Sin embargo, si el tamaño del tumor es de pocos milímetros y la elevación de calcitonina es leve a moderada, el tumor puede no ser detectado por estos métodos.

En un estudio que comparó diferentes métodos de imagen para la detección de involucro óseo, en enfermedad recurrente de CMT, se demostró que la gammagrafía permitía identificar un 56% de los casos, la RM al 75.8% y la inmunogammagrafía post radioinmunoterapia al 88.6% (29).

### ***Cateterismo venoso selectivo en enfermedad residual o recurrente.***

Por otra parte, el cateterismo venoso selectivo representa un método adicional para guiar al cirujano sobre el sitio que debe ser operado, o bien para evitar una cirugía innecesaria en caso de que exista ya una enfermedad sistémica. El cateterismo venoso selectivo ha sido el método de elección para la localización de metástasis de CMT en pacientes con hipercalcitoninemia sin evidencia de tumor mediante métodos convencionales de imagen.

La medición basal y después de estimulación con pentagastrina de calcitonina tanto en una vena periférica, como en las venas suprahepáticas hepáticas y la vena cava superior e inferior permite la identificación de metástasis hepáticas. Cuando se obtiene un gradiente, manifestado por la presencia de un pico de secreción a los 2 minutos en las venas suprahepáticas, se concluye que

existen metástasis hepáticas. Si se colocan también catéteres en las venas yugulares durante este procedimiento, la evaluación incluirá la posible identificación de una recurrencia o persistencia tumoral a nivel de cuello, que no haya sido identificada por otros métodos de imagen (30, 31)

En pacientes con tumores residuales pequeños localizados en el cuello, con valores de calcitonina moderadamente elevados (entre 100 y 250 ng/L), puede realizarse un cateterismo selectivo con estimulación con pentagastrina, midiendo la calcitonina en ambas venas yugulares y una periférica seguido de ultrasonido de alta resolución. En un estudio reciente en el que se realizó cateterismo en venas yugulares, el pico de secreción de calcitonina se detectó a los 20 segundos o en máximo a los 40 segundos, a diferencia del que se observa entre el primero y segundo minutos cuando se realiza un cateterismo para identificar la presencia de metástasis hepáticas (32).

### ***Angiografía hepática y laparoscopia para la identificación de metástasis***

Las metástasis hepáticas generalmente son pequeñas, subcapsulares e hipervasculares lo difícilmente pueden identificarse con los métodos de imagen habituales.

Un estudio reciente demostró que la angiografía es de utilidad para la detección de metástasis hepáticas de CMT en pacientes con hipercalcitoninemia.

Al compararse con TAC de 2 fases y RM se encontraron metástasis hepáticas con frecuencia mediante éstos métodos (8/58 por RM y 7/60 con TAC). La angiografía detectó involucro hepático en 54/60 casos. Las metástasis hepáticas fueron múltiples, hipervasculares y pequeñas. (33)

En este estudio se sugiere una frecuencia similar de involucro ganglionar y hepático, lo que explica la baja tasa de curación después linfadenectomía cervical. Sin embargo, aunque la angiografía es un método muy efectivo para el adecuado estadiaje de los pacientes con hipercacitoninemia, tiene el inconveniente de ser un procedimiento invasivo.

La laparoscopia permite evaluar directamente al hígado para identificar depósitos hepáticos pequeños, en 25% de los pacientes con calcitonina elevada, y que no eran visibles por imagenología convencional (32).

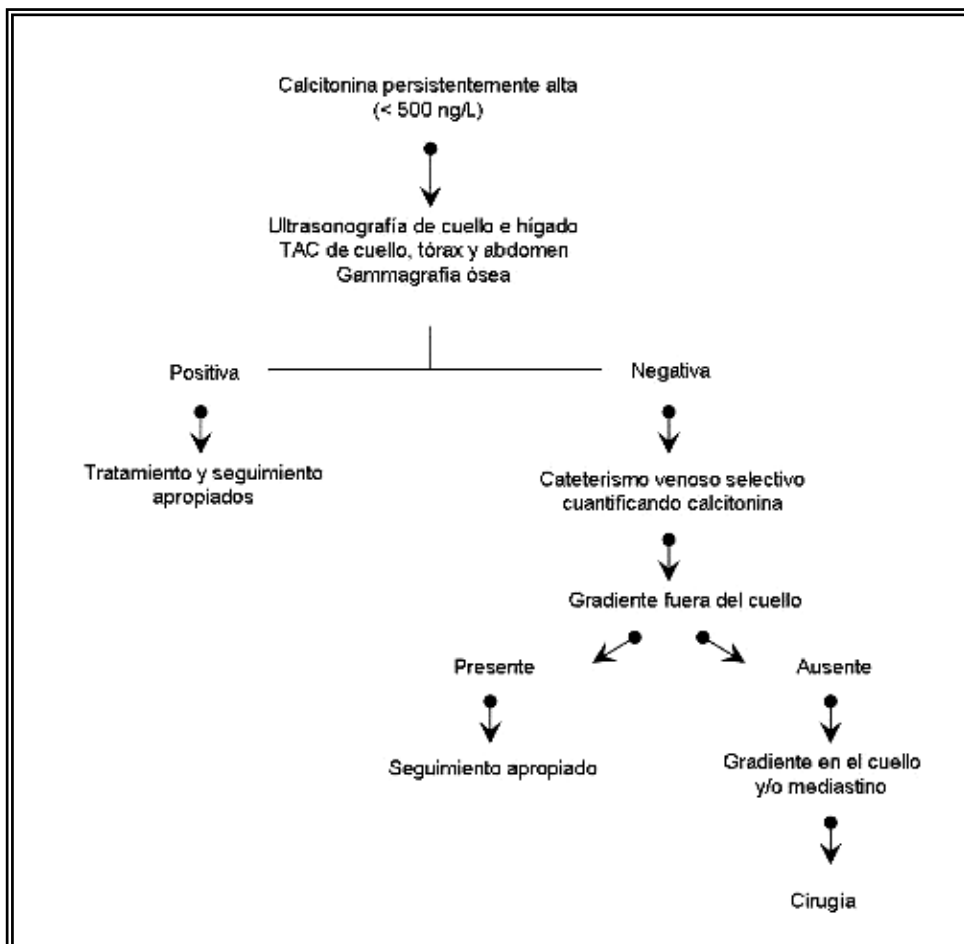
La laparoscopia permite identificar la presencia de metástasis en la mayoría de los casos en los que otros métodos de imagen son poco sensibles. Al

comparar la laparoscopia con el cateterismo selectivo pareciera que este último permite identificar pequeños focos de CMT que también escapan a la detección mediante otros métodos de imagen (34).

**Matriz de decisión diagnóstica en caso de recurrencia o persistencia.**

En el Instituto Gustave-Roussuy de Francia (1) sugieren la siguiente matriz de decisión para identificar la presencia de enfermedad residual o recurrente en pacientes con una concentración de calcitonina < 500 ng/dl, ya que por arriba de esta cifra es muy probable que exista enfermedad sistémica en el paciente.

**Matriz de decisión diagnóstica y terapéutica  
para el diagnóstico de recurrencia o persistencia del CMT**



**Reoperación del CMT residual o recurrente.**

Con la resección de enfermedad residual o recurrente que teóricamente se encuentra localizada solo en el cuello, se logra una reducción y normalización las concentraciones de calcitonina en alrededor del 25% de los casos (35).

Los pacientes en los que se logra obtener una reducción >50% en las concentraciones de calcitonina después de la reoperación, tienden a desarrollar con menor frecuencia metástasis a distancia, cuando se les compara con aquellos en los que no se logra disminuir la calcitonina en esa magnitud (36).

En un estudio donde se reoperaron 33 pacientes con enfermedad residual o recurrente, se encontró CMT en el 64% de los casos en las cadenas ganglionares laterales, en el 22% en los ganglios del compartimiento central y en el 14% en mediastino anterior. Debido a la alta frecuencia de recurrencia en cadenas ganglionares del cuello se sugiere un probable beneficio de la disección lateral, al momento de la cirugía inicial, especialmente en los casos con metástasis ganglionares presentes (36, 37).

Con frecuencia las reoperaciones de cuello en el CMT son laboriosas debido a la pérdida de los planos anatómicos como consecuencia de la cicatrización. Por lo anterior, existe un mayor riesgo de lesión de las paratiroides, del conducto torácico y del nervio recurrente laríngeo, así como una baja probabilidad de lograr la curación del paciente. En este contexto, se deberán considerar cuales son las características clínicas y del tumor antes de planear una reoperación. Es poco probable que la calcitonina disminuya significativamente cuando exista extensión del tumor mas allá de la cápsula (pT4) y cuando existan 10 ganglios con metástasis o involucro mediastinal significativo, al realizarse la primera operación (1).

En los casos en los que no se logra identificar el sitio de recurrencia, se ha sugerido que se mantenga al paciente en observación ya que de acuerdo con la experiencia de la Clínica Mayo su sobrevida es del 85% en los siguientes 10 años (38).

En algunos casos la reoperación es solo paliativa con el fin prevenir la invasión y compresión de estructuras mayores, lograr un mejor control locorregional de la neoplasia y ocasionalmente mejorar el tiempo de sobrevida (24).

### ***Quimioembolización transarterial para enfermedad hepática metastásica.***

El hígado es uno de los principales sitios de enfermedad metastásica del CMT y cuando las metástasis son grandes, progresivas o asociadas con síntomas como diarrea, se requiere de un tratamiento eficaz.



Los pacientes con metástasis hepáticas pueden beneficiarse con la quimioembolización transarterial. En un estudio de 12 pacientes se utilizó doxorubicina lográndose una respuesta parcial (con una mediana de 17 meses) en 5 pacientes (42%) y estabilización durante 2 años en 5 pacientes (42%), existiendo toxicidad mínima y transitoria. La extensión del involucro hepático fue el principal factor que influyó en los resultados, observándose respuestas parciales en pacientes con menos del 30% (39).

### ***Radioterapia***

La radioterapia externa tiene una utilidad limitada y no se ha demostrado que mejore la sobrevida. Puede tener utilidad en el control local de la enfermedad recurrente aunque no logra una reducción en las concentraciones de calcitonina. La radioterapia tiene un fin paliativo y se emplea para metástasis óseas sintomáticas y para metástasis mediastinales y en SNC. Puede ser un tratamiento adyuvante a la cirugía, en pacientes con una respuesta incompleta, con invasión extratiroidea directa, en la enfermedad recurrente y en la enfermedad ganglionar extensa. (24, 40)

Las células C tiroideas no concentran yodo radioactivo por lo que este tipo de tratamiento no ha sido de utilidad en pacientes con CMT.

### ***Terapia Sistémica.***

En la actualidad no se ha encontrado una terapia efectiva para las metástasis a distancia del CMT esporádico. Los pacientes con enfermedad metastásica progresiva que no pueden ser tratados mediante cirugía o radioterapia pueden ser candidatos a terapia sistémica. El tratamiento con quimioterapia citotóxica o modificadores de la respuesta biológica pueden tener algún beneficio.

### ***Quimioterapia citotóxica.***

Se han utilizado múltiples esquemas de quimioterapia sin un éxito significativo, que incluyen: doxorubicina, estreptozotocina, 5-FU-dacarbazina, cilofosfamida y vincristina. En general la respuesta es parcial y transitoria y se observa en alrededor del 20% y no se ha demostrado beneficio para mejorar la sobrevida. La doxorubicina es el agente más efectivo aunque menos del 40% tienen una respuesta objetiva, ninguna es completa y la duración es generalmente corta.

Se han observado mejores resultados con la combinación de regímenes de quimioterapia particularmente los que contienen dacarbazina (24, 35, 40, 41). Debido a que los reportes publicados sobre la terapia sistémica para CMT han demostrado poco efecto, ninguno de los regímenes evaluados es recomendado. Se sugiere que los pacientes con metástasis a distancia ingresen a protocolos clínicos que evalúen nuevos agentes y regímenes de forma controlada. (24)

### **Radioinmunoterapia.**

Debido a que las células C secretan ACE, se han utilizado anticuerpos anti-ACE marcados, como agente terapéutico en CMT. Se ha encontrado un efecto antitumoral utilizando anticuepos anti-ACE marcados con <sup>131</sup>I mejorando la sobrevida en algunos pacientes (40).

Un estudio reciente con labetuzumab (anticuerpo monoclonal anti-ACE) demostró una inhibición significativa en el crecimiento tumoral de CMT *in vivo*, con sensibilización de los tumores a quimioterapia convencional. Sin embargo un estudio fase I empleando labetuzumab como parte de terapia combinada demostró un beneficio limitado en enfermedad avanzada.

La mejor comprensión de la patogénesis molecular del CMT ha llevado a la evaluación de terapias moleculares (42).

El mesilato de imatinib (Gleevec) un inhibidor de tirosincinasa utilizado en LMC y tumores del estroma gastrointestinal. Se ha demostrado una inhibición dosis dependiente en las células de CMT y una inhibición de la fosforilación del RET protooncogen. En un estudio reciente fase II con 15 pacientes con CMT no se observó respuesta con el fármaco.

El ZD6474 (Zactima) es otro inhibidor de tirosincinasa con actividad específica contra la proteína RET y actualmente se está evaluando en pacientes con CMT hereditario localmente avanzado y metastático. Aún no se ha evaluado en el CMT esporádico. Un estudio reciente con el fármaco realizado en 15 pacientes con CMT hereditario se observó una respuesta parcial en 3 pacientes, estabilización de la enfermedad en 10 casos y progresión en 2 más. Se observó reducción en las concentraciones de calcitonina y ACE en la mitad de los pacientes evaluados.

***Análogos de somatostatina e interferón.***

Los análogos de somatostatina, octreótido y lanreótido, así como el interferón alfa como modificador de la respuesta biológica se han evaluado en pacientes con CMT avanzado, pero solo infrecuentemente han producido una disminución objetiva del tamaño tumoral, aunque tienen cierto efecto sobre los síntomas relacionados a la enfermedad (40).

## **Justificación.**

El cáncer medular de tiroides es poco frecuente, correspondiendo al 5-10% de los casos de cáncer tiroides. A pesar de su baja frecuencia, en la mayoría de los casos existe enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

Debido a que se trata de una enfermedad que reduce la esperanza de vida y es una neoplasia potencialmente prevenible y curable mediante su detección y tratamiento oportuno, es indispensable su identificación temprana.

Mediante el análisis genético en busca de mutaciones germinales en el RET protooncogen es posible identificar a los casos hereditarios y realizar un tamizaje y un tratamiento oportuno en los familiares del paciente afectado.

Al ser una enfermedad de muy baja frecuencia, no existe información sobre los casos de CMT en nuestro país.

En el INCMNSZ no se han realizado estudios con el fin de identificar la población de pacientes con cáncer medular de tiroides, sus características y evolución. Además, en el INCMNSZ se cuentan con las herramientas de biología molecular para identificar los casos hereditarios y así realizar detección oportuna y tratamiento lo cual puede influir en pronóstico de la enfermedad en los familiares del paciente índice.

## **Hipótesis.**

1. La mayoría de CMT diagnosticados en el INCMNSZ son de tipo hereditario.
2. La mayoría de pacientes continúan siendo diagnosticados en estadios avanzados asociados con la presencia de metástasis.
3. Existe un gran porcentaje de pacientes a los cuales no se ha realizado análisis de la mutación en RET protooncogen.
4. Existe un gran porcentaje de pacientes con CMT en los cuales no se les ha realizado tamizaje a los familiares.
5. No se ha desarrollado un protocolo de manejo para el tratamiento y estadificación del CMT.

## **Objetivos.**

### *Objetivos Específicos:*

1. Identificar los casos de CMT entre enero de 1987 y marzo del 2007 en el INCMNSZ.
2. Determinar la frecuencia del CMT, dentro de los cánceres de tiroides entre 1987 y marzo del 2007.
3. Evaluar las características demográficas de la población de pacientes con CMT que son atendidos en el INCMNSZ.
4. Evaluar los factores pronósticos de los pacientes al momento de la cirugía.
5. Evaluar la distribución de los distintos tipos de CMT en los pacientes con esta neoplasia que son atendidos en el INCMNSZ.

### *Objetivos Secundarios.*

1. Evaluar la frecuencia de las enfermedades endocrinas asociadas con CMT hereditario.
2. Evaluar la evolución y desenlaces de los pacientes con CMT desde su diagnóstico hasta la fecha.
3. Evaluar la relación entre la presencia de distintos factores pronósticos y la recurrencia de enfermedad.
4. Identificar el porcentaje de pacientes a los cuales se les realizó tamizaje para análisis de mutaciones germinales en el RET protooncogen.
5. Identificar el grupo de pacientes con CMT aparentemente esporádico con mutaciones germinales en el RET protooncogen.
6. Evaluar porcentaje de pacientes en quienes se realizó tamizaje a familiares.
7. Identificar a los pacientes en los pacientes con características sugerentes de enfermedad hereditaria, para realizarse el tamizaje de mutaciones en el RET protooncogen en sus familiares.
8. Realizar tamizaje a familiares de pacientes con mutaciones en RET protooncogen.

## **Material y Método.**

### I. Diseño del Estudio:

Retrolectivo, descriptivo y transversal

### II. Universo del Estudio.

Pacientes atendidos en el INCMNSZ entre enero 1987 y marzo del 2007 con de cáncer de tiroides.

### III. Población de Estudio.

Pacientes con CMT atendidos en el INCMNSZ entre enero 1987 y marzo del 2007.

### IV. Criterios de Inclusión:

Pacientes atendidos en el INCMNSZ con diagnóstico histopatológico de cáncer medular de tiroides.

### V. Criterios de Exclusión:

Pacientes con hipercalcitonimemia fisiológica y reactiva y aquellos que tengan un cáncer tiroideo de estirpe diferente al CMT.

### VI. Recursos Materiales.

Expedientes médicos de los pacientes con cáncer tiroideo entre enero de 1987 y marzo de 2007 en el INCMNSZ.

Hojas de recolección y vaciamiento de datos.

Computadora con hoja de cálculo y procesador de texto.

Impresora

### VII. Recursos Humanos.

Una persona para recolección de datos y vaciamiento en hoja de cálculo.

Personal del archivo clínico.

### *Variables Independientes*

Edad al diagnóstico

Género

Tipo de cirugía Inicial  
Tamaño del tumor  
Estadio Inicial TNM  
Valor de Calcitonina  
Tipo de CMT

*Variables Dependientes*

Curación  
Recurrencia del CMT  
Mortalidad

1. Se solicitó en el Archivo Clínico del INCMNSZ la lista de registros de expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides entre el periodo de enero de 1987 y marzo del 2007.

2. Se procedió a revisar todos los expedientes con cáncer tiroideo obteniéndose así los distintos tipos de cáncer tiroideo en ese periodo de tiempo con fines de identificar los cánceres medulares de tiroides y determinar su frecuencia.

3. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de CMT obteniéndose los siguientes datos: fecha de ingreso al INCMNSZ, características demográficas (edad, género, lugar de origen, edad al momento del diagnóstico del CMT), forma de presentación del CMT (nódulo tiroideo, ganglio en cuello, diarrea, tamizaje con prueba estimulación con calcio o pentagastrina, determinación de mutación germinal en el RET protooncogen), tiempo de evolución, tipo de cirugía realizada (tiroidectomía total, subtotal, hemitiroidectomía), compartimientos ganglionares disecados, fecha de la primera cirugía.

El diagnóstico de CMT se fundamentó en el resultado histopatológico de la pieza quirúrgica.

4. Se obtuvieron las características histopatológicas del tumor como: tamaño, localización, multicentricidad, bilateralidad invasión capsular, invasión vascular, invasión linfática, invasión extratiroidea, metástasis ganglionares y número, coexistencia de hiperplasia de células C.



El tamaño tumor se determinó por su diámetro obtenido en el estudio histopatológico y como el diámetro mayor del tumor más grande si la neoplasia era multicéntrica.

5. Se obtuvieron las concentraciones sanguíneas de calcitonina y ACE antes de la cirugía en los casos en que se contaba con la información, y en todos los casos durante su seguimiento.

6. Se determinó el estadio inicial por TNM 6ta edición al momento de la cirugía inicial.

7. Se obtuvo información sobre el desarrollo de otras manifestaciones de NEM como historia familiar de CMT, feocromocitoma o hiperparatiroidismo, así como la presentación en el paciente de feocromocitoma, hiperparatiroidismo o presencia de habitus marfanoide, gangioneuromatosis en mucosas o intestinal. En caso de presentar feocromocitoma o hiperparatiroidismo se obtuvo la información referente a la cirugía realizada y la fecha de ésta, así como la presentación unilateral o bilateral del feocromocitoma.

El diagnóstico de feocromocitoma se fundamentó en el estudio histopatológico, el incremento de metanefrinas y/o catecolaminas y la visualización de un tumor adrenal mediante estudios de imagen.

8. Se documentaron los casos de recurrencia tumoral y las intervenciones quirúrgicas realizadas, el tipo de éstas y los reportes histopatológicos.

9. Se documentaron las concentraciones sanguíneas de calcitonina y ACE en casos de recurrencias así como el porcentaje de pacientes que normalizó los niveles de calcitonina posteriormente a la cirugía.

10. Se estableció el tiempo de evolución entre la primera cirugía y la recurrencia.

11. Se estableció la relación entre el tipo de cirugía realizada, estadio, edad y la presencia y el tiempo de la recurrencia.

12. Se determinaron el promedio de reoperaciones una vez establecida recurrencia.

13. Se determinó la presencia de metástasis a distancia, sitios de metástasis (pulmón, hígado, hueso u otras) y el tiempo de evolución para su identificación desde la cirugía inicial.

14. Se obtuvo información sobre el método utilizado para la detección de las metástasis locales y a distancia.

15. Se identificó el grupo de pacientes con hipercalcitoninemia en quienes no se han logrado detectar el sitio del tumor o las metástasis por distintos métodos de imagen.

16. Se analizó el porcentaje de pacientes a quienes se realizó cateterismo venoso selectivo y sus resultados, así como pruebas de estimulación con pentagastrina.

17. Se identificaron los casos de sobrevida con enfermedad y los años de evolución desde la primera cirugía.

18. Se identificaron los casos de sobrevida sin enfermedad y los años de evolución desde la primera cirugía.

19. Se identificaron los casos de mortalidad cuando fue posible.

20. Se identificaron a los pacientes con características clínicas de CMT hereditario.

21. Se identificaron a los pacientes a quienes se les había realizado la determinación de mutaciones germinales en el RET protooncogen.

22. Se identificó al grupo de pacientes con NEM 2A, NEM 2B, CMTF mediante los hallazgos de las mutaciones germinales en el RET protooncogen y mediante hallazgos clínicos.

Se consideró diagnóstico de MEN 2B si existía historia familiar o personal de feocromocitoma, hiperparatiroidismo o en caso de tenerse la mutación específica en el RET protooncogen.

Se consideró el diagnóstico de MEN 2B en caso de hallazgos morfológicos o la mutación específica en RET protooncogen.

Se consideró CMF familiar en caso de historia familiar de CMT en varios miembros de la familia sin historia de feocromocitoma o hiperparatiroidismo.

23. Se consideró como probable CMT esporádico a los casos sin historia familiar y personal de CMT, feocromocitoma o hiperparatiroidismo en los cuales no se ha realizado el análisis en busca de mutaciones en RET protooncogen.

24. Se consideraron casos esporádicos de CMT aquellos sin historia familiar o personal de CMT, feocromocitoma o hiperparatiroidismo y sin la presencia de mutación en el RET protooncogen.

25. Se identificó el porcentaje de pacientes sin historia familiar de CMT, feocromocitoma o hiperparatiroidismo (aparentemente esporádico) en los

cuales se realizó análisis de mutaciones germinales del RET protooncogen y en los que no se ha realizado.

26. Se identificaron a los pacientes con CMT sin historia familiar de CMT, feocromocitoma o hiperparatiroidismo probablemente esporádico en quienes se demostró una mutación al realizarse análisis del RET protooncogen y aquellos en quienes no se encontró mutación.

27. Se evaluaron los casos con mutaciones en RET protooncogen en quienes se ha realizado tamizaje familiar.

28. Se identificaron los casos con mutaciones en RET protooncogen sin afección en familiares y sin historia familiar, considerándose como probables mutaciones *de novo*.

29. Se identificaron los casos de CMT identificados mediante el tamizaje familiar.

#### **Definiciones diagnósticas.**

Enfermedad persistente se refiere a los casos en que después de la cirugía continuaron existiendo valores elevados de calcitonina.

Enfermedad recurrente se refiere a la evidencia de CMT locorregional o sistémico, en pacientes quienes después de la cirugía tuvieron valores normales de calcitonina por al menos 6 meses.

Enfermedad residual se refiere a los pacientes con CMT persistente o recurrente.

#### **Análisis estadístico.**

Se calcularon prevalencias, promedios, medias, mínimos y máximos de los diferentes valores. Para la comparación de variables continuas se utilizó T de Student y para la comparación de variables categóricas se utilizó Chi cuadrada.

## Resultados.

Se revisaron los expedientes clínicos con diagnóstico de cáncer de tiroides del periodo comprendido entre enero de 1987 y marzo del 2007, encontrándose un total de 673 pacientes con dicho diagnóstico.

Los distintos tipos de cáncer de tiroides se distribuyeron de la siguiente manera: 560 pacientes con cáncer papilar de tiroides, 48 con cáncer folicular, 36 con cáncer medular, 26 con cáncer anaplásico y 3 con cáncer epidermoide (figura 1).

Entre los cánceres anaplásicos hubieron 3 casos de coexistencia con cáncer papilar y 3 con papilar y epidermoide junto con el anaplásico.

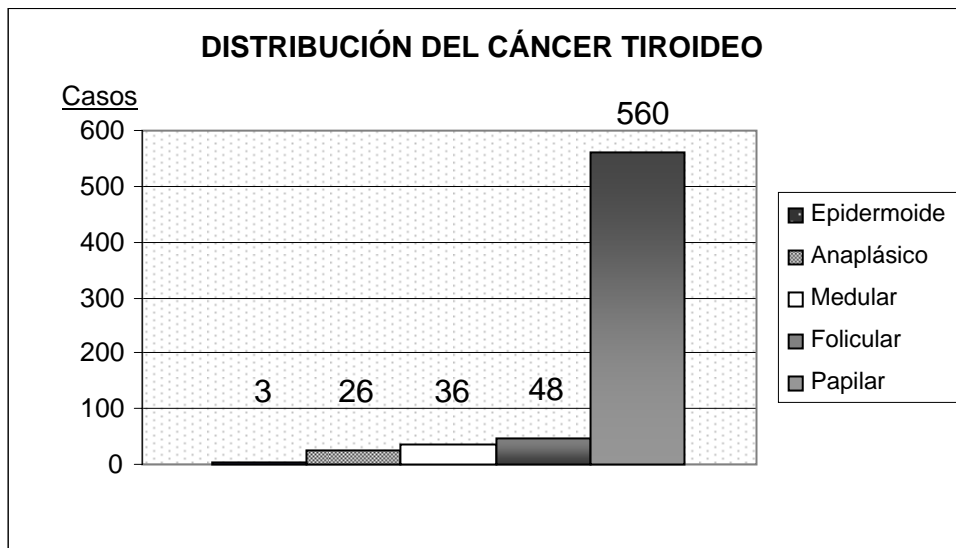


Figura1. Frecuencia del cáncer de tiroides por tipos.

El cáncer papilar fue el más frecuente (83.2%), seguido por el cáncer folicular y posteriormente por el medular.

El cáncer medular tuvo una frecuencia del 5.3% entre todos los casos de cáncer de tiroides diagnosticados en el INCMNSZ. Esta frecuencia es muy similar a la reportada en la literatura. Se encontró un caso de cáncer medular asociado con cáncer papilar (cuadro 4).

Tipo de cáncer	Número de casos	Porcentaje
Ca papilar	560	83.2%
Ca folicular	48	7.1 %
Ca medular	36	5.3%
medular + papilar	1	
Ca anaplásico	26	3.8%
anaplásico + papilar	3	
anaplásico + papilar + epidermoide	2	
anaplásico + medular	1	
Epidermoide	3	0.44%
Total	673	100%

**Cuadro 4. Distribución del cáncer de tiroides y su asociación con otros tipos.**

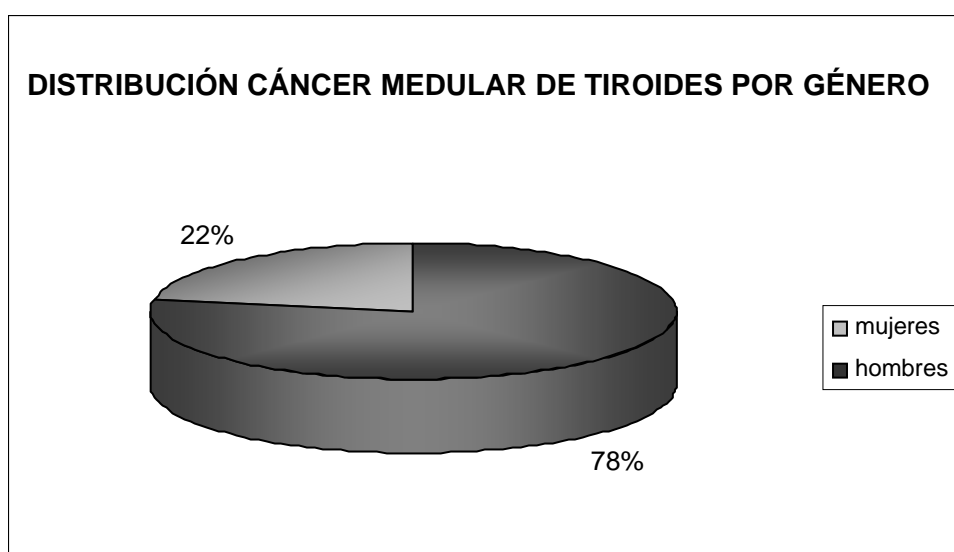
### **Cáncer medular de tiroides.**

Se han atendido un total de 36 casos de cáncer medular de tiroides (CMT) a lo largo de 20 años (1987-2007) en el INCMNSZ.

De los 36 casos evaluados 28 (77.8%) fueron mujeres y 8 (22.2%) hombres, como se muestra en la figura 2.

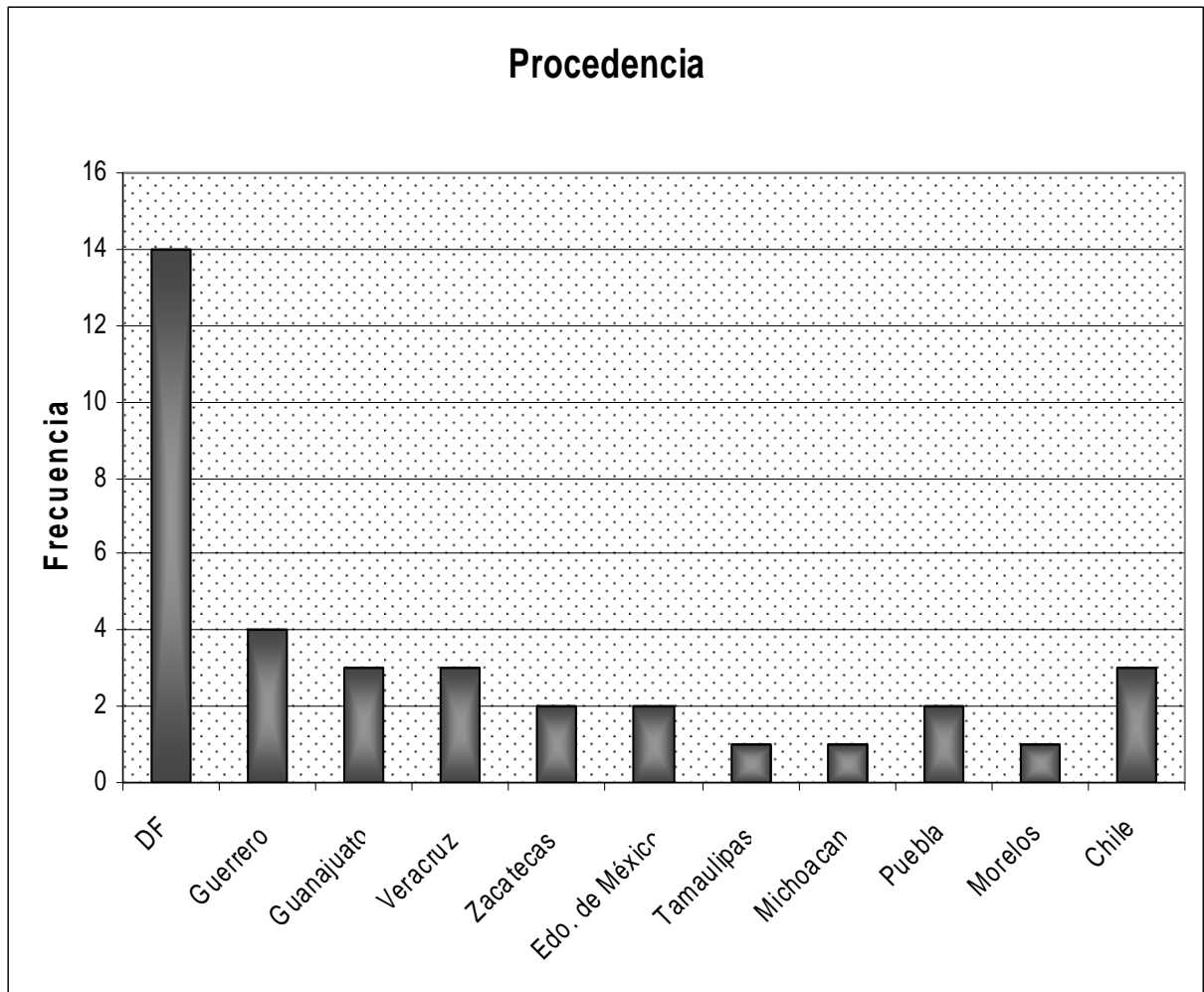
La mediana de la edad al momento del diagnóstico fue de 35.5 años (rango 6 a 84 años).

En los casos asociados con NEM 2 la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 13.5 años (rango 6 a 63 años), mientras que en los casos esporádicos la mediana de edad fue de 45.5 años (rango 31 a 85 años).



**Figura 2. Distribución del cáncer medular de tiroides por género.**

Al ser el INCMNSZ un hospital de tercer nivel y centro de referencia nacional se encontraron casos de cáncer medular provenientes de distintos estados del de la república, siendo la mayoría (38.9%) del D. F., siguiendo en frecuencia Veracruz con 4 casos (figura 3).



**Figura 3. Lugar de origen de los pacientes con cáncer medular de tiroides.**

Existe una familia con NEM 2A originaria de Chile, con familiares residentes del D.F., cuyo caso índice fue diagnosticado en el INCMNSZ mediante la determinación de la mutación del RET protooncogen. Los familiares afectados también acuden a su tratamiento y vigilancia al Instituto.

En el cuadro 2 se describen las características demográficas de los pacientes, la forma de presentación del CMT, síntomas asociados y otras endocrinopatías asociadas.

El 72.2 % de los casos se presentaron por la aparición de un nódulo, 11% por la presencia de un ganglio en el cuello y 5.6% por diarrea en estudio.

El 5.6% de los casos se identificaron después del diagnóstico de un feocromocitoma y 5 casos mediante tamizaje: 3 casos por una respuesta anormal de calcitonina después de estimulación y 3 casos más por la determinación de una mutación germinal en el RET protooncogen. A un mismo paciente se realizaron ambas pruebas. Todos tuvieron NEM 2A.

De los 36 pacientes con CMT, existieron 3 con más de una manifestación clínica inicial: un paciente con un ganglio y un nódulo tiroideo simultáneos, un paciente con un ganglio y diarrea y uno más con un nódulo tiroideo y diarrea.

El tiempo medio de evolución de las manifestaciones clínicas en los 36 pacientes fue de 2 años (0-15 años).

De los que se presentaron como nódulo tiroideo, 16.6% referían dolor en éste y de los que se presentaron con un ganglio cervical, el 50% referían también dolor en él.

El 41.6% de los nódulos tiroideos y el 50% de los ganglios eran de consistencia firme. De los pacientes con nódulos, el 16.6% tuvieron ganglios palpables en la exploración física inicial.

Entre los síntomas asociados se refirieron disnea y tos, disfagia, cefalea, palpitations, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, pérdida de peso, diarrea y rubicundez, algunos de ellos relacionados con tamaño tumoral, la coexistencia de feocromocitoma o la presencia de liberación de péptidos secretados por el tumor como en el caso de diarrea y rubicundez (cuadro 5).

Características de la población con CMT		Porcentaje
<b>Género</b>	F 28	77.8%
	M 8	22.2%
<b>Edad</b>	35.5 (6-84)	
NEM2	13.5 (6-63)	
CMT esporádico	45.5 (31-85)	
<b>Forma de Presentación</b>		
Nódulo	26	72.2%
Ganglio	4	11.1%
Diarrea	2	5.6%
Feocromocitoma	2	5.6%
CT estimulada con calcio	1	2.8%
CT estimulada con pentagastrina	2	5.6%
Mutación en el RET protooncogen	3	8.3%
<b>Síntomas asociados</b>		
Disnea, tos	4	11.1%
Pérdida de peso	4	11.1%
Disfagia	4	11.1%
Cefalea	4	11.1%
Palpitaciones	4	11.1%
Hipertensión arterial	2	5.6%
Diaforesis	3	8.3%
Cardiopatía isquémica	2	5.6%
Diarrea	3	8.3%
Rubicundez	1	2.8%
<b>Antecedentes heredofamiliares</b>		
Patología tiroidea no especificada	4	11.1%
CMT	1	2.8%
Feocromocitoma	2	5.6%
NEM 2	5	13.9%
Hipertensión arterial	2	5.6%
<b>Características asociadas</b>		
Feocromocitoma	8	22.2%
Hiperparatiroidismo	3	8.3%
Ganglioneuromatosis	6	16.7%
Dismorfismo	6	16.7%

CT: calcitonina CMT:cáncer medular de tiroides

**Cuadro 5. Características de la población con CMT**

En 17 pacientes se realizó BAAF. En 16 de ellos de un nódulo tiroideo y en una de tejido tiroideo en un paciente con riesgo de NEM 2A, que tenía una prueba de estimulación de calcitonina positiva.



Mediante la BAAF 8 de 17 pacientes (47%) se diagnosticaron correctamente, 4 (23.5%) como tumor folicular, 2 (11.7%) como carcinoma papilar, uno (5.8%) como cáncer anaplásico, otro más como carcinoma no especificado y solo un caso como hiperplasia de células C como se muestra en el cuadro 6.

Histopatología por BAAF	Casos	Porcentaje
Cáncer medular	8	47.2%
Tumor folicular	4	23.5%
Cáncer papilar	2	11.7%
Cáncer anaplásico	1	5.8%
Carcinoma no especificado	1	5.8%
Hiperplasia células C	1	5.8%

**Cuadro 6. Diagnóstico citológico mediante BAAF.**

Se realizó gammagrama tiroideo en 13 pacientes encontrándose un nódulo hipocaptante en el 84.6% de los casos. Hubo un caso con un nódulo autónomo asociado con hipertiroidismo subclínico, a quien se le dio inicialmente tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , cuatro años antes de la cirugía, como tratamiento de un nódulo hiperfuncionante. Debido al crecimiento del nódulo y a los hallazgos ultrasonográficos, se trató quirúrgicamente, identificándose entonces el CMT. En el caso restante se reportó una captación homogénea en toda la glándula tiroides. En 11 se realizó también ultrasonido de cuello antes de la tiroidectomía.

En 3 de 4 pacientes, en quienes existió un ganglio cervical como manifestación inicial, se les realizó inicialmente la resección del ganglio, donde se encontró CMT. En el caso restante debido a hallazgos clínicos de NEM 2B se realizó tiroidectomía total con disección ganglionar.

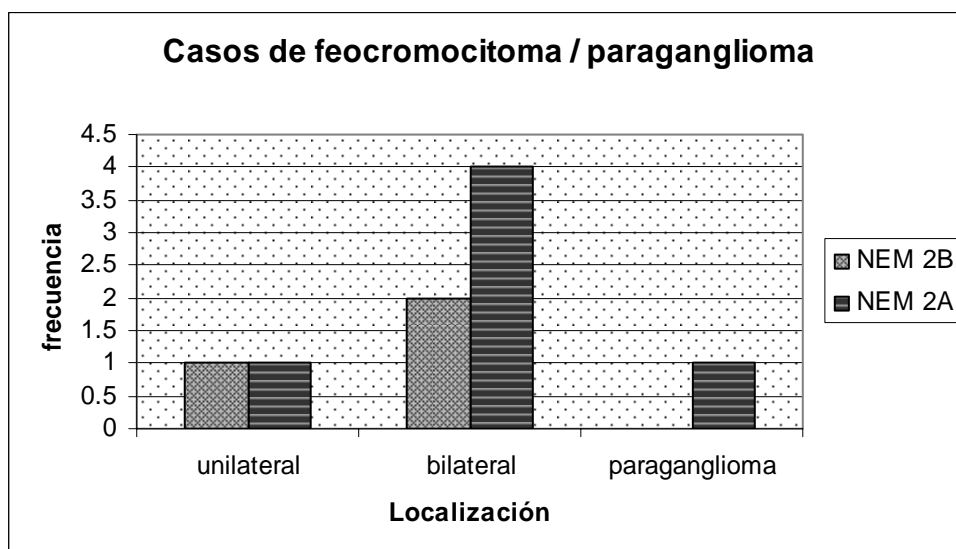
En relación con los antecedentes heredofamiliares hubo 2 casos con historia familiar de feocromocitoma, 5 con historia de NEM 2 y 1 con historia de CMT.

## **Endocrinopatías y otras manifestaciones asociadas con NEM 2.**

### **Feocromocitoma.**

En 8 de pacientes (22.2%) coexistió la presencia de un feocromocitoma. En 2 existieron primero manifestaciones clínicas del feocromocitoma (25%) y 6 más durante su seguimiento prospectivo (75%).

En la figura 4 se describe la frecuencia de distribución del feocromocitoma en los pacientes con NEM 2A y NEM 2B. De los 8 casos de feocromocitoma, 2 fueron de localización izquierda (25%) y 6 de localización bilateral (75%). De los 6 casos de feocromocitoma bilateral, 4 ocurrieron en pacientes con NEM 2A y 2 en pacientes con NEM 2B. De los casos unilaterales uno se presentó en un paciente con NEM 2A y el otro en un paciente con NEM 2B.



**Figura 4. Casos de feocromocitoma / paraganglioma.**

Se realizó adrenalectomía en 7 de los casos (6 bilaterales, 1 unilateral) y el caso restante acaba de ser detectado mediante TAC y corresponde a un paciente con NEM 2B que aún no se ha operado.

Hubo un paciente con NEM 2A, en quien 5 años después de la adrenalectomía bilateral se presentó un paraganglioma.

### ***Hiperparatiroidismo.***

En solo 3 pacientes con NEM 2A se ha demostrado la existencia de hiperparatiroidismo primario, que además se documentó mediante histopatología (hiperplasia o adenoma).

### ***Ganglioneuromatosis y dismorfismo.***

Los 6 pacientes con NEM 2B tuvieron habitus marfanoide, ganglioneuromas en mucosas y uno ganglioneuromas de localización intestinal.

### ***Cirugía inicial.***

En relación con la cirugía inicial, esta se realizó en el INCMNSZ en 23 de los pacientes (64%), en el Instituto Nacional de Pediatría en 5 pacientes (14%) y 8 más en otros sitios.

La cirugía realizada de manera inicial fue: tiroidectomía total en 29 casos (80%), tiroidectomías subtotales en 3 casos (8.3%), hemitiroidectomía en 2 casos (seguida de lobectomía en el INCMNSZ cinco meses después y un año después). En un caso se realizó tiroidectomía, de la cual se desconoce su extensión y en otro caso solo se tomó biopsia por la extensión local del tumor.

En 26 pacientes se realizó disección ganglionar (72.2%), en 3 no se realizó y en 7 se desconoce si se llevó a cabo ya que fueron operados fuera del Instituto. De los pacientes en quienes se realizó disección ganglionar, se exploró el compartimiento central en 6 pacientes (23%), en otros 6 pacientes más se realizó resección ganglionar del compartimiento central e ipsilateral (23%) y en 10 del compartimiento central y lateral bilateral (38%). En el 4 (15%) se desconoce el tipo de disección y extensión de la resección ganglionar. Se realizaron 4 implantes de glándulas paratiroides.

### ***Cirugía en el INCMNSZ***

El total de cirugías iniciales realizadas en el INCMNSZ fue de 23, de las cuales 20 fueron tiroidectomías totales (86.9%), 2 tiroidectomías subtotales y una solo se tomó una biopsia por la extensión de la neoplasia, como se muestra en el cuadro 7.

Se realizó disección ganglionar del compartimiento central en el 26% de los casos, del compartimiento central e ipsilateral en el 21.7%, del compartimiento central y lateral bilateral en el 30.4%, disección mediastinal en el 4.3%, disección del triángulo posterior en el 1% y no fue especificada en el 13%.

Cirugía inicial	Casos	Porcentaje
Tiroidectomía total	20	86.9%
Tiroidectomía subtotal	2	8.6%
Disección de triángulo posterior del cuello	1	4.3%
Disección central	6	26%
Central+lateral ipsilateral	5	21.7%
Central+lateral bilateral	7	30.4%
Mediastinal	1	4.3%
Triángulo posterior	1	4.3%
No especificadas	3	13%

**Cuadro 7. Cirugías iniciales en el INCMNSZ**

### ***Hallazgos histopatológicos.***

Como se muestra en el cuadro 8, el CMT se localizó en el lóbulo derecho en el 30.6%. El 25% fueron bilaterales y todos estos tenían una NEM 2.

Se reportó hiperplasia de células C en 7 casos (19.7%). Cuatro de estos pacientes (57%) tenían NEM 2.

Se evidenció multicentricidad en 10 casos (30.6%). De los éstos 10 de 11 tenían NEM 2.

El promedio del tamaño del tumor fue de 2.6 cm (DE 1.5) (rango de 0.3 a 7 cm). Se reportó invasión capsular en el 33.3%, invasión vascular en el 27.8%, invasión linfática en el 27.8% e invasión extratiroidea en el 36% de los casos. Esto corresponde prácticamente a una tercera parte de los casos con invasión capsular, vascular, linfática y extratiroidea.

En el 8.3% de los casos se encontró CMT en los márgenes quirúrgicos.

Se identificaron 6 microcarcinomas, 4 tumores de 1-2 cm, 9 tumores de 2- 4 cm y 5 tumores >4cm. De los microcarcinomas cuatro de seis correspondieron a pacientes diagnosticados mediante pruebas de tamizaje y todos se encontraban en estadio I.

Se realizaron tinciones especiales e inmunohistoquímica en algunos tumores. Se identificó amiloide en el 27%, calcitonina en 13.9%, ACE en 5.6%, cromogranina en 5.6%, peroxidasa 5.6%, y sinaptofisina en 2.8% de los casos.

<b>Localización</b>			<b>Invasión extratiroidea</b>		
Lóbulo derecho	11	30.6%	Presente	6	16.7%
Lóbulo izquierdo	8	22.2%	Ausente	13	36.1%
Bilateral	9	25%	No especificado	17	47.2%
No especificados	8	22.2%			
<b>Encapsulación</b>			<b>Márgenes quirúrgicos</b>		
Presente	3	13.9%	Positivos	3	8.3%
Ausente	5	8.3%	Negativos	8	22.2%
No especificado	28	77.8%	No especificado	25	69.4%
<b>Invasión capsular</b>			<b>Hiperplasia Células C</b>		
Presente	12	33.3%	Presente	7	19.75
Ausente	13	36.1%	Ausente	6	16.7%
No especificado	11	30.6%	No especificado	23	63.9%
<b>Invasión vascular</b>			<b>Multicentricidad</b>		
Presente	6	16.7%	Presente	11	30.6%
Ausente	10	27.8%	Ausente	12	33.3%
No especificado	20	55.6%	No especificado	13	36.1%
<b>Invasión linfática</b>			<b>Bilateralidad</b>		
Presente	5	13.9%	Presente	9	25%
Ausente	10	27.8%	Ausente	13	36.1%
No especificado	21	58.3%	No especificado	14	38.8%

**Cuadro 8. Hallazgos histopatológicos en la cirugía inicial**

### ***Enfermedad metastásica.***

De los 36 casos, se detectaron metástasis ganglionares durante la cirugía inicial en 15 pacientes (41%). Sin embargo, se desconoce la información sobre 7 pacientes (19%). En 14 pacientes (38.9%) no se detectaron metástasis.

Se detectaron 90 ganglios metastáticos de 317 ganglios examinados en la cirugía inicial.

No se realizaron todos los estudios necesarios para investigar la presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico inicial, en ningún paciente.

### ***Estratificación clínico-patológica (estadiaje.)***

Como se muestra en el cuadro 9, al momento del diagnóstico solo el 13.9% de los pacientes se encontraban en estadio I, 27.7% en estadio II, 22.2% en estadio III y 22.2% en estadio IV.

De los 5 pacientes en estadio I, todos correspondieron a las NEM 2A, 4 de 5 con historia familiar para NEM 2A y por lo tanto a éstos se les realizó prueba de

tamizaje (3 determinaciones de RET protooncogen y una estimulación de calcitonina con calcio) antes de la cirugía.

Estadio inicial		Porcentaje
I	5	13.9%
II	10	27.7%
III	8	22.2%
IV	8	22.2%
No determinado	5	13.9%

**Cuadro 9. Estadio del CMT al momento de cirugía inicial.**

Siete pacientes recibieron  $^{131}\text{I}$  en una dosis en promedio 150 mCi (80-230). Otro recibió radioterapia externa y uno más radioterapia externa junto con quimioterapia.

### **Seguimiento.**

El tiempo medio de seguimiento en el INCMNSZ fue de 5.3 años (0-36.1 años).

El seguimiento prospectivo fue  $\leq 5$  años en 19 pacientes, de 5-10 años en 6 pacientes y  $\geq 10$  años en 11 pacientes.

Se detectó enfermedad residual (persistente o recurrente) en 23 pacientes (63.7%). Se detectó enfermedad persistente en 10 pacientes (27.7%). Se identificó la presencia de recurrencia, en 13 pacientes (36%), considerando una concentración de calcitonina  $>100$  pg/ml.

Se detectó enfermedad persistente y/o recurrente locorregional en 18 pacientes (50%). La identificación de la persistencia o recurrencia se realizó mediante hallazgos clínicos en 8 pacientes, por ultrasonido en 7, con TAC en 3 pacientes y por PET en un paciente. De estos 18 pacientes en 5 se detectó enfermedad locorregional mediante cateterismo selectivo.

De los 18 pacientes mencionados, en 16 se realizó una o más cirugías adicionales debido a la recurrencia local. La mediana de tiempo entre la cirugía inicial y la recurrencia, detectada por calcitonina, fue de 46.1 meses (1.4 a 263 meses). Entre la cirugía inicial y la recurrencia, evidente por imagen, fue de

73.6 meses (0.53 a 353 meses); lo que equivale a 2 años 3 meses más de lo que observó empleando como marcador a la calcitonina.

### **Reintervenciones quirúrgicas.**

En el cuadro 10 se menciona el número de reintervenciones que se realizaron en los 16 pacientes con recurrencia. Cada reintervención demostró la presencia de metástasis ganglionares en el 66 al 100% de los pacientes.

Intervenciones	Casos	Tejido tiroideo	Resección 1 ganglio	Disección ganglionar	Metástasis	No. de metástasis/ganglios resecados
1ª reintervención	16	2*	6	9*	15 (86.6%)	43/124
2ª reintervención	8	-	3	5	7 (87.5%)	27/50
3ª reintervención	3	-	-	3	2 (66%)	ne
4ª reintervención	1	-	-	1	1 (100%)	ne

\* En un paciente se reseco tejido tiroideo y se realizó disección ganglionar ne: no especificado

**Cuadro 10. Reintervenciones por recurrencia local de CMT**

En el cuadro 11 se muestran los valores de calcitonina antes y después de la cirugía. La calcitonina descendió después de la primera cirugía en todos los pacientes excepto en uno con enfermedad local extensa, en quien no se pudo resecar todo el tejido. Sin embargo, solo hubo un caso en que se normalizó el valor de calcitonina (<10 ng/L) después de la primera reintervención y que ha persistido así hasta el momento actual. Existieron 2 casos en los que la calcitonina se redujo inicialmente a 50 ng/L y 56 ng/L después de la cirugía. El primero desarrolló metástasis hepáticas que se detectaron por cateterismo y el segundo tiene una concentración normal de calcitonina (<10 ng/L) actualmente.

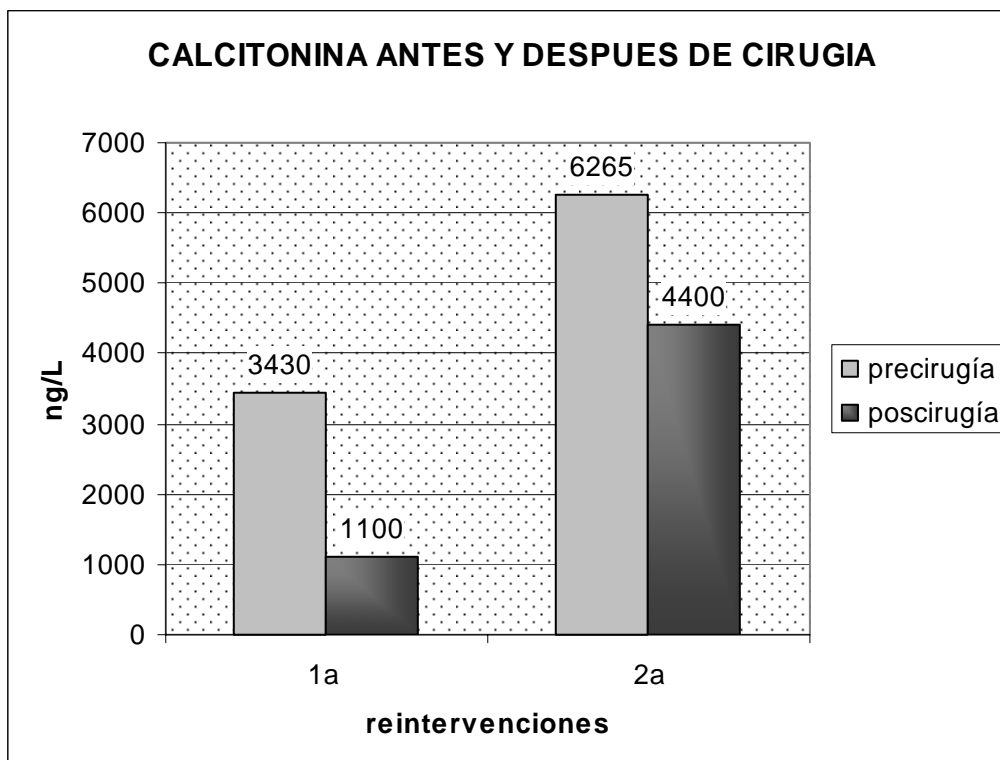
Reintervenciones	CL Pre Qx en ng/L	CL Post Qx en ng/L	Normalización CL
1a	3430 (245-53000)	1100 (10-102000)	1/9 (11%)
2a	6265 (2359-4300)	4400 (260-63166)	0/5

CL: calcitonina Pre Qx: antes de reoperación Post Qx: después de reoperación ( ): rango

**Cuadro 11. Valores de Calcitonina antes y después de la reintervención por recurrencia de CMT.**

Como se observa en la figura 5 la concentración media de calcitonina pre y posquirúrgica, después de la primera y segunda reintervención, no se normalizaron salvo en un caso. Al compararse los valores de la primera y segunda reintervención, las concentraciones de la hormona son francamente mayores antes y después de la segunda cirugía.

En la tercera reintervención, un paciente tuvo un descenso significativo de la calcitonina que pudiera explicarse por un efecto de gancho, ya que por cateterismo venoso se había demostrado en forma indudable la existencia de metástasis hepáticas.



**Figura 5. Concentración de calcitonina antes y después de la primera y segunda reintervenciones quirúrgicas.**



### ***Metástasis a distancia.***

Se detectaron metástasis hepáticas en 13 pacientes (36.1%). En 11 casos mediante cateterismo selectivo (84.6%), con estimulación con pentagastrina y en 2 por TAC (15.3%)

En otros 9 pacientes (25%) no se detectaron metástasis hepáticas. La evaluación para este fin se realizó mediante: ultrasonido (1 caso), TAC (6 casos), biopsia hepática (1 caso) y PET (1 caso).

En 14 pacientes (39%) no se realizaron estudios con fines de investigar si había o no metástasis.

De los 11 pacientes con metástasis hepáticas, diagnosticados por cateterismo venoso selectivo, todos tenían también TAC de abdomen, pero en solo un paciente las metástasis se evidenciaron mediante este método.

La mediana de la concentración de calcitonina en los pacientes con metástasis hepáticas fue de 1900 ng/L (285-20000). En los pacientes sin metástasis demostrables, la mediana fue de 46.5 ng/L (10-3141), lo cual permite pensar que probablemente algunos de ellos si tenían metástasis a distancia. Entre los pacientes a quienes no se les investigó la existencia de metástasis hepáticas la mediana de calcitonina fue de 10 ng/L (10-340).

Como se muestra en el cuadro 12 se evidenció la presencia de metástasis pulmonares, mediante TAC, en 6 pacientes (16.7%). En 24 pacientes (66.7%) no se detectaron metástasis pulmonares: 14 evaluados con TAC, 1 con PET y 9 con radiografía de tórax.

En 6 pacientes no se investigó la presencia de enfermedad metastásica.

Se documentaron solo 3 pacientes con metástasis a hueso, 2 de mediante gammagrama óseo y una mediante TAC.

En ocho pacientes se buscaron metástasis, uno por serie ósea, uno por PET y 6 por gammagrama óseo y no se evidenciaron por éstos métodos.

No se investigó la presencia de metástasis óseas en 25 pacientes (69.4%).

No se documentaron metástasis a nivel de SNC en ningún paciente. Se realizó TAC en 6 pacientes y PET en uno.

En relación con la presencia de metástasis en otros sitios, un paciente tuvo metástasis en el bazo, otro en mediastino, piel y músculo y un tercero en peritoneo.

Metástasis	Casos	Porcentaje
Hepáticas	13	36.1%
Pulmonares	6	16.7%
Óseas	3	8.3%
SNC	0	-
Otros:		
Bazo	1	2.7%
Mediastino	1	2.7%
Piel, músculo	1	2.7%

SNC= sistema nervioso central

**Cuadro 12. Frecuencia y distribución de metástasis.**

La mayoría de metástasis hepáticas se detectaron mediante cateterismo venoso selectivo (84.6%), con estimulación con pentagastrina. Todos estos pacientes tenían TAC de abdomen pero como se mencionó previamente sólo en uno se evidenciaron por éste método. Por el contrario, todas las metástasis pulmonares fueron detectadas por TAC. Lo anterior demuestra la utilidad de la TAC para el diagnóstico de metástasis pulmonares y su poca utilidad en el diagnóstico de metástasis hepáticas, ya que éstas son habitualmente pequeñas y subcapsulares.

Se realizaron pruebas de estimulación con calcio en 5 pacientes y pruebas de estimulación con pentagastrina a 17 pacientes; en algunos de ellos varias veces antes y después de la o las cirugías.

Se realizaron un total de 13 cateterismos venosos selectivos en busca de gradientes para establecer la presencia de metástasis. En 11 cateterismos se detectaron metástasis a nivel de cadena yugular derecha, izquierda y en hígado. En un cateterismo se encontró gradiente en vena yugular izquierda y en otro en vena suprahepática.

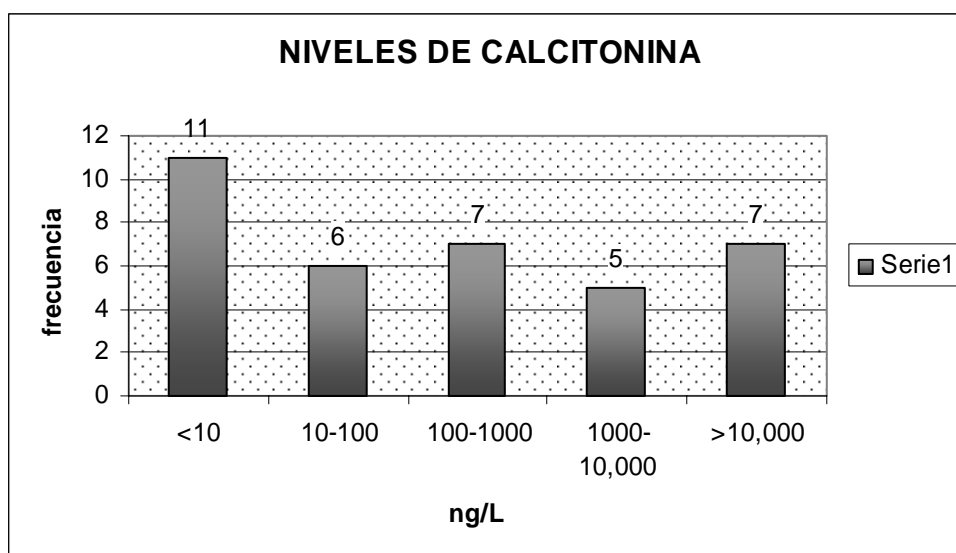
### **Evolución.**

En el cuadro 13 se muestran las concentraciones de calcitonina y ACE antes y después de que fueran intervenidos quirúrgicamente los pacientes. Durante el seguimiento prospectivo y hasta la última evaluación clínica de cada caso, solo 11 pacientes (30.5%) se encontraban libres de enfermedad y los en los 25 restantes (69.4%) se demostró persistencia del CMT, ya que tenían una calcitonina >10 ng/L.

	Precirugía	Postcirugía	Último valor
Calcitonina	2250 (10-49875)	100 (10-102000)	210 (10-221800)
ACE	40.8 (4-184)	4.1 (4-184)	4.3 (0-260)

**Cuadro 13. Evolución de niveles de calcitonina y ACE**

Como se observa en la figura 6, debido a las concentraciones de calcitonina, más del 50% de los casos es posible que tengan una masa tumoral significativa, lo que sugiere una baja probabilidad de curación.



**Figura 6. Últimas determinaciones de calcitonina en pacientes con CMT.**

Como se muestra en el cuadro 14 en la actualidad 30.5% de los pacientes se encuentran libres de enfermedad y 52.7% sobreviven con persistencia de la

enfermedad. Solo se pudo confirmar una muerte y de 5 desconocemos su evolución ya que dejaron de acudir al Instituto (cuadro14).

Evolución	Casos	Frecuencia
Sobrevida libre de enfermedad	11	30.5%
Sobrevida con enfermedad	19	52.7%
Muerte	1	2.8%
Se desconoce	5	13%

**Cuadro 14. Situación actual de pacientes con CMT.**

### ***Correlación genotipo-fenotipo.***

De los 36 casos de CMT, 6 correspondieron a CMT esporádicos y 11 probablemente son esporádicos ya que no se les ha investigado mutaciones germinales del RET protooncogen. Como se muestra en el cuadro 15, existen 13 casos de CMT por NEM 2A (36%) y 6 por NEM 2B (16.6%).

Como se muestra en el cuadro 15, de los 13 casos con NEM 2A doce tienen una la mutación germinal en el RET protooncogen, ocho en el codón 634 y cuatro en el 620, siendo la primera la mutación más frecuente en NEM 2A. Todas las mutaciones en el codón 620 corresponden a la misma familia originaria de Chile. A un paciente no se le ha realizado la búsqueda de mutación en el RET, pero a su madre tiene NEM 2A.

De los 6 casos con NEM 2B, cuatro tienen mutaciones en el codón 918. A los 2 restantes no se les ha determinado la mutación pero tienen las características fenotípicas de NEM 2B. Las mutaciones en el codon 918 ocurren en el 98% de los casos de NEM 2B. Ningún caso de NEM 2B tuvo historia familiar lo que va de acuerdo con que la mayoría de las mutaciones son *de novo* y se desarrollan durante la concepción.

Tipo CMT	Casos	AHF	RET	Exón	Codón
Esporádico	6 (16.6%)	0	Negativo: 6	-	-
Probablemente esporádico	11 (30.5%)	0	No solicitado	-	-
NEM 2A	13 (36.1%)	8	Positivo:12 No solicitado: 1	11	634 en 8 620 en 4
NEM 2B	6 (16.6%)	0	Positivo: 4 No solicitados: 2	16	918 en 4

AHF: antecedentes heredofamiliares

#### **Cuadro 15. Tipos de CMT por genotipo.**

Se identificaron 22 pacientes sin historia familiar de NEM2, inicialmente considerados como probables CMT de tipo esporádico (63.8%). Hasta el momento actual se ha investigado la existencia de mutaciones germinales en el RET protooncogen en 11 de ellos. De esta evaluación inicial, resulta muy interesante el que 5 pacientes tuvieron una mutación germinal en el RET protooncogen en el codón 634 (exón 11), tratándose por lo tanto de casos con una NEM 2A y por consiguiente tuvieron un CMT hereditario.

Al realizarse tamizaje a los familiares de éstos 5 casos índice se encontró a la hija de una paciente también afectada. En el resto de pacientes al no haber casos afectados dentro de la familia hasta el momento, podría pensarse en que correspondiera a una mutación *de novo*.

En relación a lo anterior podemos concluir que de los 11 pacientes aparentemente esporádicos a quienes se hizo la búsqueda de mutación en el RET protooncogen, el 45% tuvieron una mutación germinal en el RET protooncogen y por lo tanto en lugar de ser esporádicos resultaron ser hereditarios.

En los pacientes con NEM 2A la mediana de edad para el diagnóstico fue de 11 años (6 a 22 años), entre aquellos a los que se les realizó tamizaje antes de la cirugía. En el grupo de pacientes que se diagnosticaron mediante alguna manifestación clínica (nódulo o feocromocitoma) la mediana de edad fue de 30.5 años (13 a 63 años). El grupo de pacientes con NEM 2B se diagnosticó en

todos los casos mediante manifestaciones clínicas, siendo la mediana de edad de 12.5 años (9 a 11.8 años).

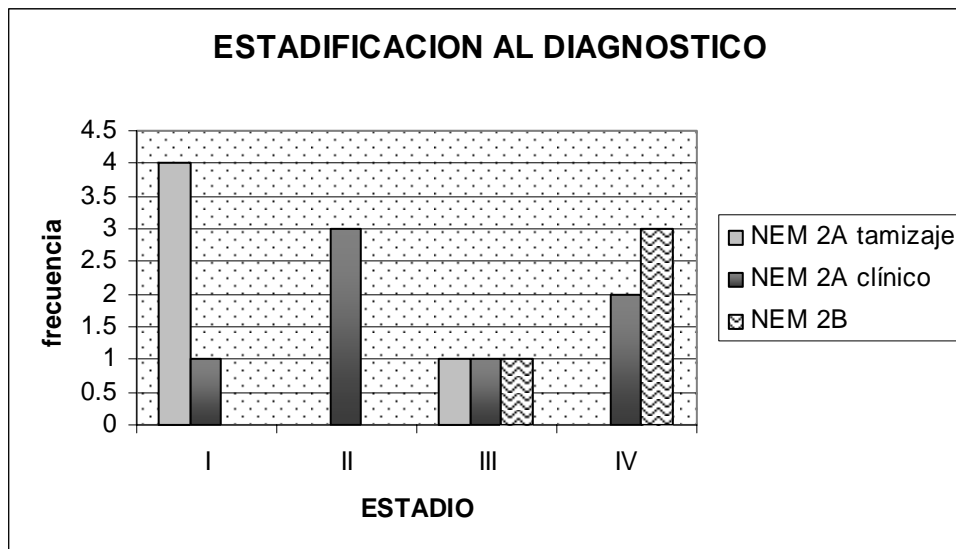
Como se observa en el cuadro 16, el grupo que se diagnosticó en una edad más temprana fue aquel al que se le realizó tamizaje, y por lo tanto el estadio inicial al momento de la cirugía fue mejor, con un 80% en estadio clínico-patológico I. El paciente con estadio III fue diagnosticado a los 22 años, mientras que los otros 4 pacientes a los 6,10, 11 y 14 años, explicándose así el estadio más avanzado.

Entre los pacientes diagnosticados clínicamente, el grupo de NEM 2B se presentó más tempranamente que el grupo de pacientes con NEM 2A. A pesar de presentarse a edades más tempranas el estadio inicial es peor en el grupo de NEM 2B ya que el 50% se encontraba en estadio IV. Lo anterior se puede explicar por una edad de inicio más temprana y por la mayor agresividad de la NEM 2B comparada con la NEM 2A (figura 7).

	Método diagnóstico	Genotipo	Casos	Edad al diagnóstico	Estadio al diagnóstico	Otras endocrinopatías
NEM 2A	Tamizaje	620	3	11 (6-22)	I: 4 (80%)	
		634 sd	1 1		II: 0 III:1 (20%) IV: 0	
	Clínico	620	1	30.5 (13-63)	I:1 (12.5%)	FC: 5 (38.4%) HPT: 3 (23%)
		634	7		II:3 (37.5%) III:1 (12.5%) IV:2 (25%) sd:1	
NEM 2B	Tamizaje	918	-	12.5 (9-11.8)	I: 0	FC: 3 (50%)
	Clínico	918 D	4 2		II: 0 III: 1 (16%) IV:3 (50%) sd:2 (33.3%)	

Sd: se desconoce FC: feocromocitoma HPT= hiperparatiroidismo

**Cuadro 16. Fenotipo en relación al genotipo.**



**Figura 7. Estadificación clínico-patológica inicial de CMT en NEM 2.**

El 38% de los pacientes con NEM 2A y el 50% con NEM2 B tuvieron un feocromocitoma. El 32% de los NEM 2A además tuvieron hiperparatiroidismo.

En la actualidad el 75% de los pacientes con NEM 2A, diagnosticados mediante tamizaje se encuentran en estadio I con una sobrevida libre de enfermedad en 3 de los casos (60%). De los pacientes con NEM 2A diagnosticados clínicamente solo el 25% se encuentra libre de enfermedad y 75% sobrevive con enfermedad.

En el caso de los pacientes con NEM 2B el 83% sobreviven y se encuentran en un estadio IV. Un paciente de este grupo falleció.

En el cuadro 17 se puede nuevamente evidenciar la agresividad del CMT en NEM 2B al compararse con el NEM 2<sup>a</sup> al evaluarse en forma simultanea la presencia de metástasis hepáticas, sobrevida libre de enfermedad y con enfermedad persistente y el estadio clínico.

	Metástasis Hepáticas	Sobrevida sin enfermedad	Sobrevida con enfermedad	Muerte	Estadio
NEM 2A tamizaje n=5	0 (0%)	3 (60%)	2 (40%)	0	I:4 II:0 III:1 IV:0
NEM 2A clínico n=8	1 (12.5%)	2 (25%)	6 (75%)	0	I:1 II: 3 III:1 IV: 2 sd: 1
NEM 2B n=6	5 (83%)	0 (0%)	5 (83.3%)	1(16.6%)	I:0 II:0 III:1 IV: 3 sd: 2

Sd= se desconoce

**Cuadro 17. Estratificación clínico-patológica del CMT en la NEM 2.**



## **Discusión.**

Mediante este estudio se pudo evidenciar que la mayoría de los pacientes con CMT se presentan por manifestaciones clínicas y únicamente el 5.6% de los casos fueron diagnosticados tempranamente mediante una prueba de tamizaje. Llama la atención el bajo porcentaje de pacientes que son diagnosticados antes de enfermedad clínica evidente y plantea la necesidad de realizar tamizaje a los familiares del caso índice con fines de diagnosticar y tratar oportunamente a los afectados.

Durante la estadificación inicial solo el 13.9% se encontró en estadio I, 27.7% en estadio II, 22.2% en estadio III y 22.2% en estadio IV, lo que demuestra un diagnóstico tardío con la presencia de metástasis en 44% e incluso una cuarta parte con enfermedad metastásica a distancia.

Únicamente 11 pacientes (30.5%) se encuentran libres de enfermedad lo cual habla de la baja frecuencia de curación del CMT cuando no se diagnostica en forma temprana.

En los casos detectados por tamizaje y por lo tanto los únicos casos detectados tempranamente, la sobrevida libre de enfermedad es del 60% y el 75% continúan en estadio clínico I. Lo anterior confirma la necesidad de realizarse un diagnóstico y una cirugía oportunos, para lo cual se requiere la identificación pertinente de la mutación germinal en el protooncogen RET de los familiares del caso índice. (5, 21)

El CMT se disemina en forma temprana a los ganglios linfáticos regionales de los compartimientos centrales y laterales y en la mayoría de los pacientes, al momento del diagnóstico, existe ya enfermedad metastásica (24). La cirugía es el tratamiento primario más efectivo para el CMT y el primer tratamiento quirúrgico representa la mejor oportunidad para un tratamiento adecuado con la finalidad de mejorar la sobrevida y curar al paciente. Por lo anterior el diagnóstico preoperatorio, la estratificación clínico-patológica, la extensión de la tiroidectomía y de la disección ganglionar y el momento de la cirugía, así como el conocimiento de las variables pronósticas que influyen en la sobrevida, son los puntos clave para el tratamiento del CMT esporádico.

Pudimos observar en este estudio que aunque la cirugía tiroidea se realiza con un intento curativo, no se lleva una disección ganglionar sistematizada, por lo que sugerimos:

- Que se realice un ultrasonido minucioso en el periodo preoperatorio con fines de conocer el tamaño del tumor y la presencia de metástasis ganglionares para decidir la extensión de la cirugía. En caso de no contar con este estudio deberá basarse en cirujano en el tamaño del tumor. Algunos autores recomiendan la microcirugía en bloque que permite la curación entre el 80-90% de los casos con CMT esporádico (35).

Al considerarse el tamaño del tumor para decidir la extensión de la cirugía, ya que entre más grande es el tumor mayor es el riesgo de metástasis. En efecto, las metástasis ganglionares se encuentran en el 20% al 30% cuando el CMT es menor de 1 cm, en el 50% con tumores de 1 a 4 cm y en el 90% de aquellos en los que la neoplasia es mayor de 4 cm (1).

De acuerdo con las observaciones de A. Machens (26), el considerar la concentración de ACE podría también ser de ayuda para realizar una disección ganglionar ipsilateral y/o contralateral además de la disección rutinaria del compartimiento central. Valores de ACE >30 ng/ml indica metástasis en los compartimientos central e ipsilateral y un ACE >100 ng/ml indica la existencia de metástasis contralaterales y a distancia.

Debido a que no se tiene un proceso de decisiones quirúrgicas sistematizadas y a que los pacientes llegan en estadios avanzados la mayoría de los casos de CMT esporádicos se encuentran con enfermedad persistente. De éstos, la mayoría tiene enfermedad sistémica si consideramos los hallazgos de 11 de 13 cateterismos venosos selectivos y la concentración de calcitonina. En consecuencia, el tipo de cirugía inicial que se realizó fue insuficiente en varios casos, los cuales progresaron a estadios más avanzados a través de los años de seguimiento.

En éste estudio se detectó enfermedad metastásica ganglionar durante la cirugía en el 41% de los casos pero no se realizaron todos los estudios necesarios para investigar la presencia de metástasis a distancia. Sin embargo, como sabemos, la diseminación metastásica puede ser difícil de evaluar mediante estudios de imagen debido al patrón fino de tipo miliar de estos depósitos.

Se define como normalización de calcitonina postoperatoria a una calcitonina basal y estimulada  $<10$  ng/L después de la cirugía y las concentraciones altas de calcitonina ( $>10$  ng/L) tres meses después de la cirugía sugieren enfermedad residual y cuando ocurren seis meses después de la tiroidectomía sugieren la presencia de enfermedad recurrente o metastásica.

Concentraciones de calcitonina  $>100$  ng/L deben llevar a investigar la presencia de enfermedad residual y concentraciones  $>500$  ng/L la existencia de metástasis a distancia y concentraciones  $>1000$  ng/L, sin la existencia de CMT en cuello, mediastino o pulmones, indican la presencia de enfermedad sistémica, probablemente localizada en el hígado. (19)

En este estudio se detectó enfermedad residual en el 63% de los pacientes, mediante la concentración de calcitonina. Esta se debió a persistencia del CMT en 28%. Se detectó recurrencia del CMT por hipercalcitonemia  $>100$  ng/L en el 36% de los casos, en un tiempo promedio de 46 meses.

Comparativamente, mediante estudios de imagen se pudo detectar enfermedad persistente y/o recurrente en 18 pacientes (50%) a los 73.6 meses.

La recurrencia identificada por hipercalcitoninemia se presentó 2 años antes de que se pudiera detectar por imagen, lo que lleva a sugerir que la búsqueda de recurrencias debe ser más exhaustiva para determinar el paciente es candidato a tratamiento quirúrgico y así intentar evitar la diseminación del tumor a distancia, donde las posibilidades terapéuticas son limitadas y poco efectivas.

En este contexto se sugiere emplear la matriz de decisión diagnóstica de recurrencias propuesta por el grupo del Instituto Gustave-Roussy de Francia (1) y que fue descrita previamente.

La búsqueda de metástasis pulmonares deberá realizarse mediante TAC, que fue el estudio de imagen más útil para tal fin. La nula sensibilidad de la radiografía de tórax permite concluir que este estudio no debe continuarse realizando para la búsqueda de metástasis pulmonares. Es importante mencionar que la frecuencia de metástasis pulmonares fue menor a la de metástasis hepáticas en los pacientes evaluados. Situación que es inversa a la observada por otros grupos de investigadores.

Las metástasis hepáticas se demostraron, en su mayoría, mediante cateterismo venoso selectivo y solo en 2 casos mediante TAC de abdomen.

Lo anterior comprueba la poca utilidad diagnóstica de la TAC en la detección de metástasis hepáticas, a diferencia de su mayor utilidad para la detección de metástasis pulmonares.

Solo se encontraron metástasis óseas en tres pacientes, 2 por gammagrafía ósea y una por TAC. La frecuencia de involucro óseo en el CMT parece ser mucho mayor (hasta el 89% de los casos) a lo que se encontró en este estudio (29). Sin embargo no se investigó su presencia en el 69% de los pacientes. Para este fin la RM ha demostrado ser de utilidad ya que identifica el 76% de todos los casos (29).

Se realizó cateterismo venoso selectivo, con estimulación con pentagastrina, en 13 pacientes, de los cuales en 11 de éstos se pudo demostrar enfermedad metastásica en cuello y en hígado de manera concomitante. El cateterismo venoso selectivo fue muy útil para la detección de metástasis hepáticas no evidenciadas por métodos de imagen. Este procedimiento al permitir identificar la presencia de metástasis hepáticas evitó la realización de reoperaciones en cuello, con las cuales no se hubiera cambiado el pronóstico del paciente.

Debido a que ya no está disponible la pentagastrina, se sugiere comenzar a tener experiencia con gluconato de calcio 2.5 mg/kg infundido en 30 segundos, que brinda una información semejante o bien con omeprazol (15-17).

Este estudio permitió evidenciar como reoperaciones de cuello solo permitieron curar a un caso, debido a que en el resto de pacientes reintervenidos ya existía enfermedad a metastásica en otros sitios.

Por lo anterior, cuando se planea una reoperación se deben considerar las siguientes situaciones:

- Deben excluirse a aquellos con enfermedad sistémica demostrada por imagen o cateterismo, a menos de que la cirugía sea de tipo paliativo.
- Sólo conviene estudiar a aquellos casos que tengan calcitonina <500 ng/L, de acuerdo a la matriz propuesta por el Instituto Gustave-Roussuy de Francia.
- Si existe enfermedad localizada en el cuello y/o mediastino la cirugía solo logrará la normalización de calcitonina en el 25% de los pacientes. (35).
- La reoperación con fines paliativos deberá de ser cuidadosa para evitar complicaciones.

Llama la atención el que 19 de 36 casos (52%) correspondieron a CMT hereditario, lo cual es muy diferente a lo reportado por la literatura, ya que solo un 20% de casos son de tipo hereditario. Esta frecuencia podría representar un sesgo de selección ya que el Instituto es un hospital de referencia, en el que se continuó el seguimiento de los pacientes con NEM 2B provenientes del Instituto Nacional de Pediatría. Sin embargo, excluyendo estos casos, la frecuencia de NEM 2 continuaría siendo de casi el 50% (15 de 31).

También es importante mencionar que entre los 22 pacientes con CMT aparentemente esporádico, se encontró que de 11 pacientes en quienes se realizó la búsqueda de mutación en el RET protooncogen, el 45% tuvieron una mutación germinal en el RET protooncogen y por lo tanto en lugar de ser esporádicos resultaron ser hereditarios. Este hecho difiere también de lo reportado por la literatura donde se refiere que entre los casos de CMT esporádicos del 5% al 7% corresponden a CMT hereditario.

Se encontraron 6 casos de CMT esporádicos documentados por la búsqueda de mutaciones germinales en el RET protooncogen.

Por lo anterior, del total de CMT esporádicos, quedaron 11 casos que designamos como probables ya que no se ha evaluado si son portadores de una mutación germinal del RET protooncogen.

Se ha precisado que existe una correlación importante entre el genotipo de ciertas mutaciones específicas y el fenotipo del paciente, así como en la edad de inicio y la agresividad del CMT (20,22).

En este estudio se encontró que entre los pacientes diagnosticados clínicamente, el grupo de NEM 2B se presentó con una menor edad y con un estadio clínico-patológico inicial más avanzado que el grupo de pacientes con NEM 2A. En efecto, la edad promedio fue de 12.5 años contra 30.5 años respectivamente y el 50% de los pacientes con NEM 2B se encontraban en estadio IV mientras que el 80% de los casos con NEM 2A se encontraron en estadio I. Como se sabe, los portadores de mutaciones de riesgo mayor, en el codón 918, como son los NEM 2B, desarrollan CMT a la edad promedio de 9 meses, metástasis ganglionares a los 2.7 años en promedio y las metástasis a distancia a los 5 años en promedio, lo que permite explicar el estadio tan avanzado que se encontró en estos pacientes.

En portadores de mutaciones de alto riesgo se desarrolla CMT en una edad promedio de 1 año (codones 630 y 634) y de 5 años (codones 609, 611, 618 y 620) pero las metástasis ganglionares ocurren en la primera década en los portadores del codón 634 y en la segunda década en el resto de los portadores de alto riesgo. Esto explica que los pacientes con NEM 2A se encontraran en estadio clínico-patológico inicial al momento del diagnóstico.

De los pacientes con NEM 2 el grupo que se diagnosticó a edad más temprana fue aquel al que se le realizó tamizaje, y por lo tanto el estadio inicial al momento de la cirugía fue mejor, con un 80% en estadio clínico-patológico I.

El momento oportuno y la extensión de la cirugía en casos de NEM2 dependen del genotipo específico.

Los pacientes con mutaciones en los codones 883, 918 y 922 se clasifican como de riesgo mayor por la aparición temprana del CMT y deben tratarse con tiroidectomía total profiláctica durante el primer año de vida y se deberá realizar disección ganglionar durante la tiroidectomía.

Los portadores de mutaciones en los codones 609, 611, 618, 620, 630 y 634 se consideran como de alto riesgo para el desarrollo temprano de CMT y deben de ser tratados con tiroidectomía total antes de los 5 años. La disección ganglionar debe realizarse desde los 5 años en aquellos con la mutación en el codón 634 y desde los 10 años para el resto de mutaciones.

De los pacientes con NEM 2B la mediana de edad durante la cirugía inicial fue de 12.5 años (rango 9-11.8) mucho mayor a lo recomendado, esto debido a que todos los casos fueron identificados una vez que se manifestaron clínicamente. Al momento de la cirugía 50% de los pacientes se encontraban ya en estadio IV.

De los pacientes con NEM 2A la mediana de edad al momento de la cirugía fue de 30.5 años (rango 13-63) en el grupo que se presentó clínicamente y de 11 años (rango 6 - 22) en el grupo identificado por tamizaje. Todos los pacientes con NEM 2A fueron operados después de lo recomendado, aún en aquellos en quienes se realizó tamizaje. A dos pacientes con mutaciones en el codón 620 identificados por determinación de la mutación en el RET protooncogen se les operó a los 6 y 10 años por lo tanto antes de la edad en que se presentan metástasis y se puede lograr la curación del CMT.

En relación al desarrollo de otras endocrinopatías el 38% de los pacientes con NEM 2A y el 50% con NEM2B tuvieron un feocromocitoma y el 32% de los NEM 2A tuvieron hiperparatiroidismo. Se conoce que el riesgo de feocromocitoma es de alrededor del 50% con las mutaciones germinales en los codones 634 y 918 encontrados en NEM 2A y 2B respectivamente.

Sobre estas bases, es conveniente que se realice, en todos los casos con CMT la búsqueda de mutaciones en el RET protooncogen, ya que esto permitirá tanto la identificación de los familiares afectados como establecer una correlación fenotipo-genotipo y tomar decisiones para el momento mas oportuno de la tiroidectomía, y la extensión de la disección ganglionar.

## **Conclusiones.**

El CMT es una enfermedad poco frecuente que corresponde al 5-10% de los cánceres de tiroides. En esta serie el 48% correspondieron a casos esporádicos y el 52% hereditarios como parte de NEM 2.

En pacientes sin historia familiar, considerados inicialmente como esporádicos, el 45% tuvieron una mutación germinal en el RET protooncogen.

La mayoría pacientes de esta serie fueron diagnosticados en estadios avanzados, excepto aquellos con NEM 2A, en quienes se realizó la búsqueda de mutaciones germinales del RET protooncogen.

La extensión de la cirugía primaria debe apoyarse por la investigación de enfermedad locorregional y metastásica, ya que la extensión de la cirugía inicial es fundamental para el pronóstico del paciente.

La extensión y momento de la cirugía debe estar acorde al tipo CMT, si este es esporádico o hereditario, al genotipo en cuestión y la edad del diagnóstico.

Se ha encontrado una alta frecuencia de mutaciones en el RET protooncogen en pacientes sin historia familiar, inicialmente considerados como portadores de un CMT esporádico. Sobre esta base, se recomienda conveniente la búsqueda mutaciones germinales del RET protooncogen, de preferencia antes de la cirugía inicial, si se tiene el diagnóstico de CMT.

Es indispensable el tamizaje de los familiares del caso índice ya que solo en los casos que se tiene un diagnóstico temprano y una cirugía oportuna se logra el mejor pronóstico y alcanzar curación.

En casos de recurrencia es indispensable un adecuado estadiaje pues la presencia de metástasis a distancia lleva a que una reoperación en cuello sea innecesaria. Las reoperaciones han demostrado normalizar los valores de calcitonina en solo en la cuarta parte de los pacientes.

El empleo del cateterismo selectivo permite identificar el sitio de metástasis en pacientes con hipercalcitoninemia, sin evidencia de ésta por medio de estudios de imagen.



## Referencias

1. **Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M.** Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299-310.
2. **Gagel R, Hoff A, Cote G.** Medullary Thyroid Carcinoma. *Werner and Ingbar's The Thyroid a Fundamental and Clinical Text.* Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins 2005:967-988.
3. **Kruerger JE, Maitra A, Albores-Saavedra J.** Inherited medullary microcarcinoma of thyroid: a study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:853-58.
4. **Sand M, Gelos M, Sand D.** Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol* 2006;4:97.
5. **Borget I, De Pouvourville G, Schulumberger M.** Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:425-27.
6. **Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L et al.** Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:824-5.
7. **Rieu M, Lame MC, Richard A et al.** Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:453-60.
8. **Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron et al.** Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338-41.
9. **Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B.** Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589-93.
10. **Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F et al.** Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid*.1999;9:579-82.
11. **Hahm JR, Lee MS, Min YK et al.** Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73-80.

12. **Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al.** Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-8.
13. **Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S.** Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 2005;15:1267-72.
14. **Papi G, Corsello SM, Cioni K et al.** Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2006;29:427-37.
15. **Costante G, Meringolo D, Durante C et al.** Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:450-5.
16. **Erdoğan MF, Güllü S, Başkal N, Uysal AR, Kamel N, Erdoğan G.** Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:897-9.
17. **Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M et al.** Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. *Clin Chem.* 2002;48:1505-10.
18. **de Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM.** RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev.* 2006;27:535-60.
19. **Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
20. **Evans D.B, Shapiro S.E, Cote G.J.** Invited commentary. Medullary thyroid cancer: the importance of RET testing. *Surgery* 2007;141:96-9.
21. **Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H.** Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005;257:50-9.
22. **Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J et al.** Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1517-25.
23. **Machens A, Dralle H.** Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31:957-68.
24. **Moley JF, Fialkowski EA.** Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31:946-56.

25. **Barbet J, Campion L, Kraeber-B F, Chatal JF; GTE Study Group.** Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-84.
26. **Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H.** Abnormal carcinoembryonic antigen and medullary thyroid cancer progression. A multivariate analysis. *Arch Surg* 2007;142:289-93.
27. **Comparison guide: cancer staging manual. Fifth versus sixth edition.** American Joint Committee on Cancer. [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org)
28. **Pelizzo MR, Boschini IM, Bernante P et al.** Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:493-97.
29. **Mirallié E., Vuillez J.P., et al.** High Frequency of bone/bone marrow involvement in advanced medullary cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:779-88.
30. **Medina-Franco H., Herrera M., et al.** Persistent hypercalcitoninemia in patients with medullary thyroid cancer: A therapeutic approach based on selective venous sampling for calcitonin. *Rev Invest Clin* 2001;53:212-7.
31. **Gautvik KG, Talle K.** Early Liver metastases in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1989;63:175-80.
32. **Schott M, Willeberg HS, Sagert C et al.** Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by pentagastrin-stimulated intravenous calcitonin sampling followed by targeted surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:405-9.
33. **Szavcsur P, Gödney M.** Angiography-proven liver metastases explain low efficacy of lymph node dissections in medullary thyroid cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:183-190.
34. **Tung WS, Vesle TM.** Laparoscopic detection of hepatic metastases in patients with residual or recurrent medullary thyroid cancer. *Surgery* 1995; 118:1024-30.
35. **All-Rawi M, Weehler MH.** Medullary thyroid carcinoma –update and present management controversies. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:433-38.
36. **Kebebew E, Kikuchi S.** Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg* 2000;135:895.

37. **Gimm O, Ukkat J.** Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998; 22:562-568.
38. **Van Heerden J, Grant C, Gharib J, Hay ID, Ilstrup DM.** Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 212:395-400.
39. **Fromigué J., De Baere T.** Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2496-99.
40. **Vitale G., Caraglia M.** Current approaches and perspectives in therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;91:1797-1808.
41. **Orlandi F, Caraci P, Mussa A et al.** Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr-Rel Cancer* 2001;8:135-47.
42. **Ball D.** Medullary thyroid cancer: therapeutic targets and molecular markers. *Curr Opin Oncol* 2007;19:18-23.