



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO



---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO:

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PERSISTENCIA  
EN EL SEGUIMIENTO DE CANCER MEDULAR DE TIROIDES EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS QUE PRESENTA:

DR. RAUL IBARRA SALCE

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN  
ENDOCRINOLOGÍA

ASESOR: DR. ALEX FRANCISCO HERNANDEZ MARTINEZ

DRA. IRMA HERNANDEZ GARCIA

DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

DR. DANIEL MARRERO RODRIGUEZ

---

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

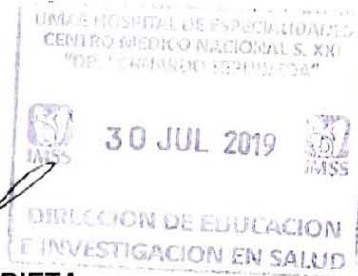


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



  
**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
**DRA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
**DR. ALEX FRANCISCO HERNANDEZ MARTINEZ**

ASESOR CLINICO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 16 de mayo de 2019**

**Dra. Irma Hernández García**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PERSISTENCIA EN EL SEGUIMIENTO DE CANCER MEDULAR DE TIROIDES EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-069

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Freddy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**A MIS PADRES**

## INDICE

	página
Resumen	6
Marco teórico	8
Pregunta de investigación	15
Planteamiento del problema	16
Justificación	16
Hipótesis	16
Objetivos	17
Pacientes, material y métodos	17
Criterios de selección	17
Definición de las variables	18
Metodología	28
Análisis estadístico	32
Factibilidad	32
Aspectos éticos	32
Resultados	33
Discusión	40
Conclusiones	43
Bibliografía	44
Anexos	46

# ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, MOLECULARES Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PERSISTENCIA EN EL SEGUIMIENTO DE CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer medular de tiroides (CMT) se deriva de las células C secretoras de calcitonina, las que tienen origen neuroendócrino. En México, su prevalencia es del 5.4% del total de los carcinomas tiroideos. Se presenta clínicamente como nódulo tiroideo, de manera similar al cáncer diferenciado de tiroides. Su tratamiento es quirúrgico, los criterios utilizados para evaluar desenlace y seguimiento a largo plazo son: la carga tumoral, el número de metástasis ganglionares locales y a distancia, así como las concentraciones postoperatorias de calcitonina, sin tomar en cuenta otras variables.

**Objetivo:** Conocer las características demográficas, bioquímicas, anatomopatológicas y moleculares de la población de pacientes de nuestro centro con diagnóstico de CMT. De manera secundaria evaluar factores predictores de persistencia de la enfermedad.

**Tipo de estudio:** Casos cohorte, observacional, longitudinal, retrospectivo, muestreo no probabilístico de la base de datos total de la clínica de Cáncer de Tiroides del HECMNSXXI

**Desarrollo:** Se reclutaron 15 pacientes que conformaban la población total de CMT adscrita a la unidad.

**Resultados:** Las características demográficas de la población fueron similares a lo descrito previamente, con un aumento de la relación M:H en nuestra cohorte. Se observó que la presencia de ganglios positivos y la no negativización de marcadores bioquímicos predice enfermedad persistente.

**Conclusiones:** No hubo relación entre género y edad en la persistencia de enfermedad. La clasificación de riesgo dinámico a 3 meses parece ser pronóstica de curación a mediano plazo.

<b>Datos del alumno</b>	
<b>Apellido paterno</b> <b>Apellido materno</b> <b>Nombre</b> <b>Teléfono</b> <b>Universidad</b> <b>Facultad o escuela</b> <b>Carrera</b> <b>No. De cuenta</b>	Ibarra Salce Raul 8441471026 UNAM Facultad de Medicina Endocrinología 518214829
<b>Datos del asesor</b>	
<b>Apellido paterno:</b> <b>Apellido materno:</b> <b>Nombres:</b>	Hernández Martínez Alex Francisco  Hernández García Irma  Ferreira Hermosillo Aldo  Marrero Rodríguez Daniel
<b>Datos de la tesis</b>	
<b>Título</b> <b>Subtítulo</b>    <b>No. De páginas</b> <b>Año</b> <b>Número de registro</b>	Aspectos epidemiológicos y factores pronósticos de persistencia en el seguimiento de cáncer medular de tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI    51 2019 R-2019-3601-069



## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

Los carcinomas originados en la tiroides son los más frecuentemente vistos en los servicios endocrinológicos, se agrupan como carcinomas derivados del epitelio: cáncer diferenciado, poco diferenciado y anaplásico, y al carcinoma derivado de células C: cáncer medular (1).

El cáncer medular de tiroides (CMT) fue descrito por Jacquet hace más de 100 años, como un tumor tiroideo asociado a tejido amiloide. En 1959, Hazard describió la histología del CMT (2), mientras que Williams descubrió que el CMT se originaba de la cresta neural, derivando a las células parafoliculares (o células C) para después asociarse a la producción de calcitonina.

El CMT, al originarse de las células parafoliculares y éstas a su vez de la cresta neural, es considerado como un tumor neuroendócrino, así tiene el potencial de secretar diversas hormonas además de calcitonina (CT) entre otras: hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante del melanocito beta (MSH-beta), cromograninas, antígeno carcinoembrionario (ACE), histaminasa, neurotensina y somatostatina, siendo las más importantes para su seguimiento bioquímico la CT y el ACE, al estar relacionada su concentración con la masa de células C.

La epidemiología del CMT no se ha descrito aún de manera específica en nuestra población. En un estudio observacional retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología con pacientes captados entre 1999-2004, el CMT ocupó el 5.4% del total de casos estudiados (3).

## **ETIOLOGÍA**

### *El gen RET*

El proto-oncogén RET (REarranged during Transfection) fue descubierto en 1985 (4), éste gen se localiza en el cromosoma 10q11.2, codifica para un receptor transmembrana de la familia de tirosina cinasa. Éste es expresado en las células que provienen de la cresta neural, los arcos branquiales y el sistema urogenital (5). En la década siguiente se descubrió que los pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) tipo 2A, 2B y CMT familiar tenían mutaciones germinales y aproximadamente el 50% de los CMT esporádicos tenían mutaciones del RET (6), mientras tanto, el resto de los tumores esporádicos tienen mutaciones somáticas de los genes HRAS, KRAS o NRAS en un 18-80%.

Desde su descubrimiento, se han descrito más de 100 mutaciones, duplicaciones, inserciones o deleciones del RET en pacientes con CMT hereditario, además, se han descrito traslocaciones activadoras del RET en un 20-30% de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides, así como en adenocarcinoma de pulmón y leucemia mielomonocítica crónica (7,8).

En cuanto al CMT esporádico, la mutación somática M918T conlleva a un curso clínico agresivo y a un mal pronóstico (9).

## **CARACTERÍSTICAS DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES**

El CMT tiene 2 presentaciones, como un tumor esporádico y en presentación familiar en el contexto del Síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN2) que representa aproximadamente el 25% de los casos (10).

Es frecuente su presentación como nódulo tiroideo, de forma similar al cáncer diferenciado. Los hallazgos del ultrasonido y de la BAAF pueden ser confusos, en ocasiones algunos

datos como la presencia citológica de amiloide pueden orientar a su detección.

#### *Carcinoma medular de tiroides esporádico*

El pico de incidencia del CMT esporádico se da entre la cuarta y sexta décadas de la vida. Su presentación clínica puede ser insidiosa, al momento del diagnóstico un 70% de los pacientes ya tienen metástasis cervicales y un 10% las tienen a distancia (7,10).

La presentación esporádica se sospecha en ausencia de familiares afectados y ausencia de expresión de otros componentes de NEM 2. Un curso más agresivo en CMT esporádico se ha observado en pacientes con mutaciones M918T del gen RET (11).

#### *Carcinoma medular de tiroides hereditario*

Las mutaciones germinales activadoras del RET expresan fenotipo con tumores de estructuras endocrinas que involucran células C, paratiroides y médula suprarrenal. Estas se han agrupado en los Síndromes NEM 2A, NEM 2B y CMT familiar (CMTF). Los síndromes NEM comparten la presentación del CMT como una constante. En contraparte, mutaciones inactivadoras del RET están descritas en Enfermedad de Hirschprung (12), la coexistencia de NEM con Enfermedad de Hirschprung, muy rara, está descrita.

El síndrome de NEM 2A agrupa 90-95% de los casos con NEM 2 y tiene 4 variantes: a) Clásica (asociación de CMT con feocromocitoma y/o hiperparatiroidismo primario), b) NEM 2A asociado a amiloidosis cutánea liquenoide, c) NEM 2A asociado a enfermedad de Hirschprung y d) carcinoma medular de tiroides familiar (7). Las 4 variantes se caracterizan por mutaciones del gen RET localizadas en el dominio extracelular rico en cisteína, usualmente en el exón 10 (codones 604, 611, 618 o 620) o el exón 11 (codón 634) (8).

Los pacientes con NEM 2B, desarrollan el CMT en la infancia y con un curso muy agresivo,

con metástasis de aparición temprana. En cerca del 75% de los casos la mutación germinal es esporádica y en 25% son relacionados a herencia genética. Sus mutaciones se localizan en el dominio intracelular. El 95% de los pacientes con MEN 2B las presentan en el exón 16 (con la mutación M918T) (13) y el 5% con mutaciones en el exón 15 (mutación A883F), siendo la primera la más estudiada. Cerca del 50% de los pacientes desarrollan feocromocitomas, además de poseer una fascies característica, así como anomalías oftalmológicas (incapacidad para generar lágrimas en la infancia, párpados evertidos y engrosados, ptosis palpebral y nervios corneales prominentes), malformaciones esqueléticas y ganglioneuromatosis del tracto aerodigestivo. Un grupo aislado de pacientes pueden generar las manifestaciones de la enfermedad alrededor de los 20-30 años, asociados a dobles mutaciones del gen RET.

## **PRODUCTOS TUMORALES DE SEGUIMIENTO EN CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES**

### *Calcitonina*

La calcitonina (CT) es un péptido monomérico de 32 aminoácidos que resulta del corte y las modificaciones post-traduccionales de la procalcitonina la cual es secretada por diversos tejidos, siendo la producción más importante dada por las células C de la glándula tiroides. Es favorecida por la administración de calcio intravenoso y pentagastrina, lo que la base en pruebas de estimulación para aumentar la sensibilidad de la medición de concentración plasmática de CT (14).

Sus concentraciones pueden encontrarse elevadas en pacientes con enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo, tiroiditis autoinmune, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer prostático, así como mastocitosis y diversos tumores neuroendócrinos. Además sus concentraciones pueden ser interferidas en el ensayo por presencia de anticuerpos heterófilos (15)

Los valores de corte de concentración para población normal son variables, dependiendo del método de medición utilizado.

### *Antígeno Carcinoembrionario*

El antígeno carcinoembrionario (ACE) es un conjunto de glucoproteínas involucradas en la adhesión celular, y se ha utilizado como marcador tumoral. Como tal es empleado en el seguimiento de pacientes con CMT, si bien se aclara no es un biomarcador específico para éste.

Su medición puede presentar elevaciones secundarias a anticuerpos heterófilos, tabaquismo, enfermedad inflamatoria gastrointestinal, enfermedad pulmonar o cáncer de origen no tiroideo, sin embargo, en el contexto diagnóstico de CMT, una elevación de ACE junto con elevación de calcitonina, implican progresión de la enfermedad.

## **FACTORES PRONÓSTICOS EN EL SEGUIMIENTO DEL CMT**

Los factores pronósticos han sido analizados en diversos estudios, describiéndose diversas variables, entre ellas: edad al diagnóstico, género masculino, presencia de invasión local del tumor, metástasis a ganglios linfáticos, presencia de metástasis a distancia y estadio de la enfermedad al diagnóstico.

La sobrevida a 5 años se encuentra relacionada directamente al estadio clínico, siendo de 100%, 93%, 71% y 21% para los estadios I, II, III y IV, respectivamente. La estratificación postquirúrgica es usada para separar a los pacientes de bajo riesgo de los de alto riesgo, utilizando el sistema de estratificación de la American Joint Commission on Cancer (AJCC)

El sistema TNM evalúa el tamaño tumoral, la invasión extratiroidea, metástasis ganglionares y la presencia o no de metástasis distales, sin embargo no utiliza factores pronósticos como edad o concentración postoperatoria de CT, así como tampoco el número

de ganglios positivos en la disección.

La concentración de CT postquirúrgica tiene un peso importante en el seguimiento, debido a que puede ser marcador de remanente o reactivación tumoral. Su normalización postoperatoria se asocia con un desenlace favorable, sin embargo, aún no se ha estipulado el tiempo adecuado de medición para su nadir. El ACE, a su vez, posee una semivida más larga, por lo que el tiempo necesario para llegar a su nadir podría ser mayor.

En un estudio de 63 pacientes con CMT tratados con tiroidectomía total, la concentración basal de CT era menor a 10 pg/mL en 35 pacientes y su estado libre de enfermedad a los 3 y 5 años era de 94% y 90% respectivamente, en comparación con los pacientes con CT mayor a 10 pg/mL cuyo estado libre de enfermedad era de 78% y 61% a 3 y 5 años (16). En pacientes con CT plasmática menor a 150 pg/mL después de la tiroidectomía, la persistencia o recurrencia de la enfermedad está confinada al cuello en la gran mayoría de los casos.

El seguimiento consecutivo debe ser inicialmente con ultrasonido (US) de cuello, que en pacientes con CMT detecta hasta el 27% de las metástasis locorregionales no detectadas a la exploración física, 70% en pacientes con enfermedad persistente y en un 59% con recurrencia de la enfermedad (17). Las otras modalidades de imagen que detectan metástasis son la tomografía computada (TC) de cuello y tórax, la TC contrastada de 3 fases, la resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada y el US de hígado, el gammagrama de hueso, la RMN de columna y pelvis, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la PET con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET/CT), con sensibilidad que varía entre 50-80% y tiende a ser menor en pacientes con concentración de calcitonina menores (17,18)

Con base en esto, las recomendaciones de la American Thyroid association (ATA) en el manejo de CMT, estipulan que se debe de utilizar la clasificación TNM, el número de

metástasis ganglionares y las concentraciones postoperatorias de calcitonina para predecir el desenlace y planeación del seguimiento a largo plazo.

El seguimiento suele ser con medición de concentraciones de CT y ACE 3 meses después de la cirugía. En caso de ser indetectables, se pueden espaciar la medición a cada 6-12 meses, mientras que los pacientes con CT elevadas menores a 150 pg/mL requieren seguimiento con US de cuello y mediciones cada 6 meses (7).

Las concentraciones de CT mayores a 150 pg/mL orientan a enfermedad metastásica, por lo que se debe de realizar la investigación exhaustiva con US de cuello, TAC de tórax, Gammagrama óseo o Imagen de Resonancia magnética (IRM).

Un dato de importancia en el seguimiento del CMT es el tiempo de duplicación de la concentración de CT. En un estudio retrospectivo de 65 pacientes tratados con tiroidectomía y disección ganglionar bilateral, con seguimiento a 29.5 años, el tiempo de duplicación de la CT postquirúrgica menor a 6 meses documentó una sobrevida del 25% y 8% a 5 y 10 años, respectivamente, mientras que con un tiempo de duplicación entre 6 y 24 meses contaban con sobrevida del 92% y 37% a 5 y 10 años (19).

En el mismo estudio, los factores pronósticos para sobrevida en el análisis univariado fueron: el estadio TNM, el score de la European Organization for Research and Treatment of Cáncer y el tiempo de duplicación de la concentración de CT, éste último fue inclusive mejor predictor de recurrencia que el tiempo de duplicación del ACE (19).

En el registro alemán de CMT, se siguieron 741 pacientes con CMT, encontrando que el factor que influyó en la sobrevida fue la estadificación inicial de la enfermedad al momento del diagnóstico, con sobrevida para el estadio I del 100% a 5 años y 74% a 10 años, comparados con el 50% y 37% para el estadio IV, a 5 y 10 años, respectivamente (20). De igual manera se observó que el estadio inicial al diagnóstico era relevante tanto para las variantes esporádica y hereditaria, ya que el CMT en pacientes con NEM 2B no tuvo peor

pronóstico que el CMT de origen esporádico.

Hay discrepancia acerca del género como factor pronóstico. En diversos estudios, el género se correlacionó con índices de sobrevida, con mejor pronóstico en mujeres, con la misma tendencia en mujeres postmenopáusicas, orientando a que el pronóstico probablemente no se ve asociado a la estimulación de hormonas sexuales. Otros estudios no han encontrado tal relación.

De igual manera, la edad parece ser un factor pronóstico: pacientes con mayor edad frecuentemente tienen un estadio tumoral menos favorable que pacientes más jóvenes.

La mutación germinal M918T del gen RET conlleva a síndrome NEM 2B, aparición temprana de CMT y metástasis tempranas (13), mientras que mutaciones somáticas del gen RET se han correlacionado a TNM más avanzado en tratamiento primario (21). De igual forma, la mutación M918T de carácter somático conlleva a un curso más agresivo, correlacionándose con estadio inicial, alta probabilidad de persistencia posterior a la tiroidectomía total, aumento de recurrencia y potencial metastásico, así como sobrevida reducida (11,22).

No se cuenta en la bibliografía médica mexicana estudio alguno enfocado a pacientes con CMT, y menos aún que analice los factores de persistencia de su enfermedad.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes con diagnóstico de CMT, pertenecientes a la clínica de Cáncer de Tiroides del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI:

1. ¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, bioquímicas y anatómo-patológicas de la población y cuáles son los factores pronósticos de persistencia?



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se desconocen los datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes con CMT en nuestra población. De igual manera, se desconocen las características que puedan predecir la persistencia de la enfermedad en estos pacientes.

En la clínica de Cáncer de Tiroides se cuenta con una población elevada de pacientes en seguimiento con Carcinoma de Tiroides, con un registro de 15 con CMT, por lo que se buscó conocer los factores asociados con la persistencia de la enfermedad y su estimación de riesgo.

## **JUSTIFICACIÓN**

El CMT es una variante poco frecuente del carcinoma de tiroides. Hasta ahora, no se han descrito datos epidemiológicos de estos casos en nuestra población. De igual manera, no se han estudiado los factores pronósticos de CMT en población mexicana.

## **HIPÓTESIS**

En pacientes de la clínica de cáncer de tiroides del HECMNSXXI:

1. La edad avanzada al diagnóstico, el estadio al momento del diagnóstico, el sexo masculino, la duplicación de concentración de CT/ACE en menos de 6 meses y la presencia de mutación de alto riesgo (codón 918 del gen RET) son factores de mal pronóstico para la persistencia de la enfermedad (OR >1).

## **OBJETIVOS**

### 1. Objetivo general

- Conocer las características demográficas, bioquímicas y anatomopatológicas de nuestra población con diagnóstico de CMT.

### 2. Objetivo secundario

- Estimar el riesgo de persistencia con base a las características clínicas, bioquímicas, genéticas y anatomopatológicas

## **PACIENTES, MATERIAL Y METODOS**

1. Diseño del estudio: casos-cohorte, observacional, longitudinal, retrospectivo
2. Tipo de muestreo: no probabilístico de la base de datos total de la clínica de Cáncer de Tiroides del HECMNSXXI
3. Población y lugar de estudio: pacientes con diagnóstico de CMT en el HECMNSXXI y en seguimiento por la clínica de Cáncer de Tiroides.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### Criterios de Inclusión:

- Hombres o mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico de CMT
- Que den su consentimiento informado para la revisión de expediente.

### Criterios de eliminación

- Retirar consentimiento informado
- Información incompleta en el expediente

### DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Años cumplidos desde el nacimiento al momento del diagnóstico, registrado en el expediente clínico	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Hombre/mujer
Historia familiar de NEM2A	Cualitativa dicotómica	Antecedente familiar en padres o hermanos de neoplasia endócrina múltiple tipo 2A	<p>Antecedente familiar en padres o hermanos que cumpla con uno de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2 o más de las siguientes neoplasias: Hiperparatiroidismo primario, feocromocitoma, cáncer medular de tiroides</li> <li>2. Mutación germinal confirmada del gen RET (no codón 918, 804 o 883)</li> <li>3. Hiperparatiroidismo primario, feocromocitoma o cáncer</li> </ol>	Si/no

			medular de tiroides y mutación documentada del gen RET (no codón 918, 804 o 883)	
Historia familiar de NEM2B	Cualitativa dicotómica	Antecedente familiar en padres o hermanos de neoplasia endócrina múltiple tipo 2B	Antecedente familiar en padres o hermanos que cumpla con uno de los siguientes criterios: 1. Cáncer medular de tiroides o feocromocitoma con fenotipo característico (fascies marfanoide, ganglioneuromas mucosos, neuromas conjuntivales, pectus excavatum) 2. Mutación germinal confirmada del gen RET (codón 918, 804 o 883) en padre o madre	Si/no
Nódulo tiroideo palpable	Cualitativa dicotómica	Tumoración en el cuello dependiente de la tiroides detectada a la exploración física	Tumoración dependiente de tiroides que se palpó al momento del diagnóstico y se consignó en el expediente	Si/no

Longitud nódulo	de	Cuantitativa continua	Longitud máxima del nódulo tiroideo	Longitud máxima medido en cm en la medición del nódulo tiroideo por ultrasonido y consignado en el expediente	cm
Disfonía		Cualitativa dicotómica	Trastorno de la fonación que se debe a cambios en las cuerdas vocales	Presencia de disfonía al momento del diagnóstico	Si/no
Disfagia		Cualitativa dicotómica	Dificultad o imposibilidad de tragar.	Presencia de disfagia al momento del diagnóstico	Si/no
Disnea		Cualitativa dicotómica	Ahogo o dificultad en la respiración.	Presencia de disnea al momento del diagnóstico	Si/no
Metástasis cervicales		Cualitativa dicotómica	Presencia de tejido metastásico ganglios cervicales	Presencia de metástasis ganglionares locorreionales confirmadas por histopatología posterior a la cirugía inicial, registrado en la hoja de recolección de datos	Si/no
Metástasis distancia	a	Cualitativa dicotómica	Presencia de tejido metastásico distancia	Presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico, confirmadas por estudios de imagen preoperatorios, registrado en la hoja de recolección de datos	Si/no

Hiperparatiroidismo	Cualitativa dicotómica	Síntomas y signos provocados por el exceso de hormona secretada por las glándulas paratiroides	Presencia de hiperparatiroidismo al momento del diagnóstico, confirmados bioquímicamente de manera prequirúrgica por la presencia de hipercalcemia (calcio sérico corregido mayor a 10.5 mg/dL), hipofosfatemia (fósforo sérico menor a 2.7 mg/dL) y PTH elevada (mayor a 36.8 pg/mL) consignado en el expediente	Si/no
Feocromocitoma	Cualitativa dicotómica	Tumor de las glándulas suprarrenales que produce catecolaminas (adrenalina y noradrenalina)	Diagnóstico de feocromocitoma al momento del diagnóstico de Cáncer medular de tiroides, confirmado de manera bioquímica con elevación de 3 veces el límite superior de la normalidad para el ensayo de metanefrina sérica y/o normetanefrina sérica, consignado en el expediente	Si/no
TSH	Cuantitativa continua	Hormona producida en la adenohipófisis que regula la producción de hormonas producidas por la glándula tiroides	Concentración de TSH sérica consignado en el expediente al momento del diagnóstico	mUI/L
T4 libre	Cuantitativa continua	Tiroxina sérica que no está unida a las proteínas	Concentración de T4 libre consignado en el expediente al momento del diagnóstico	ng/dL

Cirugía inicial	Categoría	Procedimiento quirúrgico realizado con el fin de reseca la mayor cantidad de tejido maligno posible	Tipo de cirugía realizada como tratamiento primario registrada en el expediente del paciente	Hemitiroidectomía inicial con hemitiroidectomía complementaria posterior o Tiroidectomía total con disección ganglionar inicial
Hipoparatiroidismo postquirúrgico transitorio	Cualitativa dicotómica	Enfermedad caracterizada por la ausencia o niveles inapropiadamente bajos de hormona paratiroidea que provoca hipocalcemia, hiperfosfatemia y calciuria y que remite en los primeros 6 meses posterior a la cirugía	Diagnóstico de hipoparatiroidismo transitorio postquirúrgico, realizado con hipocalcemia (calcio sérico corregido menor a 8.5 mg/dL) y concentraciones séricas de PTH bajas o inapropiadamente normales (menor o igual a 36.8 pg/mL), que requirió tratamiento, con duración menor a 6 meses en el periodo postquirúrgico consignado en el expediente del paciente	Si/no
Hipoparatiroidismo permanente	Cualitativa dicotómica	Enfermedad caracterizada por la ausencia o niveles inapropiadamente bajos de hormona paratiroidea que provoca hipocalcemia, hiperfosfatemia y calciuria y que no remite en los primeros 6 meses posterior a la cirugía	Diagnóstico de hipoparatiroidismo transitorio postquirúrgico, realizado con hipocalcemia (calcio sérico corregido menor a 8.5 mg/dL) y concentraciones séricas de PTH bajas o inapropiadamente normales (menor o igual a 36.8 pg/mL), que requirió tratamiento, con duración mayor a 6 meses en el periodo postquirúrgico consignado en el expediente del paciente	Si/no

Lesión de nervio laríngeo recurrente	Cualitativa dicotómica	Lesión de nervio laríngeo recurrente posterior a la cirugía inicial, caracterizado con disfonía, estridor o espasmo laríngeo	Lesión de nervio laríngeo recurrente posterior a la cirugía inicial confirmado con evaluación médica, registrado en el expediente del paciente	Si/no
Tamaño de tumor	Cuantitativa continua	Longitud y ancho de la tumoración especificada en el reporte histopatológico definitivo	Diámetro máximo del tumor en reporte histopatológico definitivo, registrado en la hoja de recolección de datos	cm
Focalidad	Cualitativa dicotómica	Presencia de uno o más focos de células neoplásicas en espécimen anatomopatológico	Presencia de unifocalidad o multifocalidad en la glándula tiroides evidenciada en reporte histopatológico definitivo de la cirugía inicial, registrado en la hoja de recolección de datos	Unifocal/Multifocal
TNMp	Categoría	Sistema de clasificación pronóstico utilizado para predecir mortalidad relacionada al cáncer. Escala con fines pronósticos que toma en cuenta tamaño tumoral, ganglios linfáticos y metástasis a distancia.	Estadio postquirúrgico consignado en expediente clínico TNM en	T: descripción del tumor. T0 T1a T1b T2 T3 T4a T4b N: descripción de ganglios. N0 N1a



				N1b M: descripción de metástasis. M0 M1
Estadio clínico	Categoríca	Clasificación de evolución de la enfermedad que confiere fines pronósticos de sobrevivida a 5 años	Estadio clínico inicial conforme a la clasificación de la 7ma edición de la AJCC	I, II, III, IV
Extensión ganglionar ipsilateral	Cualitativa dicotómica	Presencia de metástasis a cadenas ganglionares ipsilaterales	Presencia de extensión ganglionar a cadenas linfáticas cervicales ipsilaterales detectada en reporte histopatológico definitivo, registrado en expediente clínico	Si/no
Extensión ganglionar contralateral	Cualitativa dicotómica	Presencia de metástasis a cadenas ganglionares contralaterales	Presencia de extensión ganglionar a cadenas linfáticas cervicales contralaterales, detectadas en reporte histopatológico definitivo, registrado en expediente clínico	Si/no
Extensión extratiroidea microscópica	Cualitativa dicotómica	Presencia de extensión tumoral extratiroidea microscópica	Presencia de extensión extratiroidea microscópica detectada en el análisis histopatológico definitivo, registrado en el expediente clínico	Si/no
Mutación de RET	Categoríca	Mutación de codón del gen RET	Mutación reportada en el análisis genético del tumor en pacientes con cáncer medular de tiroides esporádico y mutación reportada en el análisis genético de células sanguíneas en pacientes con cáncer	634, 918

			medular de tiroides asociado a NEM 2	
Respuesta bioquímica completa a 3 meses	Catagórica	Presencia de respuesta bioquímica completa a 3 meses	En evaluación posquirúrgica a 3 meses: Ausencia de actividad estructural, con calcitonina menor a 10 ng/L y ACE menor a la percentil 95 para grupo etéreo.	Si/no
Respuesta bioquímica incompleta a 3 meses	Catagórica	Presencia de respuesta bioquímica incompleta a 3 meses	En evaluación posquirúrgica a 3 meses: Ausencia de actividad estructural pero con marcadores bioquímicos séricos positivos para enfermedad persistente (calcitonina mayor o igual a 10 ng/L y/o ACE mayor a la percentil 95 para grupo etéreo.	Si/no
Respuesta estructural incompleta	Catagórica	Presencia de respuesta estructural incompleta	En evaluación posquirúrgica a 3 meses: Presencia de actividad estructural o antecedente de resección incompleta reportada en hallazgos quirúrgicos, consignada en el expediente clínico.	Si/no
Persistencia de enfermedad	Cualitativa	Presencia de cáncer medular de tiroides dentro de los 6 meses posteriores a la primera intervención quirúrgica	Evidencia de actividad estructural en estudios de imagen (USG de cuello, TAC, etc.), calcitonina mayor a 10 ng/L o resultados de estudio citológico de biopsia por aspiración con aguja fina, o medición positiva de calcitonina en lavado de aguja en biopsia por aspiración con aguja fina dentro de los primeros 6 meses de periodo postquirúrgico inicial. Consignado en expediente clínico.	Si/no

Calcitonina pre quirúrgica	Cuantitativa continua	Hormona peptídica producida por las células C tiroideas, así como células de cáncer medular de tiroides	Concentración sérica de calcitonina previo a cirugía inicial registrada en expediente clínico	pg/mL
Calcitonina postquirúrgica	Cuantitativa continua	Hormona peptídica producida por las células C tiroideas, así como células de cáncer medular de tiroides	Concentración sérica de calcitonina a los 3 meses posteriores de la cirugía inicial, registrada en expediente clínico	pg/mL
Tiempo de duplicación de concentración de Calcitonina	Cuantitativa continua	Hormona peptídica producida por las células C tiroideas, así como células de cáncer medular de tiroides	Tiempo en meses en los que se observó duplicación de las concentraciones sérica de calcitonina respecto al valor postquirúrgico inicial, registrado en la hoja de recolección de datos	meses
ACE pre quirúrgico	Cuantitativa continua	Glucoproteína involucrada en la adhesión celular producida por tejidos normales y diversas células neoplásicas, utilizada como marcador tumoral de diversas neoplasias, entre ellas cáncer medular de tiroides	Concentración sérica de ACE medido previo a cirugía inicial, registrado en expediente clínico	ng/mL
ACE postquirúrgico	Cuantitativa continua	Glucoproteína involucrada en la adhesión celular producida por tejidos normales y diversas células neoplásicas, utilizada como marcador tumoral	Concentración sérica de ACE medida posterior a los 3 meses de la cirugía inicial, registrado en expediente clínico	ng/mL

		de diversas neoplasias, entre ellas cáncer medular de tiroides		
Tiempo de duplicación de ACE	Cuantitativa continua	Glucoproteína involucrada en la adhesión celular producida por tejidos normales y diversas células neoplásicas, utilizada como marcador tumoral de diversas neoplasias, entre ellas cáncer medular de tiroides	Tiempo en meses en los que se observó duplicación de las concentraciones sérica de ACE respecto al valor postquirúrgico inicial, registrado en la hoja de recolección de datos	meses
Tiempo de segunda intervención	Cuantitativa continua	Cirugía de segundo tiempo realizada con el fin de resear actividad metastásica de cáncer medular de tiroides	Tiempo en meses posteriores a la cirugía inicial en la que se realizó una segunda intervención por evidencia de enfermedad estructural, con confirmación histopatológica de remanente tumoral, registrado en la hoja de recolección de datos	meses
Tiempo de tercera intervención	Cuantitativa continua	Cirugía de tercer tiempo realizada con el fin de resear actividad metastásica de cáncer medular de tiroides	Tiempo en meses posteriores a la cirugía inicial en la que se realizó una tercera intervención por evidencia de enfermedad estructural, con confirmación histopatológica de remanente tumoral, registrado en la hoja de recolección de datos	meses
Radioterapia	Cualitativa	Terapia paliativa que utiliza radiación externa	Receptor o no de radioterapia externa por enfermedad irresecable,	Si/no

	dicotómica	con la finalidad de enlentecer la progresión de enfermedad persistente/recurrente que ya no cuenta con criterios de reintervención quirúrgica	consignado en expediente clínico	
Tiempo recibir RT en	Cuantitativa continua	Terapia paliativa que utiliza radiación externa con la finalidad de enlentecer la progresión de enfermedad persistente/recurrente que ya no cuenta con criterios de reintervención quirúrgica	Tiempo en meses transcurrido tras la cirugía inicial para la recepción de dosis de radioterapia adyuvante, registrado en la hoja de recolección de datos	meses

## METODOLOGÍA

De los pacientes en seguimiento en la clínica de Cáncer de Tiroides, se identificaron a aquellos con diagnóstico de Cáncer Medular de Tiroides que cumplían los criterios de selección. Al concluir la consulta, se les invitó a participar en el estudio, con su autorización se obtuvieron datos del expediente clínico y expediente de la clínica de Cáncer de Tiroides para llenar la base de datos. Se realizó análisis de los datos obtenidos y reporte de resultados.

Con la información obtenida, se llenó la hoja de recolección y se realizó el análisis en SPSS 23.0.

### *Análisis genético*

Procesamiento de las muestras:

- a) Extracción de ADN. Se tomaron 5 ml de sangre periférica. La extracción de ADN se realizó a partir de leucocitos, los cuales se obtuvieron mediante centrifugación de la sangre a 5000 rpm (revoluciones por minuto) por 10 min. Los leucocitos fueron separados por pipeteo y purificados con buffer de lisis de glóbulos rojos en agitación a 100 rpm por 10 min y posterior ultracentrifugación a 10000 rpm por un minuto, en tres ocasiones. Al pellet se le añadió solución de buffer de lisis nuclear con 20 µl de proteinasa K y se dejó reposar a 60°C hasta su completa digestión; posteriormente se agregó 200 µl de acetato de amonio y se incubó a -20°C por 20 min. Las muestras se llevaron a centrifugación a 14000 rpm durante 10 min, se obtuvo el sobrenadante y se añadió 600 µl de isopropanol, dejándose incubar a -20°C por 12 h, para después centrifugar nuevamente a 14000 rpm por 15 min, desechando el sobrenadante. El pellet obtenido (DNA) será lavado con 500 µl de etanol al 70%, centrifugado a 14000 rpm por 5 min y el pellet obtenido se fue secado en termoblock a 65°C. Una vez seco el DNA se resuspende con 25 µl de agua estéril (libre de nucleasas) para finalmente ser cuantificado por espectrofotometría con el Nanodrop 100.
- b) Amplificación del ADN. Se amplificaron los oligonucleótidos de RET con las siguientes condiciones: 10 min a 95°C, cuarenta ciclos de 95°C por 30 seg; 65°C por 35 seg, 72°C por 35 seg y una última fase de elongación a 72°C por 10 min. La PCR se realizó en equipo PERKIN ELMERT Thermal cycler 480, con un volumen final de reacción de 20 µl. Se realizó evaluación de los productos del PCR obtenidos corroborando con electroforesis en gel de agarosa al 1.5%.

<b>EXON</b>	<b>OLIGONUCLEÓTIDO</b>
<b>11</b>	F: 5' - GGT CTA GGA GGG GGC AGT AAA TGG -3' R: 5'- CAG CGT TGC CAG CCC CTC ACA G-3'
<b>16</b>	F: 5'- GGC CTT CTC CTT TAC CCC TCC TT -3' R: 5'- CAG CCA TTT GCC TCA CGA ACA C-3 F: Forward , R: Reverse

c) Secuenciación: El marcaje se llevó a cabo mediante kit BIG DYE (Applied Biosystems) con el oligonucleótido directo siguiendo las condiciones de amplificación anteriormente marcadas. Los productos de la PCR se sometieron a secuenciación directa para identificar las mutaciones, usando los oligonucleótidos directo e inverso en reacciones de secuenciación independientes para cada exón. Las secuencias finales se confirmaron y compararon con el banco disponible en WEB Blast para detectar las mutaciones del gen RET.

#### *Medición de calcitonina*

Para el análisis *in vitro* de calcitonina se utilizó el sistema SIEMENS IMMULITE® 2000, por ensayo de tipo Inmunométrico quimioluminiscente de dos sitios de fase sólida automatizado, marcado por enzimas, en 5 ml de sangre periférica tomada en ayuno.

Los rangos establecidos normales para el ensayo son: Hombres: (No determinado-18.2 pg/mL), mujeres: (No determinado-11.5 pg/mL), con rango máximo reportable de 2-2000 pg/mL y sensibilidad analítica de 2 pg/mL.

### *Medición de antígeno carcinoembrionario*

Para el análisis *in vitro* de ACE, se utilizó el sistema COBAS® utilizando el analizador automático ROCHE® Elecsys 1010/2010 o el módulo Elecsys MODULAR ANALYTICS E170, por ensayo de tipo inmunoensayo electroquimioluminiscente de dos sitios de fase sólida, en 5ml de sangre periférica tomada en ayuno.

Procedimiento del test:

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1era incubación: 10 mcl de muestra, un anticuerpo biotilado monoclonal específico anti-ACE y un anticuerpo específico monoclonal anti-ACE marcado con quelato de rutenio forman un complejo sándwich.
- 2da incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a dos puntos y una curva principal incluida en el código de barras del reactivo.

Los rangos establecidos como normales para el ensayo son: por edad: 20-69: percentila 95 de 4.7 ng/mL, no fumadores entre 20-69 años: 3.8 ng/mL, fumadores actuales entre 20-69 años: 5.5 ng/mL con un rango máximo reportable de 0.2-1000 ng/ml, y sensibilidad analítica de 0.2 ng/mL.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Para establecer normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilks. Para las asociaciones entre las variables cualitativas comparando los pacientes con y sin persistencia se utilizará la prueba de ji cuadrada y para las variables cuantitativas U de Man Whitney o prueba de t. Se identificaron las variables clínicas y bioquímicas que influyen en la persistencia utilizando la razón de momios con intervalos de confianza del 95%. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 23.0.

## **FACTIBILIDAD**

En la clínica de Cáncer de Tiroides se tiene una población numerosa de pacientes en seguimiento, con un registro de 15 pacientes con Cáncer Medular de Tiroides, que cuentan con expediente clínico. El hospital cuenta con recursos de laboratorio, servicio de patología y dispositivos para realizar el estudio genético.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se trata de un protocolo que se clasificó sin riesgo para los pacientes, ya que se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki y en el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud (Artículo 17).

Los datos recabados en el estudio se manejaron por medio de clave numérica, sin posibilidad de identificar a quién corresponden los resultados de cada estudio. La base de datos que contiene información confidencial, únicamente fue manejada por el alumno y sus tutores.

## **RESULTADOS**

### **OBJETIVOS PRINCIPALES**

Se incluyeron 15 pacientes que conforman la cohorte completa de cáncer medular de tiroides en la unidad (Tabla 1). La mediana de edad fue de 56 años (rango intercuartílico 37-67 años), y la gran mayoría de los pacientes son mujeres (73%).

Entre sus antecedentes solo un paciente (7%) reportó tener familiares con NEM2A y un paciente (7%) con antecedente de resección de feocromocitoma. En cuanto a la clasificación etiológica del CMT, el 80% se clasificó como Esporádico, un 13% como NEM2A y un 7% como NEM2B antes las características clínicas y los antecedentes familiares (Gráfico 1), similar a lo descrito en la literatura (7).

En el cuadro clínico, la gran mayoría de los pacientes reportaron un nódulo palpable como su primera manifestación (93%), un 33% de los pacientes disfagia y un 20% disnea, mientras que sólo se detectaron metástasis ganglionares en periodo prequirúrgico en 2 pacientes (13%). El 87% recibió Tiroidectomía total como tratamiento primario, mientras que un 13% recibió Hemitiroidectomía inicial, con complementación posterior ante diagnóstico patológico, sin embargo, únicamente el 53% de los pacientes recibió disección de nivel VI profiláctica al momento de la Tiroidectomía inicial.

En cuanto a las complicaciones posquirúrgicas, el 33% de los pacientes presentó hipoparatiroidismo transitorio y un 20% permaneció con hipoparatiroidismo permanente, sin ningún reporte de lesión de Nervio laríngeo recurrente.

En los hallazgos obtenidos de la pieza quirúrgica, se observó que el tamaño promedio era de 29 mm (8-39), un 38% del total de CMT se mostraban como unifocales y un 38% como multifocales, sin lograrse documentar la focalidad en el 24% de los pacientes. Al momento de la cirugía inicial, 6 pacientes (38%) presentaban ya metástasis locorregionales, y un 44% no presentaban ganglios metastásicos.

El estadio clínico con base a la clasificación TNM 8va edición en el periodo posquirúrgico inmediato fue: Estadio I un 6%, Estadio II un 31%, Estadio III un 13% y Estadio IVa 31% de los pacientes.

En la primera cita postquirúrgica (3 meses) se observó que 5 pacientes (36%) contaban con respuesta bioquímica completa, 6 pacientes (43%) con respuesta bioquímica incompleta y 3 pacientes (21%) presentaban datos de enfermedad estructural.

Con un seguimiento medio de 44 meses (22-116) de la cohorte completa, el 67% de los pacientes contaban con persistencia de enfermedad diagnosticada a los 6 meses.

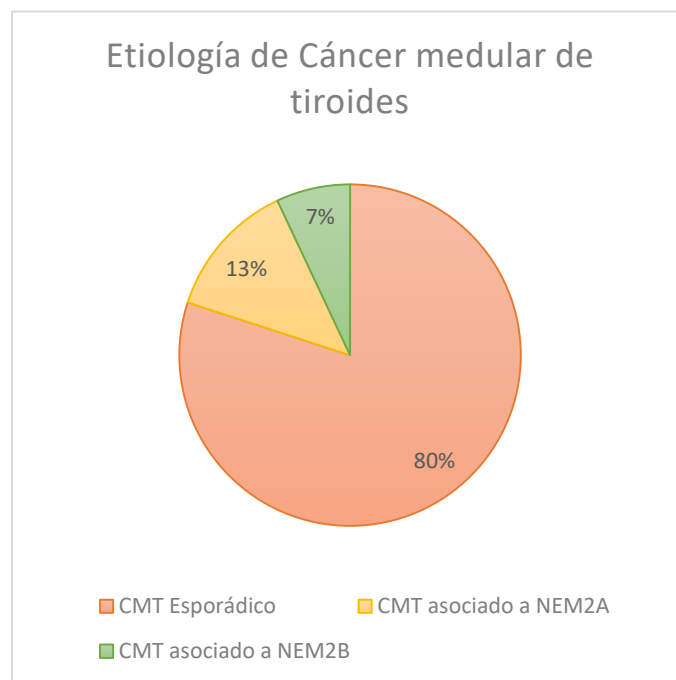


Gráfico 1. Clasificación etiológica de CMT

Tabla 1. Características basales de la cohorte (n=15)	
<i>Antecedentes</i>	
Edad (años)	56 (37-67)
Mujeres	11 (73%)
Antecedente familiar de NEM2A	1 (7%)
Antecedente personal de Feocromocitoma	1 (7%)
CMT Esporádico	12 (80%)
CMT asociado a NEM2A	2 (13%)
CMT asociado a NEM2B	1 (7%)
Tiempo de seguimiento (meses)	44 (22-116)
<i>Características bioquímicas</i>	
TSH (mUI/L)	2.6 (1.8-5.4)
T4 libre (ng/mL)	1.22±0.24
Calcitonina prequirúrgica (pg/mL)	4290±2802
Calcitonina posquirúrgica (pg/mL)	85.5 (2-442)
ACE posquirúrgico (ng/mL)	3.65 (1-12)
Tiempo de segunda cirugía (meses)	24 (8-37)
<i>Cuadro clínico</i>	
Nódulo palpable	14 (93%)
Disfonía	4 (27%)
Disfagia	5 (33%)
Disnea	3 (20%)
Metástasis ganglionares prequirúrgicas	2 (13%)
<i>Primera cirugía</i>	
Tiroidectomía total	87%
Hemitiroidectomía complementaria	13%
Disección de nivel VI profiláctica	8 (53%)
Disección de otros niveles	1 (33%)
<i>Complicaciones</i>	
Hipoparatiroidismo transitorio	5 (33%)
Hipoparatiroidismo permanente	3 (20%)
<i>Patología</i>	
Tamaño del tumor (mm)	29 (8-39)
Unifocales	6 (38%)
Multifocales	6 (38%)
Desconocido	3 (24%)
T1	2 (13%)
T2	6 (38%)

T3	3 (19%)
T4a	2 (13%)
N0	7 (44%)
N1	6 (38%)
M0	13 (81%)
M1	0
Extensión ganglionar ipsilateral	5 (31%)
Extensión ganglionar contralateral	1 (6%)
Extensión extratiroidea microscópica	3 (19%)
<i>Estadio clínico</i>	
I	1 (6%)
II	5 (31%)
III	2 (13%)
IVa	5 (31%)
<i>Clasificación inicial a los 3 meses</i>	
Bioquímica completa	5 (36%)
Bioquímica incompleta	6 (43%)
Estructural incompleta	3 (21%)
Persistencia de enfermedad a los 6 meses	10 (67%)

#### OBJETIVO SECUNDARIO

Las características general es entre ambos grupos (pacientes con persistencia de enfermedad y sin persistencia) fueron similares (Tabla 2). No hubo diferencias significativas en edad, sexo, perfil tiroideo inicial o diferencias entre el origen etiológico del CMT (esporádico o sindrómico).

El cuadro clínico inicial de igual forma fue similar, con un 90-100% de presentación como nódulo palpable en ambos grupos. Si bien, no hay significancia estadística entre las metástasis ganglionares detectadas prequirúrgicamente, hubo una mayor presentación de éstas en el grupo con persistencia (20%), a comparación de ningún paciente sin persistencia de enfermedad a 6 meses. Para los pacientes con persistencia, la mediana fue de 24 meses para una reintervención quirúrgica por datos de actividad tumoral.

Tabla 2. Características generales entre pacientes con y sin persistencia de enfermedad			
	Sin persistencia de la enfermedad (n=5)	Persistencia de enfermedad (n=10)	p
Mujeres	100%	60% (6)	NS
Edad (años)	56 (46-69)	53 (29-67)	NS
Tiempo de seguimiento	28 (13-43)	76 (22-213)	NS
TSH diagnóstico (mUI/L)	2.29 (1.8-4.6)	3.1 (1.8-6.48)	NS
T4 libre (ng/mL)	1.26 ±0.16	1.1±0.37	NS
<i>Etiología</i>			
Esporádicos	100%	7 (70%)	NS
NEM2A	Ninguno	2 (20%)	NS
NEM2B	Ninguno	1 (10%)	NS
<i>Clínica</i>			
Nódulo palpable	100%	9 (90%)	NS
Disfonía	1 (20%)	3 (30%)	NS
Disfagia	1 (20%)	4 (40%)	NS
Disnea	2 (40%)	1 (10%)	NS
Metástasis ganglionares detectadas por estudios de imagen	Ninguno	2 (20%)	NS
Tiempo de segunda cirugía	NA	24 (8-37)	NA

NA: No aplica. NS: No significativo

En cuanto a las variables a evaluar para pronóstico de persistencia (Tabla 3), no hubo diferencia entre la modalidad de la cirugía (Tiroidectomía total o Hemitiroidectomía complementaria) entre ambos grupos. De igual forma, la disección profiláctica de nivel VI o disección de otros niveles ganglionares no parece predecir la persistencia de la enfermedad a 6 meses, al no haber significancia estadística en ambos grupos.

En el apartado de complicaciones quirúrgicas, se observó una diferencia estadísticamente significativa en hipoparatiroidismo permanente ( $p=0.039$ ). En la unifocalidad y multifocalidad, no se observó diferencia significativa, a pesar de observarse mayor frecuencia de multifocalidad en los pacientes que presentaron persistencia a 6 meses, aunado a no observarse diferencia en el tamaño del tumor entre ambos grupos.

En la clasificación de TNM postquirúrgica, no se observaron diferencias en la clasificación T, no obstante, se observó diferencia en la clasificación N, con una  $p$  de 0.014 entre ambos grupos. Además, hubo diferencia en la presencia de metástasis ganglionares ipsilaterales confirmados en análisis patológico posquirúrgico, con mayor frecuencia en el grupo de persistencia (50% vs 0%)

De igual forma, en la estadificación clínica como variable ordinal, se observó diferencia significativa dada en mayor medida por la mayor frecuencia de Estadio 4A en los pacientes con persistencia a 6 meses.

Al clasificar a los pacientes en su primer cita postoperatoria en los grupos de respuesta bioquímica completa, bioquímica incompleta o estructural incompleta, se pudo observar una diferencia con  $p$  estadísticamente significativa (0.001) entre los grupos de persistencia de enfermedad a 6 meses y no persistencia.

Entre los parámetros bioquímicos (que forman parte de la clasificación de respuesta bioquímica) se observó franca diferencia en los dos grupos, con calcitonina postquirúrgica de  $2.2 \pm 0.44$  en el grupo sin persistencia y de 372 (103-447) en el grupo con persistencia, de igual forma el ACE postquirúrgico de 1.21 (0.52-2.1) en el grupo libre de enfermedad y de 9.54 (5.04-28.2).

Tabla 3. Factores asociados a persistencia de enfermedad			
	Sin persistencia de la enfermedad ( $n=5$ )	Persistencia de enfermedad ( $n=10$ )	$p$
Tiroidectomía total	4 (80%)	9 (90%)	NS
Hemitiroidectomía complementaria	1 (20%)	1 (10%)	NS
Disección profiláctica nivel VI	3 (60%)	5 (50%)	NS
Disección de otros niveles	2 (40%)	3 (30%)	NS
Hipoparatiroidismo postquirúrgico	3 (60%)	2 (20%)	NS
Hipoparatiroidismo permanente	1 (20%)	2 (20%)	0.039
Lesión de NLR	Ninguno	Ninguno	NS
Unifocal	4 (80%)	2 (20%)	NS
Multifocal	1 (20%)	5 (50%)	NS
Tamaño del tumor	37 (18-45)	27 (4-30)	NS

<i>T</i>			NS
T1	1 (20%)	1 (10%)	
T2	2 (60%)	3 (30%)	
T3	1 (20%)	2 (20%)	
T4A	Ninguno	2 (20%)	
<i>N</i>			0.014
N0	5 (100%)	2 (20%)	
N1	Ninguno	6 (60%)	
M0	5 (100%)	8 (80%)*	NS
<i>Estadio clinico</i>			0.022
I	1 (20%)	Ninguno	
II	4 (80%)	1 (10%)	
III		2 (20%)	
4A		5 (50%)	
<i>Extensión ganglionar</i>			
Ipsilateral	Ninguno	5 (50%)	0.014
Contralateral	Ninguno	1 (10%)	NS
Extensión extratiroidea	Ninguno	1 (30%)	NS
Receptor de radioterapia	Ninguno	1 (10%)	
<i>Clasificación de respuesta a 3 meses</i>			0.001
Respuesta bioquímica y estructural completa	5 (100%)	Ninguno	
Respuesta bioquímica incompleta		6 (67%)	0.046†
Respuesta estructural incompleta		3 (33%)	
Calcitonina prequirúrgica (pg/mL)		4289.5±2802.2	NS
Calcitonina posquirúrgica (pg/mL)	2.2±0.44	372 (103-447)	0.003
ACE posquirúrgico (ng/mL)	1.21 (0.52-2.1)	9.54 (5.04-28.2)	0.029

\*No se cuentan con datos acerca del estatus de metástasis al momento del tratamiento primario.

†La significancia descrita es versus el estatus de persistencia a 6 meses.



## DISCUSIÓN

A nuestro conocimiento no hay reportes epidemiológicos y clínicos de Cáncer Medular de Tiroides en nuestro país. Con base a nuestro estudio se ha confirmado que la etiología (esporádica o sindrómica) del CMT es similar a lo reportado en la literatura actual. (1,23). La mayor frecuencia de pacientes de sexo femenino (73%), fue un hallazgo no esperado, debido a que la prevalencia reportada en CMT posee un ratio 1:1.3 H:M, sin poder encontrar una razón para ello. Solo un 13% de los pacientes fue diagnosticada con metástasis ganglionares prequirúrgicamente, lo que contrasta con el 38% de los pacientes que contaron con un reporte histopatológico positivo para malignidad ganglionar, lo que evidencia la baja sensibilidad de nuestros estudios de tamización para la detección de metástasis.

En tratamiento primario, la cirugía inicial debe ser Tiroidectomía total con Disección profiláctica de nivel VI, debido a la alta prevalencia de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico clínico, sin embargo, únicamente el 53% de los pacientes de nuestra cohorte recibió disección selectiva de cuello, como es establecido por las guías. Podemos relacionar éste desenlace a la baja tasa de diagnósticos preoperatorios establecidos por BAAF, lo que orilla al equipo quirúrgico a la toma de decisiones quirúrgicas con base a la exploración de ganglios linfáticos de manera transoperatoria.

En cuanto a los objetivos secundarios, las recomendaciones de la ATA en el seguimiento del CMT estipulan que las concentraciones de calcitonina y ACE 3 meses después de la cirugía predicen el desenlace y ayudan en la planeación del seguimiento a largo plazo (7).

En la bibliografía actual, los factores pronósticos de persistencia de enfermedad descritos son: edad avanzada al diagnóstico, el estadio clínico al diagnóstico, el sexo masculino, la

duplicación de concentración de Calcitonina y ACE en menos de 6 meses y la presencia de mutación de alto riesgo (codón 918 del RET).

Se analizaron los factores que han sido asociados con persistencia:

Estadio clínico al momento del diagnóstico: Se demostró diferencia entre los grupos de no persistencia a 6 meses y persistencia en 6 meses, validando en nuestra cohorte los datos previamente descritos; que un estadio clínico mayor de TNM, conlleva mayor riesgo de persistencia de enfermedad.

Sexo: No se observó diferencia entre el grupo de persistencia y no persistencia a 6 meses en cuanto al sexo.

Tiempo de duplicación de calcitonina / ACE: Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, hubo diversas pérdidas de datos por diversos motivos. Únicamente se pudo recabar información acerca del tiempo de duplicación de calcitonina y ACE de 3 pacientes, con duplicación de calcitonina a 3, 19 y 21 meses, de los cuales 2 pacientes presentaron detección de enfermedad estructural, con media de 46 meses. Ante la poca muestra, el estudio exploratorio de éstas variables no pudo ser realizado.

En el análisis de los datos se encontraron variables con diferencia entre las categorías.

La clasificación de los pacientes en su primera cita postoperatoria en los grupos de respuesta bioquímica completa, bioquímica incompleta y estructural incompleta mostró que había diferencia significativa entre los grupos de persistencia vs no persistencia de enfermedad a 6 meses. Debido a que se observó que el 100% de los pacientes sin persistencia de la enfermedad se categorizaban en la clasificación de respuesta bioquímica completa, se estimó que la sensibilidad y especificidad para la detección de No persistencia es del 100% al clasificarse de esa manera a los 3 meses, algo ya discutido en estudios previos (24).

En el seguimiento total de la cohorte, se observó que, al menos en nuestra población, la categorización en Respuesta bioquímica completa a los 3 meses predice ausencia de recurrencia de enfermedad a 28 meses (rango intercuartílico 13-43 meses) en un 100%.

En el análisis estadístico entre la clasificación de respuesta bioquímica incompleta y el estatus de persistencia a 6 meses, observamos diferencia entre los grupos con una  $p$  de 0.046. Tomando en cuenta tal variable observamos que al momento del cierre del estudio, 6 pacientes se habían clasificado como con respuesta bioquímica incompleta de manera inicial, y el 50% de éstos presentaron actividad estructural en el seguimiento a largo plazo, con un promedio de detección de enfermedad estructural de 40 meses posteriores al tratamiento primario.

El hipoparatiroidismo permanente mostró diferencia estadística entre ambos grupos. La explicación que proponemos a éstos resultados es que el hecho de no presentar hipoparatiroidismo permanente en el grupo de persistencia a 6 meses puede ser secundario a una disección menos cruenta, con el riesgo de mayor carga tumoral asociada.

En cuanto a los marcadores bioquímicos, se realizó un análisis de regresión logística de las variables que dieron significancia estadística en el modelo bivariado y se observó que únicamente el ACE posquirúrgico tiene un coeficiente beta de 0.23 (0.12-0.34),  $p=0.004$ .

Se realizó una curva ROC de los valores de calcitonina y ACE posquirúrgico y se observó que un valor de calcitonina posquirúrgica de 104 pg/mL tiene una sensibilidad del 75% y especificidad de 100% para detectar persistencia de la enfermedad a los 6 meses, y que un ACE postquirúrgico de 3.65 tiene una sensibilidad y especificidad del 100% (un valor similar a la percentila 95 reportada por el fabricante del equipo de medición en pacientes no fumadores).

Se realizó estimación de riesgo entre las variables con significancia de diferencia entre los grupos (respuesta bioquímica completa, respuesta bioquímica incompleta y presencia de

ganglios positivos a metástasis en estudio histopatológico definitivo) observándose que la única variable que presentaba riesgo aumentado con un OR de 2.5 es respuesta bioquímica incompleta, sin embargo, la categorización en respuesta bioquímica incompleta no es *per se* un estado de curación sino un estado de persistencia temprano.

## **CONCLUSIONES**

Las características etiológicas del CMT en nuestra cohorte son similares a lo reportado en el mundo, con un aumento de prevalencia en mujeres en nuestra cohorte, de igual manera el curso clínico es similar a lo reportado previamente. Los factores pronósticos involucrados en la persistencia de la enfermedad con mayor peso fueron: positividad ganglionar patológica, traduciéndose en un estadio clínico mayor, así como negativización de calcitonina posquirúrgica y ACE. La clasificación de riesgo dinámico del paciente parece ser pronóstica de curación a mediano plazo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(11):1054–67. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1501993>
2. Hazard, John B, Hawk, William A, Crile G. The Department of Anatomic Pathology, and the Department of General Surgery, The Cleveland Clinic Foundation, and The Frank E. Bunts Educational Institute, Cleveland, Ohio. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;19:152–61.
3. Granados M, Estrada E, Apodaca Á. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Cancerología.* 2009;4:65–71.
4. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell.* 1985;
5. Pachnis V, Mankoo B, Costantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *Development.* 1993;
6. Taccaliti A, Silveti F, Palmonella G, Boscaro M. Genetic Alterations in Medullary Thyroid Cancer: Diagnostic and Prognostic Markers. *Curr Genomics* [Internet]. 2011;12(8):618–25. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2029&volume=12&issue=8&spage=618>
7. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* [Internet]. 2015;25(6):567–610. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0335>
8. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(10):596–607. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.139>
9. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):192–202.
10. Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology and clinical presentation of medullary thyroid carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2015;
11. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: A 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):682–7.
12. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol.* 2012;2012.
13. Carlson KM, Dou S, Chi D, Scavarda N, Tushima K, Jackson CE, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;
14. Masi L, Brandi ML. Calcitonin and calcitonin receptors. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2007;4(2):117–22.
15. Toledo SP, Lourenço Jr DM, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE de M. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics* [Internet]. 2009;64(7):699–706. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322009000700015&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322009000700015&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

16. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer*. 2003;
17. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. In: *Surgery*. 2003.
18. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;
19. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;
20. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, Schroder S, HD R, Deckart H, et al. - Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients. *J Formos Med Assoc*. 1993;92(1):68–71.
21. Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, Vcelak J, Novak Z, Duskova J, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;284(1–2):21–7.
22. Van Veelen W, De Groot JWB, Acton DS, Hofstra RMW, Höppener JWM, Links TP, et al. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: Past, present and future. *J Intern Med*. 2009;266(1):126–40.
23. Valderrabano P, Simons S, Montilla-Soler J, Pal T, Zota V, Otto K, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Neuroendocr Tumors Rev Pathol Mol Ther Adv*. 2016;117–40.
24. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to Initial Therapy Predicts Clinical Outcomes in Medullary Thyroid Cancer. 2015;25(2):242–9.

## ANEXOS

### 1. Hoja de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Aspectos epidemiológicos y factores pronósticos de persistencia en el seguimiento de cáncer medular de tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	En la Clínica de Cáncer de tiroides del hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, se cuenta con una población numerosa de pacientes en seguimiento de su enfermedad, los cuales requieren un seguimiento frecuente que incluye estudios de laboratorio (sangre) y de imagen (ultrasonido, radiografías, tomografías) para conocer la evolución del cáncer. El objetivo del estudio es conocer el comportamiento de su enfermedad, sin modificar la atención médica habitual.
Procedimientos:	Durante una visita del paciente con diagnóstico de Cáncer Medular de Tiroides, se solicitará su autorización para hacer una revisión de su expediente clínico y estudiar genéticamente el tumor retirado en la cirugía. En pacientes con sospecha de neoplasia endócrina múltiple tipo 2, o familiares con éste síndrome y cáncer medular de tiroides se tomará muestra

	de sangre para análisis genético en sangre, además de hacer el mismo estudio en el tumor.
Posibles riesgos y molestias:	La toma de sangre es un procedimiento invasivo, con los riesgos asociados a la punción (sangrado, moretón, etc.) El análisis genético del tumor no conlleva ningún riesgo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibirá un beneficio directo por su participación en éste estudio. Se le informará acerca del grado de agresividad del tumor.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informará sobre los resultados en su visita médica. No se modifica el tratamiento o el seguimiento con los resultados.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias. Si usted decide no participar, su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin cambio en tratamiento o seguimiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de forma confidencial, de tal forma que se mantenga su privacidad.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Al término del estudio tendremos conocimiento más profundo de las enfermedades tiroideas, así como la historia natural y evolución de las mismas.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Alex Francisco Hernández Martínez, matrícula 10957979, Tel: (55) 56276900 ext. 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: alexfernandezm@gmail.com



Colaboradores:

Dr. Raul Ibarra Salce, matrícula 97203133, Tel: (55) 56276900 ext. 21553, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: raul\_ibs@hotmail.com

---

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

---

Nombre y firma del sujeto (o tutor legal)

---

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

---

Testigo 1

---

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

## 2. Hojas de recolección de datos

### Clínica de Cáncer de Tiroides

#### Hoja de Recolección de datos de Cáncer Medular

Nombre: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_  
Edad al diagnóstico \_\_\_\_\_ Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Escolaridad: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_  
e-mail: \_\_\_\_\_  
Cirugía realizada en CMN SXXI: \_\_\_\_\_

#### Antecedentes heredofamiliares

Historia familiar de cáncer medular: \_\_\_\_\_ Familiares: \_\_\_\_\_  
Historia familiar de hiperparatiroidismo: \_\_\_\_\_ Familiares: \_\_\_\_\_  
Historia familiar de feocromocitoma: \_\_\_\_\_ Familiares: \_\_\_\_\_  
Historia familiar de enfermedad de Hirschprung: \_\_\_\_\_ Familiares: \_\_\_\_\_

Mutación familiar descrita del RET: \_\_\_\_\_  
NEM2A \_\_\_\_\_ NEM2B \_\_\_\_\_

#### Antecedentes personales

Feocromocitoma: \_\_\_\_\_ Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Hiperparatiroidismo: \_\_\_\_\_ Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Enfermedad de Hirschprung: \_\_\_\_\_ Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Fascies marfanoide: \_\_\_\_\_ Liquen amiloideo: \_\_\_\_\_  
Alteraciones oculares: \_\_\_\_\_

#### Laboratorios pre quirúrgicos

TSH \_\_\_\_\_ T4 libre \_\_\_\_\_ Calcitonina: \_\_\_\_\_  
ACE \_\_\_\_\_  
Metanefrinas: \_\_\_\_\_  
PTH: \_\_\_\_\_ Calcio: \_\_\_\_\_ Fosforo: \_\_\_\_\_  
Magnesio: \_\_\_\_\_ Alb: \_\_\_\_\_

#### Gabinete pre quirúrgico

USG (características de nódulo, TIRADS, tamaño del nódulo)	Otros: TAC, RNM:
Radiografía de tórax:	

**Cirugía:**

Cirugía realizada: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Cirujano: \_\_\_\_\_

Resección profiláctica de compartimento anterior: \_\_\_\_\_

Niveles laterales resecaados: \_\_\_\_\_

Complicaciones postquirúrgicas (hipoparatiroidismo transitorio, hipoparatiroidismo permanente, lesión de NLR): \_\_\_\_\_

**Histopatología** Folio: \_\_\_\_\_

Tamaño del tumor: _____	Multifocal: _____	Bilateral: _____
Descripción del tumor:		
Extensión ganglionar: _____	Niveles afectados: _____	
Extensión extratiroidea: _____		
Inmunohistoquímica:		
TNM: _____	Estadio Clínico: _____	

**Mutación asociada al RET**

Mutación detectada en sangre: \_\_\_\_\_ Mutación detectada en tumor: \_\_\_\_\_

**Clínica de Cáncer de Tiroides: Seguimiento cáncer medular**

	Nombre:				NSS:			Fecha de 1er Cx:			
								Calcitonina preQx:			
								Calcitonina postQx:			
	Fecha:	Calcitonina	ACE	USG:	Rx tórax:	TAC:	RNM o I. Med. Nuc	BAAF: Calc.	Cirugía:	RHP:	Radioterapia
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											