



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
ISSSTE**

**Título: Prevalencia de neoplasia endocrina múltiple en pacientes con carcinoma medular de tiroides atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.**

## **T E S I S**

**Que para obtener Título de:**

**MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)**

**P R E S E N T A**

**Dr. Jesús Rodríguez José.**

**Asesor clínico:  
Dr. Héctor Gurrola Machuca.**

**México, Distrito Federal. 2013.**

**REGISTRO 025-2013**



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
ISSSTE**

**Título: Prevalencia de neoplasia endocrina múltiple en pacientes con carcinoma medular de tiroides atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.**

## **T E S I S**

**Que para obtener Título de:**

**MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)**

**P R E S E N T A**

**Dr. JESUS RODRIGUEZ JOSE**

**Asesor clínico:**

**Dr. Héctor Gurrola Machuca.**

**Co-Asesores:**

**Dr. José Luis Aceves Chimal.**

**México, Distrito Federal. 2013.**

**REGISTRO 025-2013**

**Prevalencia de neoplasia endocrina múltiple en pacientes con carcinoma medular de tiroides atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.**

---

**Dra. Aura A. Erazo Valle Solís.**  
**Jefe de Enseñanza e Investigación**

---

**Dr. Jorge A. Ramirez Heredia.**  
**Jefe de Servicio Cirugía Oncológica y profesor Titular del curso**

---

**Dr. Héctor Gurrola Machuca.**  
**Asesor de Tesis.**

---

**Dr. Jesús Rodríguez José.**  
**Presentador de Tesis.**

## **CONTENIDO**

1.- Resumen .....	5
2.- Marco Teórico .....	7
3.- Objetivos .....	13
3.1. Objetivo General	
3.2. Objetivos Específicos	
4.- Diseño del Estudio .....	13
5.- Metodología .....	13
6.- Análisis Estadístico .....	15
7.- Resultados .....	15
8.- Discusiones .....	17
9.- Conclusiones .....	18
10.- Referencias bibliográficas .....	19

## **1. Resumen**

### **Introducción:**

El carcinoma medular de tiroides es una neoplasia que representa el 5% al 10% de los carcinomas tiroideos. La importancia diagnóstica de este cáncer de tiroides radica en su peor pronóstico respecto de otras neoplasias tiroideas y a la fuerte asociación con el desarrollo de tumores neuroendócrinos que ensombrecen aún más el pronóstico y en consecuencia los pacientes que lo padecen requieren variaciones en la forma de su atención médica, así como de la intervención de un equipo multidisciplinario y mayor consumo de recursos materiales y financieros.

Diferentes publicaciones indican variaciones en la prevalencia de neoplasia endocrina múltiple asociados con el carcinoma medular de tiroides, posiblemente como consecuencia de variaciones genéticas en diferentes grupos étnicos. En la población derechohabiente del ISSSTE atendida en el CMN 20 de Noviembre se desconoce la prevalencia real de neoplasias neuropendocrinas asociadas a cáncer medular de tiroides, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación

### **Objetivo:**

Cual es la Prevalencia de neoplasia endocrina múltiple en pacientes con carcinoma medular de tiroides tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

### **Material y Métodos:**

Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo. Se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes que reúnan los criterios de selección. Se registraran las siguientes variables: Edad, sexo, tamaño del tumor, tipo histológico del tumor, tipo de tratamiento, mortalidad, tiempo de sobrevida, tiempo y localización de recidiva.

## **Resultados:**

En el análisis inicial encontramos un total de 39 casos con cáncer medular de tiroides con una proporción de hombres (40%), mujeres (60% %). La media de edad fue de 52.3 años con una desviación estándar +/- 16.5. Del total de pacientes, solo encontramos 5 casos de NEM 2B que corresponde al 12.8%.

La etapa clínica se distribuyó de la siguiente forma; etapa clínica I, 0 pacientes (0%), etapa clínica II 21 pacientes, (53.8%), etapa clínica III, 13 pacientes (33.3%), etapa clínica IVA, 4 pacientes (10.2%), etapa clínica IVB, 0 pacientes (0%) y etapa clínica IVC 1 paciente (2.5%).

El tratamiento que se administró, en el 97.4 % de los pacientes fue tiroidectomía total y disección radical de cuello ipsilateral a la lesión ya que todos los tumores tratados en este centro médico nacional 20 de Noviembre fueron mayores a 1 cm. Solo 1 paciente que corresponde al 2.5% se dejó en cuidados paliativos por ECOG de 3 y metástasis a distancia.

Se presentó recaída en el 33.3 % de los pacientes, y de ellos el sitio de recaída fueron los siguientes: local 6 (10%), regional 9 (15%), local y regional 4 (6.7%), regional y a distancia 1 (1.7%).

La prevalencia global anual observada en los pacientes derechohabientes del ISSSTE atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre fue de 0.02% o una tasa anual de .2 casos /1000 pacientes atendidos.

## **Conclusión:**

- Cáncer de Tiroides observado en la institución no difiere de la bibliografía mundial, al igual que la distribución por edad y sexo.
- Los tratamientos administrados corresponden a los reportados en la literatura mundial.

## 2. Marco teórico

### EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de tiroides es el tumor más común del sistema endocrino. El comportamiento biológico de los diferentes tipos histológicos de tumores de tiroides es muy variable. Alrededor de 33 550 nuevos casos de cáncer de tiroides se diagnosticaron en 2007, y alrededor de 1530 pacientes murieron de cáncer de tiroides. [1] Los estudios recientemente publicados indican que la prevalencia de esta enfermedad va en aumento, de 3,6 por 100.000 a 8,7 por 100.000. Sin embargo, la tasa de mortalidad se mantiene sin cambios en el 0,5 por 100.000 habitantes. Este aumento de la incidencia se ha atribuido en gran parte a mayor precisión diagnóstica de cánceres pequeños. [2] El carcinoma medular de tiroides representa sólo entre el 5 y el 10% de todos los carcinomas de tiroideos.

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) se caracterizan por la presencia de tumores que involucran dos o más glándulas endocrinas en un mismo paciente. Su prevalencia se estima entre 20 y 200 por 1 millón de habitantes. La NEM tipo 1 tiene un prevalencia de entre 2 y 10 por cada 100000 habitantes. La NEM tipo 2 representa 1 de cada 100000 habitantes. La mayoría de los pacientes (más del 90%) presentan CTM, en combinación con feocromocitoma (en el 40–50% de los casos) e HPTp (en aproximadamente el 20%). Estos son los síndromes más frecuentes en la NEM-2 (responsable del 50–60 % de los casos de CMT hereditario). El CMT suele ser la primera manifestación de la NEM-2A y se desarrolla con más frecuencia entre los 5 y los 25 años de edad.

## GENERALIDADES

El carcinoma medular de tiroides se origina en las células C o parafoliculares (1). Puede presentarse en forma esporádica (75%) o familiar (25%). La variedad hereditaria puede expresarse con tres cuadros diferentes: sólo a través del tumor tiroideo (5%) y se la denomina carcinoma medular familiar (CMTF), o asociada a otras patologías constituyendo un síndrome poliglandular, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) con dos subtipos: A (17%) y B (3%) (2). En el MEN 2A se asocia al carcinoma medular, hiperparatiroidismo (10-20%), feocromocitoma (30-50%) y en algunas familias liquen amiloidótico cutáneo. En el MEN 2B además del carcinoma medular, los pacientes presentan hábito marfanoide, feocromocitoma, ganglioneuromas difusos en labios, ojos, lengua y tracto gastrointestinal e hipertrofia de nervios corneales(3).

El carcinoma medular de tiroides familiar, el NEM 2A y el NEM 2B son enfermedades hereditarias autosómicas dominantes, resultado de una mutación germinal del protooncogen RET, que está localizado en la región proximal del brazo largo del cromosoma 10, banda q11.2. El protooncogen RET codifica para un receptor de la familia de las tirosina quinasas y está compuesto por tres dominios: el extracelular, el transmembrana y la porción intracelular que contiene el dominio tirosina quinasa (4). Se han detectado mutaciones germinales en el protooncogen RET en el 95% de los NEM 2B, en el 98% de los NEM 2A y en el 88% de los carcinomas medulares familiares (5). Las mutaciones involucran cisteínas del dominio extracelular identificadas en el exón 10 (codones 609, 611, 618, 620) y en el exón 11(codones 630 y 634), y otras mutaciones en los dominios tirosina quinasa: en el exón 13 (codones 768, 790, 791), en el exón 14 (codón 804) y en el exón 15 (codón 883 y 891). El análisis directo del ADN nos da la oportunidad de detectar a los sujetos con riesgo, aun antes de que se expresen bioquímicamente, eliminando los falsos positivos de la prueba de pentagastrina (6), que hasta hace poco era utilizada como el marcador precoz de la hiperplasia de las células C.

## **Morfología**

Pueden aparecer como lesiones únicas o múltiples y afectar a uno o ambos lóbulos del tiroides, pero en los casos familiares tiende a ser bilaterales y multicéntricos. Los de mayor tamaño suelen contener áreas de necrosis y hemorragia y pueden sobrepasar la cápsula. En los 2 tipos, el tejido tumoral es firme, gris bronceado, pálido e infiltrante.

## **Histología**

Están formados por células poligonales o fusiformes, que se agrupan en nidos, trabéculas o incluso folículos. En algunos tumores se observan células pequeñas, más anaplásicas, que a veces dominan el cuadro; pero en muchos casos se identifican depósitos de amiloide acelulares en el estroma adyacente de las moléculas alteradas de calcitonina. En el citoplasma de las células tumorales resulta fácil demostrar la calcitonina con técnicas de inmunohistoquímica. La microscopía electrónica revela un número variado de gránulos densos, rodeados de membrana en el interior del citoplasma de las células tumorales. En el parénquima tiroideo adyacente de muchos casos familiares aparecen focos múltiples de hiperplasia de células C que, sin embargo, pueden faltar en casos esporádicos.

CLASIFICACION TNM (21).

### **Tumor primario (T)**

TX: No se puede evaluar un tumor primario.

T0: No hay prueba de tumor primario.

T1: El tumor mide  $\leq 2$  cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.

T1a: El tumor mide  $\leq 1$  cm y se limita a la tiroides.

T1b: El tumor mide  $> 1$  cm, pero  $\leq 2$  cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.

T2: El tumor mide  $> 2$  cm, pero  $\leq 4$  cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.

T3: El tumor mide  $> 4$  cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación mínima fuera de la tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o los tejidos blandos alrededor de la tiroides).

T4a: El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio

laríngeo recurrente.

T4b: El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

N1a: Metástasis hasta Nivel IV (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos o delfianos).

N1b: Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (Nivel VII).

### **Metástasis a distancia (M)**

**M0:** No hay metástasis a distancia.

M1: Hay metástasis a distancia.

Sobrevida a 5 años acorde a etapificación de la AJCC. ver tabla 1:

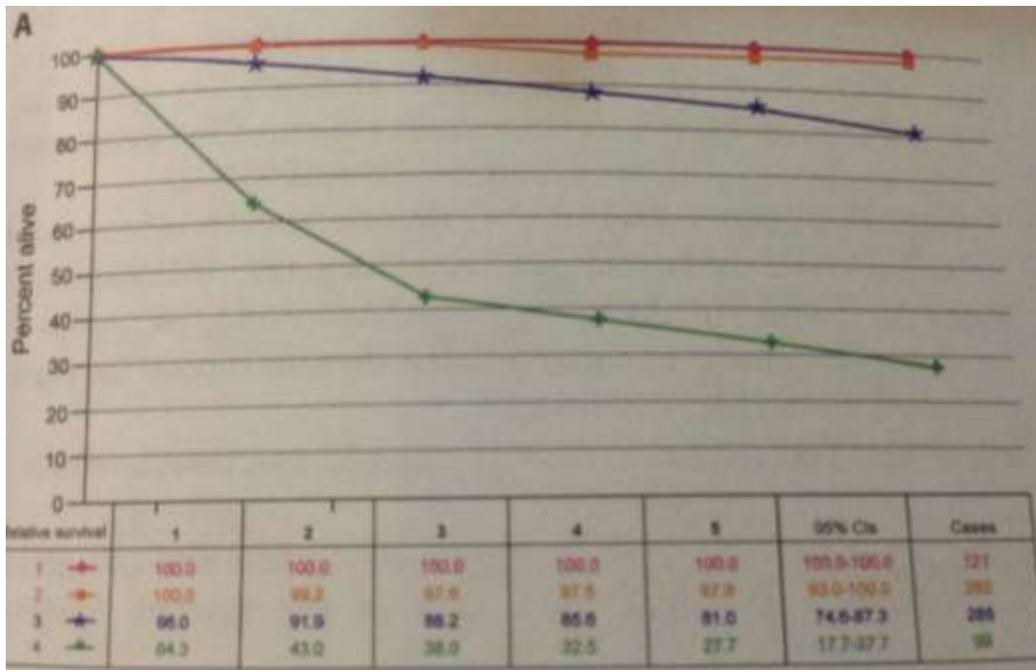


TABLA 1

### Tratamiento

El tratamiento del carcinoma medular de tiroides es la escisión quirúrgica. Debido a que el cáncer a menudo es multifocal, la cirugía debería incluir la tiroidectomía total con resección completa de nodos en el cuello central, es decir, entre las vainas carotídeas y lateralmente desde el cartílago tiroides superiormente a la horquilla esternal inferior. Esto incluye los ganglios del mediastino superior linfáticos paratraqueales. Si el paciente se presenta con enfermedad ganglionar palpable, la disección cervical radical modificada ipsilateral también se realiza. Dado que la tasa de metástasis en los ganglios linfáticos contralaterales de este ajuste es alto, algunos autores aconsejan una disección profiláctica contralateral de los ganglios linfáticos, mientras que otros aconsejan seguir los niveles de calcitonina postoperatorias. En ausencia de enfermedad palpable, disección radical modificada del cuello electiva se recomienda para tumores primarios mayor que 1,5 cm (7). Deftos y Stein (8) han informado que el tratamiento con I131 a veces es un complemento útil a la cirugía cuando un remanente de calcitonina secretor se identifica después de la

tiroidectomía total, sin embargo, estudios posteriores no han demostrado ningún beneficio de I131 (9). El cáncer per se no atrapa yodo. Debido a que los feocromocitomas ocurren en el síndrome MEN-2, es necesario excluir su presencia en pacientes con carcinoma medular de tiroides así como la cirugía de tiroides en un caso con un feocromocitoma no detectado podría ser desastroso. Un feocromocitoma identificado debe ser eliminado primero y el paciente dado tiempo para recuperarse antes del tratar de forma quirúrgica el carcinoma medular de tiroides.

El curso clínico en los casos con metástasis del carcinoma medular de tiroides es variable. La muerte debido a las metástasis de pulmón, hígado o hueso puede ocurrir muy rápidamente. Sin embargo, no es infrecuente que los pacientes con carcinoma medular de tiroides tengan un curso relativamente asintomático, incluso con la carga tumoral grande. Muchos pacientes pueden estar debilitados por la diarreas intratables, (11) (12), que se correlaciona con los niveles plasmáticos de calcitonina superiores a 20 ng / mL y que puede ser paliado mediante cirugía citorreductora (13) o somatostatina (14). Otras terapias que han demostrado promesa en ensayos clínicos pequeños incluyen un anticuerpo anti-ACE (Labetuzumab) (15)(16) y los inhibidores de la tirosina quinasa STI571 (Imanitib) y SD6474 (Zactima). STI571 se ha usado como tratamiento para tumores del estroma gastrointestinal y ha mostrado cierta eficacia contra las células del cáncer de tiroides medular in vitro, sin embargo las dosis necesarias para conseguir la inhibición indican que es menos probable que sea útil en los estudios clínicos. (17) (18) SD6474 es un inhibidor de la tirosina cinasa administrado por vía oral que ha demostrado actividad contra el cáncer medular de tiroides en un pequeño estudio de fase II. Alrededor del 26% de los pacientes tenían evidencia de respuesta parcial por criterios tomograficos. (19) (20)

### **3. Objetivos**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL:**

Conocer la prevalencia de neoplasia endocrina múltiple en pacientes con carcinoma medular de tiroides en la población atendida en servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- a. Conocer el tipo histológico y sitios mas frecuentes de neoplasia neuroendocrina en pacientes con carcinoma medular de tiroides.
- b. Conocer la proporción de pacientes diagnosticados de carcinoma medular de tiroides.
- c. Conocer el tipo de tratamiento oncológico aplicado a pacientes con carcinoma medular de tiroides
- d. Conocer la sobrevida alcanzada en pacientes con carcinoma medular de tiroides asociado con neoplasia neuroendócrina.
- e. Conocer la edad y sexo más frecuentemente afectado con carcinoma medular de tiroides y neoplasia neuroendócrina.

### **4. Diseño del estudio**

Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo.

### **5. Metodología**

#### **5.1. Universo y muestra:**

Se incluirán a todos los pacientes con tumor medular de tiroides atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido de 1990 al 2011.

## 5.2. Unidades de observación:

Se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes que reúnan los criterios de selección. Se registraran las siguientes variables: Edad, sexo, tamaño del tumor, tipo histológico del tumor, tipo de tratamiento, mortalidad, tiempo de sobrevida, tiempo y localización de recidiva.

## 5.3. Criterios de Selección.

### 5.3.1. Criterios de inclusión:

Pacientes de cualquier edad, hombres y mujeres con diagnóstico de cáncer medular de tiroides de tipo Medular.

### 5.3.2. Criterios de exclusión:

Pacientes con Tumor de tiroides no canceroso.

Pacientes con tumor de tiroides metastásico.

### 5.3.3. Criterios de eliminación:

Expediente clínico incompleto.

## 5.4. Variables:

- a) Edad: periodo de tiempo de vida en años.
- b) Sexo: Rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino.
- c) Diagnóstico histológico: definido por el Servicio de Anatomía Patológica de este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- d) Tratamiento: es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas. (Nominal cirugía/ quimioterapia/ radioterapia/ combinada)
- e) Recidiva: Es la reaparición de una enfermedad algún tiempo después de padecida y esta puede ser local, regional y a distancia. (Nominal dicotomica presente/ausente)
- f) Prevalencia de neoplasia endocrina múltiple: Los síndromes NEM (o MEN por sus acrónimos en inglés de neoplasia endocrina múltiple) predisponen al desarrollo de

tumores en diferentes tejidos principalmente glándulas endocrinas, éstos se heredan como rasgos autosómicos dominantes por mutaciones genéticas. Es el número de casos de NEM o en pacientes con carcinoma medular de tiroides del 1990 a 2011.

#### 5.5. Método de Recolección de información:

El reclutamiento de pacientes con cáncer medular de tiroides se obtuvieron de la Bitácora de registro de pacientes atendidos en el Servicio de Oncología y la información del Sistema SIAH para el Expediente Electrónico del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

#### 6. Análisis Estadístico:

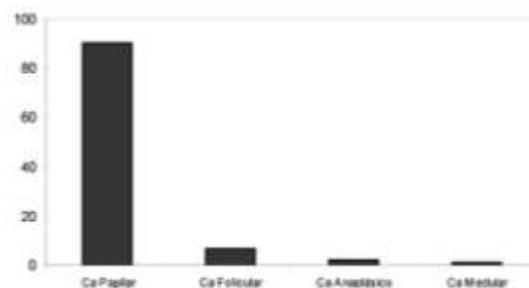
Análisis estadístico se hizo mediante el programa SPSS versión 18.0, la información obtenida se resume en texto y graficas.

Se realizó análisis no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov Z el cual mostro distribución normal, en todas las variables cuantitativas.

#### 7. Resultados:

En el análisis inicial encontramos un total de 39 casos con una proporción de hombres (40%), mujeres (60% %). La media de edad fue de 52.3 años con una desviación estándar +/- 16.5.

Del total de pacientes, solo encontramos 5 casos de NEM 2B que corresponde al 12.8%.



La etapa clínica se distribuyó de la siguiente forma; etapa clínica I, 0 pacientes (0%), etapa clínica II 21 pacientes, (53.8%), etapa clínica III, 13 pacientes (33.3%), etapa clínica IVA, 4 pacientes (10.2%), etapa clínica IVB, 0 pacientes (0%) y etapa clínica IVC 1 paciente (2.5%).

El tratamiento que se administró, en el 97.4 % de los pacientes fue tiroidectomía total y disección radical de cuello ipsilateral a la lesión ya que todos los tumores tratados en este centro médico nacional 20 de Noviembre fueron mayores a 1 cm. Solo 1 paciente que corresponde al 2.5% se dejó en cuidados paliativos por ECOG de 3 y metástasis a distancia.

Se presentó recaída en el 33.3 % de los pacientes, y de ellos el sitio de recaída fueron los siguientes: local 6 (10%), regional 9 (15%), local y regional 4 (6.7%), regional y a distancia 1 (1.7%).

La prevalencia global anual observada en los pacientes derechohabientes del ISSSTE atendidos en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre fue de 0.02% o una tasa anual de .2 casos /1000 pacientes atendidos.

## 8. Discusión:

El 20-25% de los carcinomas medulares tiene un mecanismo de transmisión hereditaria de tipo autosómico dominante que puede originar la aparición de carcinoma medular familiar aislado o en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple. En estos carcinomas familiares se hallan mutaciones que se localizan en diferentes exones del protooncogén *RET* del cromosoma 10 y que lo convierten en un gen con actividad oncogénica. Estas mutaciones del protooncogén *RET* se han identificado en el 90-95% de los carcinomas medulares familiares y en 5-10% de los esporádicos.

Esta forma de cáncer se origina en las células parafoliculares (células C), las cuales producen calcitonina y comprenden entre el 3-6% de todos los cánceres tiroideos. La calcitonina es una hormona que puede producir hipocalcemia. La calcitonina es un marcador útil para detectar este tipo de cáncer y monitorizar la respuesta a los tratamientos. El antígeno carcinoembriogénico (CEA) también es útil como marcador tumoral en esta situación. Hasta el 25% de estos tumores pueden ser familiares. Por ello en estos casos se recomienda el estudio de mutaciones germinales del gen *RET*. En concreto, se deben evaluar mutaciones en los exones 10, 11, 13-16, y si son negativas se piden también las mutaciones del exón 8. Aproximadamente 6 a 8% de los pacientes con cáncer medular de tiroides aparentemente esporádico tienen mutaciones del proto-oncogén *RET* en la línea germinal. No obstante, los estudios han encontrado mutaciones entre el 1.5% y el 25%. Por el contrario, las mutaciones somáticas (sólo presentes en el tumor, pero no en el ADN leucocitario) están presentes en el 50% de los casos. El tratamiento de los portadores asintomáticos de mutaciones en la línea germinal (familiares del paciente) tiene un gran impacto pronóstico, con tasas de curación del 95%. La penetrancia de la mutación es del 100%. El pronóstico de este tipo de tumor es malo cuando se presenta en fase avanzada. Puede producir metástasis en diversos órganos como hígado, hueso, pulmón y ganglios linfáticos.

A diferencia de los otros carcinomas bien diferenciados, el carcinoma medular no responde al tratamiento con yodo radiactivo. La cirugía es el tratamiento más eficaz cuando el tumor se presenta en fase inicial. En cambio, tras la recaída o cuando hay metástasis al diagnóstico, el enfoque es diferente. En este sentido, los inhibidores de tirosin-kinasa de la vía de *RET* (por ejemplo, vandetanib o sorafenib) probablemente constituyan opciones de

tratamiento muy útiles en el futuro, aunque en el momento actual se encuentran en fase de estudio y todavía no pueden ser administrados en humanos. La quimioterapia tiene una eficacia limitada,<sup>5</sup> aunque los protocolos con dacarbacina y 5-FU pueden producir algunas estabilizaciones duraderas. El otro fármaco quimioterápico más usado es la doxorubicina, aunque con tasas de respuesta entre 15-35%.

## **9. Conclusiones.**

Cáncer de Tiroides observado en la institución no difiere de la bibliografía mundial, al igual que la distribución por edad y sexo. Los tratamientos administrados corresponden a los reportados en la literatura mundial.

## 10. Bibliografía

1. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152-61.
2. Raue F. Multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. In: PJ Jenkins R, Sheaves, Wass JA (eds). *Clinical Endocrine Oncology*, Blackwell Science, Oxford 1996, p 445-52.
3. Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:137-56.
4. Santoro M, Carlomagno F, Melillo RM, Billaud M, Vecchio G, Fusco A. Molecular mechanisms of RET activation in human neoplasia. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 811-9.
5. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific ret proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575-9.
6. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 114-20.
7. Kallinowski F, Buhr HJ, Meybier H, et al: Medullary carcinoma of the thyroid—therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. *Surgery* 1993; 114:491-496.
8. Deftos LJ, Stein MF: Radioiodine as an adjunct to the surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:967-968.
9. Moley JF: Medullary thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1995; 75:405-420.

10. Williams ED, Karim SM, Sandler M: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A possible cause of the associated diarrhoea. *Lancet* 1968; 1:22-23.
11. Melvin KE, Tashjian Jr AH, Miller HH: Studies in familial (medullary) thyroid carcinoma. *Recent Prog Horm Res* 1972; 28:399-470.
12. Williams ED, Karim SM, Sandler M: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A possible cause of the associated diarrhoea. *Lancet* 1968; 1:22-23.
13. Chen H, Roberts JR, Ball DW, et al: Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. *Ann Surg* 1998; 227:887-895.
14. Jerkins TW, Sacks HS, O'Dorisio TM, et al: Medullary carcinoma of the thyroid, pancreatic nesidioblastosis and microadenosis, and pancreatic polypeptide hypersecretion: a new association and clinical and hormonal responses to long-acting somatostatin analog SMS 201-995. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1313-1319.
15. Sharkey RM, Hajjar G, Yeldell D, et al: A phase I trial combining high-dose 90Y-labeled humanized anti-CEA monoclonal antibody with doxorubicin and peripheral blood stem cell rescue in advanced medullary thyroid cancer. *J Nucl Med* 2005; 46:620-633.
16. Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, et al: Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:1705-1711.

17. Skinner MA, Safford SD, Freemerman AJ: RET tyrosine kinase and medullary thyroid cells are unaffected by clinical doses of STI571. *Anticancer Res* 2003; 23:3601-3606.
18. Skinner MA, Safford SD, Freemerman AJ: RET tyrosine kinase and medullary thyroid cells are unaffected by clinical doses of STI571. *Anticancer Res* 2003; 23:3601-3606.
19. You YN, Lakhani V, Wells Jr SA, et al: Medullary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15:639-660.
20. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al: ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cáncer Res* 2002; 62:7284-7290.
21. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 87–96.