
TRABAJO ORIGINAL

Carcinoma medular de tiroides: estudio multicéntrico. Presentación y evolución en 219 pacientes

Medullary Thyroid Carcinoma: Clinical Presentation and Outcome in 219 Patients

Califano I¹, Deutsch S¹, Castro Jozami L¹, Fassi J¹, Lowenstein A¹, Balzaretto M¹, Novelli JL², Figari M³, Olstein G⁴, Sansó G⁵, Barontini M⁵, Iorcansky S¹, Cabezón C¹ y miembros del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM): Abalovich M, Alcaraz G, Brenta G, Calabrese MC, Corino M, Faure E, Frascaroli G, Gauna A, Gutiérrez S, Ilera V, Jaeger M, Kiejzik M, Martínez MP, Orlandi AM, Pitoia F, Puscar A, Roccatagliata G, Ruso Picasso F, Sala M, Sartorio G, Schnitman M, Silva Croome M, Sklate R, Sobrado P, Storani ME, Vázquez A.

¹Departamento de Tiroides. SAEM. Av. Díaz Vélez 3889. (1200) CABA; ²Centro de Tiroides "Dr. J.L. Novelli";

³Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires; ⁴Servicio de Cirugía, Hospital J.M. Ramos Mejía;

⁵Centro de Investigaciones Endocrinológicas, Hospital de Niños R. Gutiérrez

RESUMEN

Ante la baja frecuencia del carcinoma medular de tiroides (CMT), en el Departamento de Tiroides de SAEM nos propusimos realizar un estudio de cohorte, observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron 219 pacientes con diagnóstico histológico de CMT. El 65 % fueron mujeres, la edad promedio fue de 39 ± 20 años (1 a 84 años); 44 % de los casos fueron familiares. Las formas de presentación más frecuentes fueron nódulo tiroideo (58 %) y pesquisa genética por antecedente familiar (22 %). Si bien la citología tiroidea fue diagnóstica de CMT en el 39 % de los casos, fue determinante de indicación quirúrgica en el 79 %. En el 47 % de los pacientes el diagnóstico de CMT se obtuvo previamente al tratamiento quirúrgico inicial por punción aspiración con aguja fina (PAAF), estudio genético o nivel de calcitonina (CT). El 65 % se presentó en estadios avanzados (TNM III y IV).

El estudio del protooncogen RET se realizó en 162 pacientes (74 %). En el 49 % se observó mutación siendo la más frecuente (76 %) en el codón 634. La forma hereditaria más frecuentemente observada fue el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) 2A (57 % de los casos familiares), seguida por carcinoma medular familiar (25 %) y NEM 2B (13 %). Los casos familiares tuvieron menor edad al diagnóstico y mayor frecuencia de diagnóstico prequirúrgico. Los casos índice tuvieron mayor edad al momento del diagnóstico, mayores niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) y CT prequirúrgicos, mayor proporción de estadios III y IV y mayor porcentaje de evidencia de enfermedad al momento de la última consulta que aquellos detectados por pesquisa.

En 143 pacientes (65 %) se obtuvieron registros completos de seguimiento en los que se analizaron los factores relacionados con la evolución. La mediana de seguimiento fue de 44 meses: fallecieron 21 pacientes (14,6 %) y 122 (86 %) viven; 76 de estos (54 %) se encuentran libres de enfermedad. El grupo con evidencia de enfermedad se presentó en estadios más avanzados. Resultaron factores de mayor riesgo para evidencia de enfermedad: sexo masculino, CMT esporádico, niveles elevados de CT prequirúrgicos, estadio IV y presencia de metástasis. Los niveles de CT posquirúrgicos fueron menores en aquellos pacientes que en la evolución final no presentaron evidencia de enfermedad.

Recibido: 22-06-2012 Aceptado: 27-09-2012

Correspondencia: Inés Califano
ines.m.califano@gmail.com

El principal factor pronóstico de la evolución de los pacientes con CMT fue el estadio de presentación, determinando la importancia del diagnóstico precoz con el fin de poder implementar un tratamiento quirúrgico curativo en estadios menos avanzados. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:63-70, 2013**

Los autores no poseen conflictos de interés.

Palabras clave: carcinoma medular de tiroides, calcitonina, NEM 2A, NEM 2B

ABSTRACT

Due to the low frequency of medullary thyroid cancer (MTC), an observational, cohort, retrospective multicenter study was conducted at the Thyroid Department of the Endocrine and Metabolism Argentine Society (SAEM).

We included 219 patients with histologically proven MTC, with a mean age of 39 ± 20 yr (range 1-84 years). Sixty five percent were women and 44% were familial cases. The most common presentations were thyroid nodule (58 %) and genetic screening due to family history (22 %). In 39 % of patients, diagnosis of MTC was made by fine needle aspiration, but cytology led to surgery in 79 %. In 47 % of patients, MTC was diagnosed by cytology, calcitonin (CT) levels or genetic studies prior to initial surgery. Sixty five percent of patients had advanced stages of the disease (TNM III or IV) at diagnosis.

Proto-oncogene RET was studied in 162 patients (74 %). In 49% a mutation was reported, most frequently in codon 634 (76 %). Regarding hereditary forms of MTC, MEN 2A was the most frequent (57%), followed by familial MTC in 25 % and MEN 2B in 13 % of cases. Familial cases were younger subjects and had more frequently a pre-surgery diagnosis. Index cases were older, with higher CEA and CT levels, presented in more advanced stages and had more frequently evidence of disease at final assessment than patients who were diagnosed by genetic screening.

Follow-up records of 143 patients were analyzed (65%); median time was 44 months; 21 patients died (14.6 %) and 122 survived (86 %), 76 showed no evidence of disease (NED) (54 %).

High risk factors for evidence of disease at the final evaluation were: male gender, sporadic MTC, higher CT pre-surgery levels, stage IV and metastasis. Post surgery CT levels were lower in patients with NED.

Stage at initial diagnosis was the main prognostic factor in patients with MTC, determining the importance of early detection for performing curative surgery in less advanced stages. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:63-70, 2013**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: medullary thyroid cancer, calcitonin, MEN 2A, MEN 2B

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es una patología poco frecuente, de peor pronóstico que los carcinomas diferenciados de tiroides. Las opciones terapéuticas son escasas, siendo actualmente la cirugía la única potencialmente curativa. Por tal motivo, un diagnóstico temprano y un adecuado abordaje quirúrgico inicial son determinantes para su evolución favorable.

Aproximadamente 20-25 % de los casos corresponden a formas familiares, que son heredadas de manera autosómica dominante. En estos casos la pesquisa genética e identificación de mutaciones en familiares permite efectuar una tiroidectomía preventiva⁽¹⁾.

Las series publicadas de pacientes con CMT evidencian diversas evoluciones clínicas aún en

aquellos casos con enfermedad persistente posquirúrgica⁽²⁻⁷⁾. Es frecuente que estos pacientes deban realizar múltiples estudios diagnósticos y someterse a reoperaciones. Este comportamiento clínico heterogéneo no ha permitido establecer, de manera concluyente, los factores pronósticos y terapéuticos determinantes de su evolución.

Ante la baja frecuencia de esta patología, en el departamento de tiroides de SAEM, nos propusimos realizar un estudio multicéntrico retrospectivo. Los objetivos fueron: establecer las características demográficas, las formas de presentación y evolución en una cohorte de pacientes con CMT, analizar las diferencias en la presentación esporádica o familiar, describir los hallazgos relacionados a los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y evaluar factores de riesgo asociados a la evolución de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio de cohorte retrospectivo observacional y multicéntrico. El criterio de inclusión fue el diagnóstico histológico de CMT. Las instituciones participantes fueron: hospitales Alemán, Álvarez, Británico, Clínicas, Durand, Fernández, de Pediatría: Garrahan, de Niños: Ricardo Gutiérrez, Italiano, Milstein, Ramos Mejía, Roffo, San Isidro, Tornú y Fundación Novelli.

Se extrajeron los datos de las historias clínicas, y se consignaron: edad, sexo, antecedentes familiares, forma de presentación, citología, calcitonina (CT), antígeno carcinoembrionario (CEA, valor normal hasta 5 ng/ml), estudio de mutaciones del protooncogen RET, extensión de la cirugía realizada y estadificación según TNM (AJCC/UICC 6ª edición)⁽⁸⁾. En relación al tratamiento quirúrgico se consideró cirugía inicial en dos tiempos cuando se realizaron dos procedimientos dentro de los seis meses, con el objetivo de completar la tiroidectomía y/o realizar linfadenectomía.

En la evaluación a tiempo final se consideraron el tiempo de seguimiento en meses y el estado de enfermedad. Se definió como evidencia de enfermedad la presencia de marcadores bioquímicos elevados y/o evidencia anatómica de lesión; los pacientes fallecidos por CMT se incluyeron en este grupo.

Dado que las determinaciones de CT fueron efectuadas por distintos métodos, se estandarizaron los resultados, mediante el valor relativo (VR) de la misma, definido como Valor observado / Valor superior del método. Se clasificó en: normal ($VR \leq 1$), elevación moderada ($VR > 1$ y ≤ 100) y elevación severa ($VR > 100$).

Se definió CMT esporádico ante la ausencia de mutación en línea germinal del protooncogen RET, antecedentes familiares o enfermedades asociadas a síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM). El estudio del protooncogen RET se efectuó mediante amplificación de los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16 por PCR a partir de ADN obtenido de linfocitos de sangre periférica.

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva y analítica. Para la descripción se usaron medidas de resumen, posición, dispersión y tablas de frecuencia según correspondiera. Las comparaciones se analizaron mediante test paramétricos y no paramétricos; para variables continuas se usó test de t o U Mann Whitney y para categóricas el test exacto de Fisher. Se

construyeron curvas de Kaplan Meier y las funciones se compararon mediante Log Rank test. Se calcularon Hazard Ratio y sus IC 95 % mediante análisis bivariado y multivariado. La significación estadística se estableció en $< 0,05$. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico STATA 9,1 para Windows (StataCorp-Texas)

RESULTADOS

Se incluyeron 219 pacientes con diagnóstico histológico de CMT. Ciento cuarenta y tres (65 %) fueron mujeres, la edad promedio fue de 39 ± 20 años (1 a 84 años); 97 casos (44 %) fueron familiares.

Las formas de presentación más frecuentes fueron: nódulo tiroideo (138 casos, 58 %), pesquisa genética por antecedente familiar (48 casos, 22 %), adenopatías (32 casos, 15 %), hallazgo incidental (11 casos, 5 %) y metástasis a distancia (11 casos, 5 %), mostrando algunos pacientes más de un motivo de consulta.

Los diagnósticos citológicos obtenidos por punción aspirativa con aguja fina (PAAF) en 104 pacientes (47 %) fueron: CMT (41 casos, 39 %), proliferación folicular (21 casos, 20 %), tumor maligno sin especificar estirpe (14 casos, 13%) y carcinoma papilar (8 casos, 7 %). El 21 % restante de los diagnósticos citológicos (22 casos) correspondió a patología benigna o material insuficiente.

Se contó con CT prequirúrgica de 94 pacientes (43 %), observándose un valor relativo elevado en 73 de ellos (78 %) (Figura 1). Se determinó CEA prequirúrgico en 40 pacientes (18 %). La mediana fue de 39 ng/ml (cuartiles 25-75: 12,5-121).

El estudio del protooncogen RET se realizó en 162 pacientes (74 %). En 79 (49 %) se observó mutación. Las mutaciones más frecuentes fueron halladas en el codón 634 ((63 casos, 79 %: Cys634Arg 39/63, Cys 634Thr 9/63, Cys634Phe 9/63, otras 6/63), seguidas por Met918Thr (9 casos) y Cys611Thr (4 casos). La forma hereditaria más frecuentemente observada fue el síndrome NEM 2A (57 % de los casos familiares), seguida por carcinoma medular familiar (25 %) y NEM 2B (13 %) (Figura 2). En 83 pacientes (51 %) de los 162 evaluados no se observaron mutaciones, por lo que se consideraron esporádicos.

En 103 pacientes (47 %) el diagnóstico de CMT se obtuvo previamente al tratamiento quirúrgico inicial (por PAAF, estudio genético o nivel de CT).

En 177 pacientes (89 %) se realizó tiroidectomía total; en 90 de ellos (41 %) se asoció vaciamiento

ganglionar, sin poder establecerse la extensión en todos los casos. En los restantes, la tiroidectomía fue menor que total. En un 34 % (57 pacientes) se realizó cirugía en dos tiempos. Las complicaciones más frecuentes fueron hipoparatiroidismo (27 casos, 12%) y parálisis recurrente (12 casos, 5 %).

Recibieron tratamiento posquirúrgico 57 pacientes (26 %): Iodo131: 38, radioterapia externa: 9 y otros: 10.

El estadio según TNM pudo determinarse en 125 casos. La mayoría (81 casos, 65 %) se presentó en estadios avanzados: 20 % estadio III y 45 % estadio IV (Figura 3).

Las diferencias entre los pacientes con CMT familiar y esporádico se describen en la Tabla I. Los

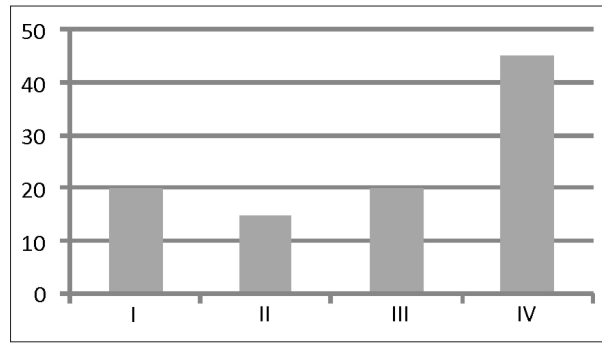


Figura 3. Distribución de estadios según TNM (AJCC/UICC 6° edición) (%) (n = 125)

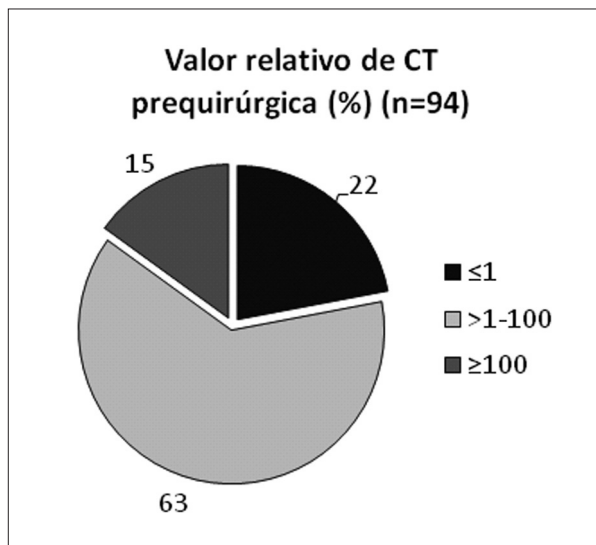


Figura 1. Porcentaje de pacientes según niveles de CT prequirúrgica de acuerdo a valor relativo (%) (n = 94)

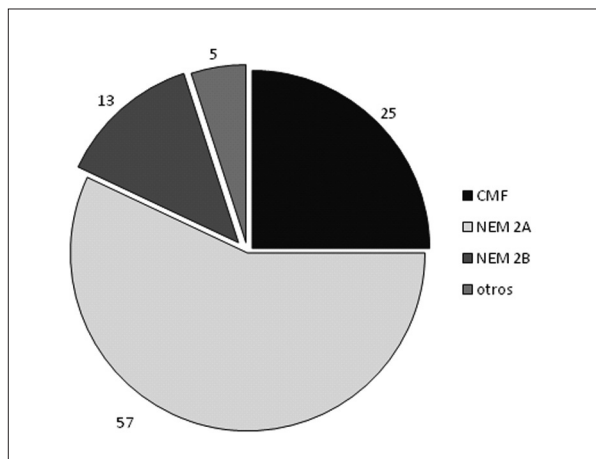


Figura 2. Carcinomas medulares de tiroides hereditarios (%) (n = 97)

TABLA I. Comparación entre distintos parámetros entre pacientes con CMT esporádico y familiar

	Esporádico (n = 122)	Familiar (n = 97)	P
Sexo masculino	34 %	36 %	ns
Edad promedio al diagnóstico (años)	50 ± 15	25 ± 17	0,0001
Forma de presentación*			0,0001
Hallazgo incidental	9 (7 %)	2 (2 %)	
Adenopatía	32 (26 %)	4 (4 %)	
Nódulo tiroideo	94 (77 %)	42 (43 %)	
Metástasis	9 (7 %)	2 (2 %)	
Pesquisa		48 (49 %)	
Diagnóstico prequirúrgico	39 %	59 %	0,003
CT prequirúrgica (valor relativo) (n = 94)	111 ± 219	40 ± 143	0,06
CEA prequirúrgico (ng/ml) (n = 40)	213 ± 367	43 ± 56	0,08

ns: no significativo

*Algunos pacientes presentaron más de uno de los datos mencionados en la primera consulta

casos familiares tuvieron menor edad al diagnóstico ($p < 0,0001$) y mayor frecuencia de diagnóstico prequirúrgico ($p < 0,003$).

Considerando los pacientes con CMT familiar, los casos índice tuvieron mayor edad al momento del diagnóstico, mayores niveles de CEA y CT prequirúrgicos y mayor proporción de estadios III y IV que aquellos detectados por pesquisa. El porcentaje de pacientes con evidencia de enfermedad al momento de la última consulta fue mayor en los casos índice (Tabla II).

En 143 pacientes (65 %) se obtuvieron registros completos de seguimiento en los que se analizaron

los factores relacionados con la evolución. La mediana de seguimiento fue de 44 meses (cuartiles 25-75: 16-86 meses). Veintiún pacientes (14,6 %) fallecieron y 122 (86 %) viven; 76 de estos (54 %) se encuentran libres de enfermedad. El grupo con evidencia de enfermedad se presentó en estadios más avanzados. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de seguimiento, edad y sexo entre los dos grupos de pacientes (Tabla III).

TABLA II. Diferencias entre caso índice (n = 48) y pacientes diagnosticados por pesquisa (n = 49) en CMT familiar

	Caso índice	Pesquisa
Edad (años)	31,1 ± 15	19,4 ± 16
CT prequirúrgica (valor relativo)	9,9 ± 17	0,4 ± 0,7
CEA prequirúrgico (ng/ml)	13,4 ± 18	1,4 ± 0,6
Estadio III-IV	81,8 %	27,3 %
Evidencia de enfermedad	72 %	16,6 %
Muertos	3	0

En el análisis de Cox bivariado resultaron factores de mayor riesgo para evidencia de enfermedad sexo masculino, CMT esporádico, niveles elevados de CT prequirúrgicos, estadio IV y presencia de metástasis (Tabla IV). Los niveles de CT posquirúrgicos fueron menores en aquellos pacientes que en la evolución final no presentaron evidencia de enfermedad (VR 2,8 ± 7,9 vs. 89 ± 153, p < 0,0001).

La función de supervivencia libre de enfermedad para los pacientes en seguimiento se graficó mediante las curvas de Kaplan Meier observándose una peor evolución en los pacientes de sexo masculino (p < 0,001), estadio IV (0,0002), CMT no familiar (p < 0,002) y la presencia de MTS (p < 0,0001).

DISCUSIÓN

El presente estudio analiza retrospectivamente una base multicéntrica con datos demográficos, clínicos, bioquímicos y de evolución de 219 pacientes con diagnóstico histológico de CMT.

TABLA III. Análisis bivariado según evolución de los pacientes

	Libre de enfermedad (n = 76)	Evidencia de enfermedad (n = 67)	P
Sexo masculino	22 (42 %)	30 (58 %)	0,056
Edad (años)	41 ± 21	41 ± 16	ns
Tipo			
Esporádico	40 (47 %)	45 (53 %)	ns
Familiar	36 (62 %)	22 (38 %)	
Estadio			
Desconocido	33 (57 %)	24 (43 %)	
I	17 (85 %)	3 (15 %)	< 0,0001
II	12 (92 %)	1 (8 %)	
III	8 (57 %)	6 (43 %)	
IV	6 (15 %)	33 (85 %)	
Metástasis		12 (100 %)	< 0,0001
Diagnóstico prequirúrgico	40 (56 %)	31 (44 %)	ns
CT prequirúrgica (valor relativo)			
(media(DS), mediana)	49 ± 169 6,5	112 ± 239 18	0,04
CEA prequirúrgico (ng/ml)	5 ± 106	274 ± 427	0,01
(media(DS), mediana)	12,5	55	
Cirugía en un tiempo	42 (58 %)	31 (42 %)	ns
Tiroidectomía total	67 (55 %)	55 (45 %)	ns
Vaciamiento ganglionar	31 (48 %)	33 (52 %)	ns
Meses de evolución	56 ± 61	77 ± 88	ns
(media(DS) mediana)	45	44	

TABLA IV. Cálculo de riesgo mediante análisis bivariado y multivariado

	HR	IC95 %	P
Sexo masculino	1,81	1,1-2,99	0,02
Diagnóstico prequirúrgico	1,36	0,83-2,24	ns
Esporádico	2,3	1,32-2,98	0,001
CT prequirúrgica			
<100	2,32	0,67-8,05	ns
>100	9,35	2,06-42	0,004
Estadios en relación al EI			
II	0,5	0,05-4,93	ns
III	2,37	0,59-9,55	ns
Estadio IV	5,46	1,66-17,9	0,005
Metástasis	4,99	2,49-9,99	0,0001
Tiroidectomía total	0,77	0,38-1,52	ns
Cirugía en un tiempo	0,74	0,4-1,35	ns
CT normal en evolución	0,23	0,11-0,46	0,0001

La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 39 ± 20 años siendo mayor en los esporádicos que en los familiares (50 ± 15 vs. 25 ± 17), en concordancia con lo relatado por la literatura^(6,7).

Las formas de presentación fueron: nódulo tiroideo en el 58 %, pesquisa a partir de un antecedente familiar en el 22 % y adenopatías cervicales en el 15 % siendo llamativa la baja frecuencia de estas últimas al momento del diagnóstico, a diferencia de lo relatado por otros autores^(9,10). Ésto podría deberse a la falta de búsqueda sistemática de adenopatías previo a la cirugía

Ahn y col. en un estudio de 37 pacientes con carcinomas tiroideos investigaron la capacidad diagnóstica de la tomografía computada y la ecografía en la evaluación prequirúrgica de ganglios cervicales, siendo comparados posteriormente con el resultado histopatológico. Ambos métodos fueron complementarios, teniendo en el compartimiento lateral mayor sensibilidad diagnóstica que en el compartimento central⁽¹¹⁾.

La ecografía prequirúrgica para detección de adenopatías es recomendada por las guías de la ATA⁽¹²⁾, ya que es un elemento rápido y de bajo costo, importante para la estadificación y la definición de la extensión de la cirugía⁽¹³⁾.

La PAAF de nódulos tiroideos es una herramienta útil y precisa para el diagnóstico de la patología tiroidea. Por tener características morfológicas variables el diagnóstico citológico de CMT presenta dificultades. Si bien, en nuestra población en el 79 % de los pacientes el resultado de la

PAAF fue determinante de indicación quirúrgica, el diagnóstico citológico de CMT ocurrió solamente en el 39 % de los casos. Pese a estas limitaciones, la PAAF junto al estudio del RET y la calcitonina prequirúrgica permitió realizar el diagnóstico prequirúrgico de CMT en el 47 % de los pacientes.

Otros autores refieren una sensibilidad diagnóstica de la PAAF para CMT variable entre el 63 % y 82 %^(14,15), comparado con el 98 % de sensibilidad en la calcitonina sérica⁽¹⁴⁾.

Ante la baja prevalencia de CMT en pacientes con nódulos tiroideos (0,3-1,4 %), la medición sistemática de CT es controvertida, teniendo en cuenta el costo beneficio⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Sin embargo, en algunas situaciones sospechosas el dosaje prequirúrgico de CT debería ser aconsejado (nódulos localizados en el tercio superior de la tiroides, características ecográficas o citología compatible con neoplasia folicular, sospechosa de malignidad o tumor maligno sin especificar estirpe)⁽¹⁹⁾.

En nuestro estudio se contó con CT prequirúrgica en 94 pacientes, hallando un valor relativo elevado en el 78 %, en concordancia con el dato que el 65 % de los pacientes presentaban estadios avanzados al momento del diagnóstico.

Recientemente se ha utilizado el dosaje de calcitonina en el lavado de aguja en PAAF de nódulos tiroideos^(20,21), ante la sospecha de carcinoma medular.

En nuestra serie, el 44 % de los casos correspondieron a CMT familiar. Esta elevada proporción es debida a la inclusión de pacientes de un centro nacional de referencia para estudio del protooncogen RET (Hospital de Niños R. Gutiérrez) y es semejante a otras series realizadas a partir de pesquisas⁽²²⁾.

En nuestra población, los pacientes con CMT familiar tuvieron menor edad al momento del diagnóstico, y los niveles de CT y CEA fueron menores que los hallados en los CMT esporádicos. Estos datos están en concordancia con lo referido por otros autores⁽⁷⁾. En el grupo de pacientes con CMT familiar, los casos índice tuvieron más edad y mayores niveles de marcadores séricos prequirúrgicos que aquellos detectados por pesquisa. Hubo una menor proporción de estadios avanzados y mayor porcentaje de pacientes sin evidencia de enfermedad en el último control. Estos hallazgos resaltan la importancia de la detección de mutaciones del RET y la implementación de un tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad. Abraham reportó resultados

similares⁽⁷⁾ observando una tendencia a mejor sobrevida a 10 años en pacientes con diagnóstico por pesquisa, concluyendo que la tiroidectomía profiláctica en estadios muy tempranos, de hiperplasia de células C, sería actualmente la terapéutica más efectiva.

La mediana de seguimiento fue de 3,6 años, variando entre 3,2 y 13,8 años en distintas series comunicadas^(22,23). En el seguimiento, la calcitonina fue el marcador de persistencia de enfermedad, tal como está descrito por otros autores^(24,25).

Los pacientes que a tiempo final se encontraron libres de enfermedad eran en su mayoría mujeres, que presentaron al momento del diagnóstico estadio I, II y III y ausencia de metástasis y valores relativos de CT prequirúrgica y CEA más bajos, indicando una menor extensión de la enfermedad. En la extensa serie de Cupisti de 289 pacientes se describe que la posibilidad de cura bioquímica depende del tamaño tumoral en el momento de la cirugía, siendo nula cuando el tumor se extiende por fuera de la cápsula tiroidea (T4)⁽²⁶⁾. Estos resultados confirman que el diagnóstico temprano es un objetivo fundamental.

En el cálculo mediante análisis bivariado y multivariado, el sexo masculino fue un factor de mayor riesgo para la presencia de enfermedad, similar a lo reportado Gharib⁽³⁾, y Roman⁽⁵⁾. Sin embargo, Grozinky-Glasberg no encontró impacto del género en la evolución de la enfermedad⁽⁶⁾.

En nuestra población no se hallaron diferencias en las variables quirúrgicas entre los pacientes libres de enfermedad y aquellos que tuvieron persistencia. Otros autores coinciden en que la extensión de la cirugía no es predictora de sobrevida^(6,28). Sin embargo, Yen y col. reportan que la cirugía de cuello orientada por compartimentos fue capaz de reducir las recurrencias cervicales⁽²⁹⁾.

En nuestra serie, la sobrevida fue de 85,4 % luego de una mediana de seguimiento de 44 meses. En otras series, la sobrevida osciló entre 68 y 87 %, con promedios de seguimiento entre 68 y 103 meses. La tasa de mortalidad de diferentes series varía según la época y la complejidad del centro^(5,6,21,25).

Nuestro trabajo tiene la fortaleza de presentar los datos de un gran número de pacientes con una patología poco frecuente, siendo la serie argentina más extensa de pacientes con CMT. Tiene la limitación de ser retrospectivo, habiendo incluido pacientes de varios centros, atendidos en diferentes épocas con elementos diagnósticos, de tratamiento y de seguimiento no uniformes.

Del análisis de los datos de nuestra población se desprende que el principal factor determinante de la evolución de los pacientes con CMT fue el estadio de presentación.

Se resalta la importancia del diagnóstico precoz, con el fin de poder implementar un tratamiento quirúrgico curativo en estadios menos avanzados.

Agradecimiento: Por la elaboración estadística de los datos a la Dra. Susana Rodríguez

BIBLIOGRAFÍA

1. **Sanso GE, Domene HM, Rudaz MCG, Pusioli E, deMondino AK, Roque M, Ring A, Perinetti H, Elsner B, Iorcansky S, Barontini M.** Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 94(2):323-30, 2002
2. **Saad MF, Ordoñez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC, Samaan NA.** Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 63:319-42, 1984
3. **Gharib H, McConahey WM, Tieg RD, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Grant CS, van Heerden JA, Sizemore GW, Hay ID.** Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 67:934-940, 1992
4. **Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH.** Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 88: 1139-48, 2000
5. **Roman S, Lin R; Sosa JA.** Prognosis of medullary thyroid carcinoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 107:2134-42, 2006
6. **Grozinsky-Glasberg S, Benbassat CA, Tsvetov G, Feinmesser R, Peretz H, Shimon I, Lapidot M.** Medullary thyroid cancer: a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005. *Thyroid* 17:549-56, 2007
7. **Abraham DT, Low TH, Messina M, Jackson N, Gill A, Chou AS, Delbridge L, Learoyd D, Robinson BG, Sidhu S, Sywak M.** Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 18:219-25, 2007
8. **Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch DM.** American Joint Committee on Cancer TNM Classification 6th Edition. *AJCC Cancer Staging Manual* 6ed 146 ed Springer Verlag, Chicago, 2003
9. **Moley JF, DeBenedetti MK.** Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 229(6):880-8, 1999

10. **Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M.** Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 88(5):2070-5, 2003
11. **Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, Choi CG, Kim SJ.** Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 32(7):1552-8, 2008
12. **Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA.** Medullary thyroid carcinoma: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19:565-612, 2009
13. **Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB.** Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 134:946-55, 2003
14. **Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L.** Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 191(1):56-60, 2005
15. **Chang TC, Wu SL, Hsiao YL.** Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 49(5):477-82, 2005
16. **Elisei R, Botticci V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F.** Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(1):163-8, 2005
17. **Daniels GH.** Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid* 21(11):1199-207, 2011
18. **Gharib H, Papini E, Paschke R et al.** AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules, Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 33(suppl 5): 1-50, 2010
19. **Abalovich M; Lowenstein A; Ortiz G; Pusiol E.** Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas; Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología: Carcinoma Medular de Tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab* 43(3):137-143, 2006
20. **Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Takamura Y, Amino N, Hirokawa M.** Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid* 17(7):635-8, 2007
21. **Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, Laurenti O, Nigri G, Ventura C, Appetecchia M, Attanasio D, Romanelli F, Guidobaldi L, Guarino M, Crescenzi A, Valabrega S.** Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer. *Diagn Cytopathol* 40:394-98, 2012
22. **Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devoix B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I, and the GETC group.** Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 889 patients. *Clinical Endocrinology* 48:265-73, 1998
23. **Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C.** Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 69(3):497-505, 2008
24. **Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, Schlumberger M.** Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 19; 88(10):1537-42, 2003
25. **Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H.** Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 90(4):2029-34, 2005
26. **Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yang Q, Eisenberger CF, Röher HD, Knoefel WT.** Long term clinical and biochemical follow up in medullary thyroid carcinoma. A single institution's experience over 20 years. *Annals of Surgery* 246: 815-21, 2007
27. **de Groot JW, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Wiggers T, Sluiter WJ, Links TP.** Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 65(6):729-36, 2006
28. **Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB.** Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 134(6):890-901, 2003