

ARTÍCULO ORIGINAL

Carcinoma medular del tiroides. Estudio descriptivo de 20 años **Thyroid Medullary Carcinoma, a 20-year descriptive study**

Autores: Dr. Yandry Medina González*, Dra. Yusmany Sotolongo Veliz**, Dra. Rosa María Ortiz Reyes***, Dra. Dagmar Alfonso Estévez****, Dr. C. Juan P. Oliva González*****.

* Especialista de I Grado en MGI y Oncología. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

** Especialista de I Grado en MGI y Oncología. Departamento de Oncología Clínica. Hospital "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

*** Especialista de II Grado en Bioestadística. Departamento de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

**** Especialista de I Grado en MGI y Oncología. Departamento de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

***** Especialista de II Grado en Oncología. Profesor titular. Departamento de Medicina Nuclear. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

Correspondencia a:

Dr. Yandry Medina González

Correo electrónico: yandry@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de describir el comportamiento del carcinoma medular de tiroides en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, durante los últimos 20 años. El universo estuvo conformado por 168 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de tiroides y la muestra por 24 enfermos con el subtipo histológico de carcinoma medular, que fueron tratados en dicha institución en el periodo señalado. Se confeccionó un modelo para la recolección de los datos primarios, que se obtuvieron de las historias clínicas archivadas en el Departamento de Radioterapia. Se analizaron las variables de interés y los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos para facilitar su comprensión. Para calcular la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. El carcinoma medular fue más frecuente en pacientes mayores de 45 años (58,3%), en el sexo femenino (66,7%) y predominaron las etapas iniciales de la enfermedad. La forma de presentación clínica más común fue el nódulo tiroideo unilateral (70,8%) y el tipo esporádico predominó entre las variantes (100%). Entre los principales sitios de recidivas se encontraron el cuello, con un 36,3% y el mediastino (27,3%). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y casi la mitad fueron tratados con radioterapia externa por progresión de la enfermedad, con buen índice de control local. La supervivencia global fue del 82% a los 5 años.

Palabras clave: CÁNCER MEDULAR DEL TIROIDES; CÁNCER DE TIROIDES.

Descriptores: NEOPLASIAS DE LA TIROIDES; NÓDULO TIROIDEO.

ABSTRACT

A descriptive and retrospective study was carried out with the objective to describe the thyroid medullary carcinoma behaviour at the National Institute of Oncology in Havana City, during the last 20 years. The universe was made up by 168 patients with a confirmed diagnosis of thyroid cancer and the sample included 24 sick persons with the histological subtype of medullary carcinoma, treated at the said institution during the mentioned period. A model was designed to gather the primary data that were obtained from the clinical histories filed at the Radiotherapy Department. The variables of scientific interest were analyzed and the results obtained were presented in charts and graphics in order to facilitate their understanding. The Kaplan-Meier method was used to calculate the survival. Medullary carcinoma was the most frequent one in patients



older than 45 years (58, 3%), in the female sex (66,7%). There was a prevalence of the early stages of the condition. The commonest clinical manifestation was the unilateral thyroid node (70,8%) and the sporadic form prevailed among the variants (100%). The main sites of relapse were the neck (36,3%) and the mediastinum (27,3%). Most of the patients were surgically treated and almost half of them received external radiotherapy due to disease progression with good local control index. The overall survival for was an 82% at 5 years.

Key words: THYROID MEDULLARY CARCINOMA; THYROID CANCER.

Descriptors: THYROID NEOPLASIAS; THYROID NODULE.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es poco frecuente, representando aproximadamente el 1-2% del total de las neoplasias malignas. El carcinoma medular de tiroides (CMT) es uno de los cuatro tipos principales de cáncer de la glándula tiroidea y representa aproximadamente entre el 5-10% de todos los carcinomas tiroideos, aparece con más frecuencia entre los 25 y 60 años, así como en el sexo femenino. (1) Es un tumor neuroendocrino, derivado de las células C parafoliculares, caracterizado por la producción de calcitonina. Desde el punto de vista clínico se distinguen dos tipos: el CMT esporádico (70-75%) y el familiar (25-30%), este último a su vez presenta tres tipos de CMT hereditarios: la neoplasia endocrina múltiple IIa (NEM IIa), caracterizada por la presencia de CMT bilateral, feocromocitoma e hiperparatiroidismo; la NEM IIb, que incluye CMT, feocromocitoma, neuromas cutáneos con hábito marfanoide y el CMT familiar, sin otros tumores asociados. (2)

Se presenta generalmente en forma de nódulo tiroideo o abultamiento en la región anterior y central del cuello. Algunas veces aparecen síntomas derivados de la hipersecreción hormonal, dentro de éstos se encuentran las crisis de rubor, sofoco y diarreas. En el diagnóstico también pueden manifestarse signos locales, derivados de las metástasis a distancia sobre órganos como el hígado, hueso o pulmón. (3)

Para el diagnóstico son indispensables el examen clínico, el ultrasonido, la citología por punción con aguja fina, la determinación de calcitonina y, en ocasiones, técnicas especiales de medicina nuclear. El tratamiento de elección es la cirugía y resulta importante acompañar la tiroidectomía total de un vaciamiento ganglionar central del cuello y, en ocasiones, bilateral, debido a que en un 50-70% de los casos existen metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales en el momento de su presentación. (4)

En esta patología, aunque se considera poco sensible a la radioterapia, se recomienda la misma en pacientes inoperables, así como en la enfermedad residual micro y macroscópica después de la cirugía. Igualmente está indicada sobre cuello y mediastino

con niveles altos de calcitonina, sin evidencia de enfermedad residual, o de forma paliativa. (5)

Debido a la importancia que tiene realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad por su agresividad, poca frecuencia y la inexistencia de publicaciones en nuestro país, es que se decidió realizar esta investigación, con el objetivo de describir el comportamiento del CMT en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), según las características clínicas de los pacientes diagnosticados, el tratamiento recibido y la evolución de los mismos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de describir el comportamiento del CMT en el INOR durante los últimos 20 años, que se admitieron pacientes con este diagnóstico. El universo estuvo conformado por los 168 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de tiroides y la muestra estuvo constituida por los 24 pacientes con diagnóstico de CMT en el período señalado y tratados en el INOR.

Los datos fueron recogidos a través de la revisión de las historias clínicas archivadas en el Departamento de Radioterapia y un cuestionario que fue diseñado para este propósito. Se creó una base de datos y se calcularon los porcentajes de las distintas variables y los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos para facilitar su comprensión, comparándose con los hallados en estudios internacionales, lo que permitió arribar a conclusiones pertinentes mediante análisis inductivos y deductivos de los resultados. Para el cálculo de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan- Meier.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En la **tabla 1** se muestra la distribución de los pacientes según edad y sexo, encontrándose mayor incidencia en los pacientes mayores de 45 años, con 14 sujetos en total, para un 58,3%. El sexo femenino resultó ser el más frecuente, con 16 pacientes (66,7%).

TABLA 1. Distribución de pacientes con CMT según edad y sexo

GRUPO ETAREO	SEXO				TOTAL	%
	M	%	F	%		
Mayores de 45 años	4	16,7	10	41,7	14	58,3
Menores de 45 años	4	16,7	6	25,0	10	41,7
Total	8	33,3	16	66,7	24	100

El carcinoma medular del tiroides, según su forma clínica, puede aparecer en diferentes edades. En la forma familiar aparece en edades más tempranas, mientras que en la forma esporádica aparece más tardíamente. En este estudio predominó el CMT esporádico y, por ende, prevaleció el grupo de pacientes con más de 45 años. (6)

En un estudio realizado en Venezuela con una muestra de 5 pacientes, 4 sujetos resultaron ser

hombres, resultado diferente al de este estudio, donde predominó el sexo femenino. (7)

En esta serie no se encontraron pacientes con antecedentes familiares de CMT, en concordancia con el hecho de la mayor incidencia de las formas esporádicas, en este caso el 100%, cifra superior a las reportadas en estudios internacionales, en los que se reporta una incidencia entre 70-75% para el CMT esporádico. (8)

TABLA 2. Distribución de pacientes con CMT según forma de presentación

Forma de presentación	Pacientes	%
Nódulo tiroideo unilateral	17	70,8
Nódulo tiroideo unilateral y otras localizaciones	4	16,7
Otras localizaciones sin nódulo tiroideo	2	8,3
Nódulo tiroideo bilateral y otras localizaciones	1	4,2
Total	24	100

La forma de presentación más frecuente resultó ser el nódulo tiroideo unilateral, con 17 pacientes, representando el 70,8% (**tabla 2**). Hay que destacar que fue seguida por el nódulo tiroideo y otras localizaciones, que aunque no se expresaron en la tabla las más frecuentes fueron las adenopatías cervicales, mediastinales y de la fosa supraclavicular.

Esta enfermedad en la mayoría de los casos se presenta en forma de nódulo tiroideo único, sobre todo en la forma esporádica, lo que se ha corroborado en otros estudios. (9)

TABLA 3. Distribución de pacientes con CMT según etapa clínica. AJCC 2006

Etapa Clínica	Pacientes	%
I	9	37,5
II	7	29,2
III	4	16,7
IV	4	16,7
Total	24	100

En el estudio predominó la etapa clínica I, con 9 pacientes, para un 37,5%, seguida de la etapa II con 29,2% (**tabla 3**).

La mayoría de los pacientes con esta enfermedad se diagnostican en etapas tempranas, pues la glándula tiroidea esta ubicada en la región central y anterior del cuello, lo que la hace accesible a la palpación y de fácil observación tanto para el enfermo, como para el médico. En estudios internacionales se plantea que aproximadamente el 50% de los pacientes con CMT se presentan en etapas iniciales de la enfermedad, con la lesión limitada a la glándula tiroidea. (10)

Como se observa en la **tabla 4**, los sitios más frecuentes de recidivas fueron el cuello, con un 36,3% y el mediastino, con otras localizaciones en un 27,3%. En el ensayo clínico fase III, realizado por Wells y colaboradores, predominó la recidiva en el cuello, hígado y mediastino. Esta tendencia del aumento de las metástasis hepáticas y óseas se ha observado en estudios recientes. (11)

TABLA 4. Distribución de pacientes con CMT según sitio anatómico de la recidiva de la enfermedad

Sitios anatómicos de las recidivas	Pacientes	%
Cuello	4	36,3
Mediastino y otras localizaciones	3	27,3
Otras localizaciones	2	18,2
Pulmón	1	9,1
Cuello y otras localizaciones	1	9,1
Total	11	100

Tratamiento

En este estudio la mayoría de los pacientes recibieron una tiroidectomía total, con vaciamiento modificado ganglionar del cuello; excepto dos pacientes que resultaron inoperables por extensión locorregional y metástasis a distancia. De los pacientes tratados con cirugía, 11 se encontraban controlados de su enfermedad y los otros 11 pacientes presentaron recidivas en un tiempo de aparición, aproximadamente de un año después del diagnóstico. Este tumor, a pesar de lograr gran control con la cirugía, es muy recidivante. En este aspecto se plantea que es un tumor con desarrollo marcado de mecanismos de la angiogénesis, que conllevaría a la mayor existencia de recidivas locales y a distancia. Estos resultados no difieren de los reportados internacionalmente. (12)

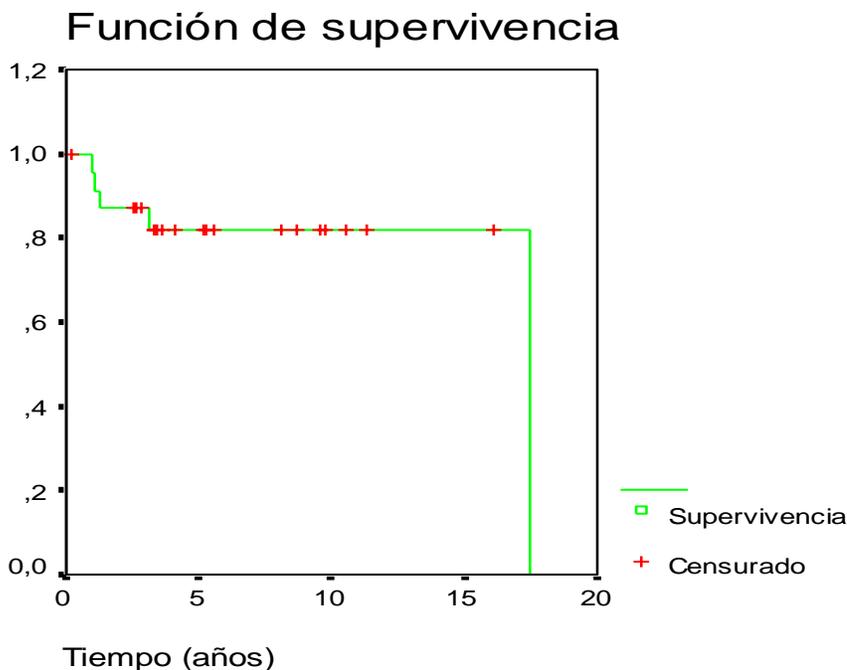
En esta serie nueve pacientes (37,5%) presentaron recidiva locorregional y recibieron radioterapia

externa con dosis entre 50 y 60 Gy a cuello y mediastino, como modalidad terapéutica de rescate. En la evaluación final, al año de seguimiento, cinco pacientes se encontraban controlados de la enfermedad, después de recibir el tratamiento de radioterapia.

En un estudio realizado en Canadá de 34 pacientes desde 1995 al 2004 en etapa IVa, 7 de ellos tratados con radioterapia de intensidad modulada, se produjo importante control local, pero no impactó en la supervivencia, evaluada a los cinco y diez años, respectivamente. (13)

En la mayoría de los protocolos de actuación internacionales se recomienda la radioterapia externa en pacientes con enfermedad residual después de la cirugía, por lograr mejor control locorregional de la enfermedad. (14)

GRÁFICO 1. Supervivencia global de pacientes con diagnóstico de CMT



Supervivencia global

La supervivencia global de la serie a los cinco años se estimó en un 82% (**gráfico 1**).

En un estudio realizado en Colombia la supervivencia global de los pacientes diagnosticados con CMT fue de 70% a los cinco años, resultado inferior al encontrado en este estudio. (15)

En la serie publicada por Califano y colaboradores, donde se incluyeron 219 pacientes con diagnóstico de CMT, la supervivencia fue de 85,4% a los 44 meses de seguimiento; resultado similar al de esta investigación, pero en un menor período de tiempo evaluado. (16)

Este trabajo presenta los datos de una patología poco frecuente hasta la fecha, representa la serie de pacientes más grande con CMT evaluada en Cuba. Tiene la limitación de ser retrospectivo, incluyendo pacientes en diferentes épocas. Del análisis de los resultados se desprende la importancia de realizar un diagnóstico precoz, con el fin de poder implementar un tratamiento quirúrgico curativo en

estadios menos avanzados, así como la efectividad del tratamiento adyuvante con radioterapia externa, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad residual después de la cirugía, para mejorar el control locorregional.

CONCLUSIONES

El carcinoma medular de tiroides fue más frecuente en los pacientes mayores de 45 años y en el sexo femenino. La presencia del nódulo tiroideo unilateral fue la forma de presentación clínica más común. Predominó el CMT de tipo esporádico en las etapas iniciales de la enfermedad, así como el cuello y el mediastino, entre los principales sitios de recidivas.

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y casi la mitad de estos fueron tratados con radioterapia externa por progresión de la enfermedad, con buen índice de control local. La supervivencia global estimada a los cinco años fue de un 82%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Weiss TE, Grigsby PW. Thyroid. En: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5ta ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1055-1075.
2. Pardo Gómez G, García Gutiérrez A. Temas de Cirugía Tomo I. La Habana: Ecimed; 2010.
3. Yu JS, Coleman J, Quivey JM. Thyroid Cancer. En: Hansen EK, Roach Mack III. Evidence-Based Radiation Oncology 2da ed. San Francisco: Springer; 2010. p.177-190.
4. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2010; 21(Supl 5): 214-219.
5. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 4ta ed. Londres: Hodder Arnold; 2009.
6. Madhuchanda R, Chen H, Sippel RS. Current Understanding and Management of Medullary Thyroid Cancer. The Oncologist 2013; 18(10): 1093-1100.
7. Aure A, Cruz Y. Carcinoma Medular de Tiroides: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo 1983- 2000. Rev. Venez. Oncol 2005; 17 (2): 107 -111.
8. Constante G, Filetti S. Early Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma: Is Systematic Calcitonin Screening Appropriate in Patients with Nodular Thyroid Disease? The Oncologist 2011; 16: 49-52.
9. Cleary JM, Sadow PM, Randolph GW, Palmer EL, Lynch TP, Nikiforov YE et al. Neoadjuvant Treatment of Unresectable Medullary Thyroid Cancer with Sunitinib. J Clin Oncol 2010; 28: e390-392.
10. Sippel RS, Muthusamy K, Chen H. Current Management of Medullary Thyroid Cancer. The Oncologist 2008; 13(5): 539-547.
11. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. J Clin Oncol 2011; 30: 134-141.
12. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an Oral Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Medullary Thyroid Cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 2660-2666.
13. Shaw S, Houston T. Radiotherapy for Advanced Medullary Thyroid Cancer—Local Disease Control Results in the Modern Era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(3): 24-29.
14. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2012; 23(Supl 7): 110-119.

15. Chala Andrés Ignacio, Franco Humberto Ignacio, Aguilar Carlos Darío, Cardona Juan Paulo. Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *rev. colomb. cir.* [serial on the Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Mar 14]; 25(4): 276-289. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822010000400003 &lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822010000400003&lng=en).
16. Califano I, Deutsch S, Castro Jozami L, Fassi J, Lowenstein A, Balzaretto M et al. Carcinoma medular de tiroides: estudio multicéntrico. Presentación y evolución en 219 pacientes. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013;50(2):63-70.