

## Carcinoma medular de tiroides. Factores pronósticos

I. Gavilán\*, R. Astorga\*\*\*, S. Sasián\*\*, D. Acosta\*\*\*, M. Aguilar\*,  
A. Leal\*\*\*, L. Escobar\*, J. A. Córdoba\*\*\*\* y J. A. Girón\*\*

\* Sección de Endocrinología, \*\* Servicio de Medicina Interna y

\*\*\*\* Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

\*\*\* Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**Objetivo.** Analizar las características clínicas y los posibles factores pronósticos involucrados en la evolución de una serie de 26 enfermos diagnosticados de carcinoma medular de tiroides (CMT).

**Material y métodos.** Se analizaron las variables edad, sexo, tiempo de evolución previo al diagnóstico, manifestaciones paraneoplásicas (flush, diarrea), tipo clínico [esporádico, familiar no asociado, familiar asociado a neoplasia endocrina múltiple (MEN) IIa o a MEN IIb], uni o multicentricidad histológica y estadio de la enfermedad como posibles factores predictivos de la evolución.

**Resultados.** El factor pronóstico más destacable fue el estadio tumoral. La probabilidad de que un enfermo diagnosticado en estadio I o II se hallara libre de enfermedad metastásica fue de 1, 0,66 y 0,33 a los 15, 16 y 17 años, respectivamente. Por el contrario, aquellos que en el momento del diagnóstico se hallaban en estadio III presentaban una probabilidad de hallarse libres de metástasis a los cinco años del diagnóstico y tratamiento de 0. En relación con el sexo, destaca una mejor evolución de los varones con respecto a las mujeres, estadísticamente significativa a los tres y cinco, pero no a los diez años. El resto de posibles factores pronósticos estudiados no alcanzó significación estadística.

**Conclusión.** Por la influencia manifiesta que en el pronóstico tiene el estadio tumoral de la enfermedad es deseable el acceso temprano a la consulta médica para diagnóstico y tratamiento del CMT, así como detección precoz en casos familiares, mediante prueba de *screening*.

Thyroid medullar carcinoma. Prognostic factors

**Objective.** To analyze the clinical features and possible prognostic factors involved in the clinical course of a series of 26 patients with the diagnosis of thyroid medullar carcinoma (TMC).

**Materials and methods.** An analysis was made of the variables age, sex, clinical course to diagnosis, paraneoplastic manifestations (flush, diarrhoea), clinical type (sporadic, non-associated, familial MEN IIa associated TMC, familial MEN IIb associated TMC), histologic uni or multicentricity, and stage of disease as possible predictive factors for the evolution.

**Results.** The most remarkable prognostic factor was tumoral stage. The likelihood of a patient diagnosed with stage I or II being free of metastatic disease was 1, 0.66 and 0.33 at 15, 16 and 17 years, respectively. In contrast, those patients in stage III at diagnosis had a likelihood of being free from metastasis 5 years after diagnosis and therapy of 0. With regard to sex, a better clinical course was observed among males than among females, statistically significant at 3 and 5, but not at 10 years. No statistical significance was reached with the other possible prognostic factors investigated.

**Conclusion.** Given the obvious influence of tumoral stage of disease on prognosis, an early access to medical attention is desirable for diagnosis and treatment of TMC, as well as an early detection of family cases by a screening test.

**KEY WORDS:** thyroid medullar carcinoma, survival, prognosis.

(Rev Clin Esp 1996; 196:92-98)

**PALABRAS CLAVE:** carcinoma medular de tiroides, supervivencia, pronóstico.

### Introducción

El cáncer medular de tiroides (CMT) es una neoplasia de las células parafoliculares o células C del tiroides<sup>1</sup>

que derivan embriológicamente de la cresta neural<sup>2</sup> y que característicamente producen y secretan calcitonina (CT). Representa aproximadamente el 10% de los cánceres de tiroides. Se distinguen cuatro formas clínicas que se diferencian entre sí por sus características clínicas, evolutivas y anatomopatológicas: CMT esporádico, CMT familiar no asociado, CMT familiar asociado a otras endocrinopatías y neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo II (MEN IIa y MEN IIb)<sup>3</sup>.

Correspondencia: J. A. Girón.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar.  
Avenida Ana de Viya, 21.  
11009 Cádiz.

Aceptado para su publicación el 20 de octubre de 1995.

La CT es un marcador tumoral para el CMT sensible y específico. Los pacientes con CMT oculto pueden tener niveles de CT basal normal; para provocar su secreción se han utilizado diversos estímulos, siendo actualmente la inyección rápida de pentagastrina el de mayor difusión por su eficacia y escasos efectos secundarios. Se ha demostrado un gran beneficio en el *screening* de familiares de pacientes afectados de CMT<sup>4</sup>. Aunque la CT es el mejor marcador del CMT, otras hormonas y/o marcadores pueden demostrarse en secciones de tejido o en el suero de los pacientes [antígeno carcinoembrionario, enolasa neuroespecífica,  $\beta$ -endorfina, hormona adrenocorticotropa (ACTH), somatostatina, cromogranina, etc.]; algunos de ellos se hallan implicados en el pronóstico de la enfermedad<sup>5</sup>. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es un marcador menos sensible y específico que la CT en el diagnóstico del CMT. Sin embargo, es útil para el seguimiento de pacientes: es un marcador sensible para detectar recidivas de metástasis, y en enfermedad avanzada su elevación indica mal pronóstico<sup>6</sup>. Un capítulo de máximo interés en la actualidad lo constituye el *screening* de familiares mediante estudio genético. Con el empleo de análisis con polimorfismo de restricción de longitud variable se asignó el gen del MEN IIa a la región pericentromérica del cromosoma 10, pudiéndose determinar con ello el estado de portador del gen de la enfermedad con una exactitud del 95%<sup>7</sup>. Recientemente se ha demostrado que MEN IIa y CMT familiar se hallan asociados con mutaciones específicas del exón 10 u 11 del protooncogén RET. Todas las mutaciones conocidas afectan a residuos de cisteína en el dominio extracelular del gen. Se considera un método de alta especificidad y sensibilidad diagnósticas, describiéndose una exactitud del 100%<sup>8,9</sup>. La supervivencia media de esta neoplasia a los cinco y diez años se sitúa en torno al 80% y 60%, respectivamente<sup>4</sup>. Se han destacado como factores pronósticos, entre otros, los siguientes: a) tipo de CMT: el CMT que forma parte del MEN IIb es el más maligno<sup>10</sup>; b) edad: la supervivencia es inversamente proporcional a la edad de los pacientes<sup>11</sup>; c) sexo: peor pronóstico en los varones<sup>11</sup>; d) diarrea<sup>4</sup>; e) patrón inmunohistoquímico: se relaciona el pronóstico con la cuantía de gránulos secretores de CT<sup>6</sup>; f) contenido en DNA: tumores con contenido anormal (no diploide) de ADN se asociaron con incremento de mortalidad<sup>12</sup>; g) tinción de amiloide: la presencia de tinción de amiloide ha sido asociada con un menor riesgo de mortalidad<sup>13</sup>; h) la exéresis incompleta del tumor se ha relacionado con evolución desfavorable<sup>14</sup>; i) estadio de la enfermedad: es el factor pronóstico más importante<sup>4,11,14,15</sup>. El presente artículo analiza nuestra serie de 26 enfermos diagnosticados de CMT, con especial atención a sus características clínicas, anatomopatológicas y factores pronósticos.

## Material y métodos

### Pacientes

Se han estudiado 26 pacientes (6 varones y 20 mujeres) diagnosticados de CMT en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla entre los años 1971 y 1990.

## Métodos

### Métodos diagnósticos

La evaluación clínica ha sido similar a la realizada en todo paciente con patología nodular tiroidea<sup>16,17</sup>.

Se realizaron sistemáticamente estudios de función tiroidea, mediante determinación de T3 (rango de normalidad: 0,8-2,7 nmol/l), T4 (62-165 nmol/l), T4 libre (9,4-25 pmol/l) y TSH (0,1-4 mU/l). Se determinó CT (normal: menor de 20 pmol/l) en casos de sospecha de CMT.

A los nódulos delimitados por palpación o por técnicas de imagen (ecografía o gammagrafía tiroidea, con pertecnetato-<sup>99m</sup>Tc) se les practicó estudio citológico mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF)<sup>18,19</sup>.

### Métodos terapéuticos

Se realizó tiroidectomía total en quince enfermos. En otros diez, en los que se evidenció infiltración ganglionar, se practicó tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar de cadenas laterales cervicales. En un paciente se realizó hemitiroidectomía e istmectomía ante una biopsia intraoperatoria diferida. Los enfermos tiroidectomizados fueron tratados con dosis sustitutivas de L-T4 oral.

Catorce pacientes fueron tratados con radioterapia (dosis total de 45-60 Gy fraccionada en 2 Gy/sesión y cinco sesiones/semana) por elevación de CT e imágenes de recidiva loco-regional<sup>20</sup>. Un enfermo fue tratado con <sup>131</sup>I con dosis ablativa de los restos glandulares postquirúrgicos<sup>21</sup>.

### Estudio anatomopatológico

Los criterios para el diagnóstico de CMT son los aceptados actualmente<sup>22</sup>. Se denomina tumor unicéntrico cuando, tras estudio de todo el tejido tiroideo, no se detectan focos macro ni microscópicos de CMT en el resto del tiroides. La multicentricidad, homolateral o contralateral queda definida cuando se detecta más de un foco independiente de carcinoma en el lóbulo del tumor principal o en el contralateral, respectivamente.

### Adscripción al tipo de CMT

Para incluir cada caso en el tipo de CMT correspondiente se practicó anamnesis, estudios analíticos y estudio familiar mediante medición de CT basal y tras estímulo con pentagastrina<sup>23</sup> en familiares de primer grado.

Se clasificaron como CMT esporádico los casos en los que no se pudo demostrar la existencia de familiares afectados. Los casos de CMT familiar no asociado fueron aquellos en los que existía más de un miembro de la misma familia afecto sin otra enfermedad endocrinológica asociada. Los casos de síndrome MEN IIa incluyen a los pacientes afectados de CMT familiar asociado a feocromocitoma o hiperparatiroidismo primario, en ausencia de morfotipo MEN IIb. Los casos de síndrome MEN IIb incluyen aquellos pacientes con CMT familiar, feocromocitoma y morfotipo característico. Un resumen de los diferentes grupos se presenta en la tabla 1.

### Clasificación en estadios de la enfermedad

En función de los hallazgos quirúrgicos y de las técnicas de localización empleadas, se ha realizado la clasificación en estadios, basados en De Groot<sup>24</sup>: 1) Estadio I: tumor confinado a la glándula tiroidea. 2) Estadio II: tumor confinado a la glándula tiroidea y ganglios linfáticos regionales móviles. 3) Estadio III: invasión directa local o ganglios linfáticos regionales fijos. 4) Estadio IV: metástasis a distancia.

**TABLA 1**  
**Características demográficas de los diferentes tipos de carcinoma medular de tiroides en la población objeto de estudio**

	Total	Esporádico	Familiar	MEN IIa	MEN IIb
Número (% del total)	26	16 (61,53%)	6 (23,07%)	2 (7,69%)	2 (7,69%)
Sexo (V:M)	6:20	3:13	3:3	0:2	0:2
Edad ( $\bar{x} \pm DE$ )	42,7 $\pm$ 15,2	48,9 $\pm$ 12,3	40,2 $\pm$ 13,7	27,5 $\pm$ 6,4	16 $\pm$ 1,4

Resultados expresados en números absolutos para cada uno de los grupos y en porcentajes (entre paréntesis) respecto al total de enfermos de cada tipo de CMT. \*Media  $\pm$  desviación estándar.

**Estudio de extensión y seguimiento**

Tras la cirugía, se realizó determinación sérica de CT basal y, si ésta fue normal, tras estimulación con pentagastrina intravenosa<sup>23</sup>. Si la CT basal y tras estímulo fue normal, se practicaron estas determinaciones de manera seriada: CT cada seis meses y prueba de pentagastrina cada uno o dos años. En caso de elevación postquirúrgica o durante la evolución de la concentración sérica de CT, se procedió al estudio de extensión local y general de la enfermedad.

Se valoró la evolución de los enfermos a los tres, cinco y diez años de la cirugía, estableciéndose cinco grupos (tabla 2). Se siguieron 24 enfermos durante un período mínimo de 3 años; los 2 restantes fueron excluidos por presentar un seguimiento menor. Dieciocho casos fueron seguidos durante al menos cinco años y doce durante más de diez.

**Análisis estadístico**

En la presentación de las variables cuantitativas se utiliza la media  $\pm$  desviación estándar. En la de las variables cualitativas se refiere el número de casos o el porcentaje.

Para las comparaciones entre grupos se empleó la prueba de la U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas, y el X<sup>2</sup> o la prueba de Fisher para las cualitativas. El estudio de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, y la prueba de Mantel-Haenszel para comparar dos curvas<sup>25</sup>. En nuestra serie se realiza el estudio considerándose equivalente a fallecido la aparición de metástasis a distancia. Con tal fin los enfermos fueron agrupados en estadios I y II y estadio III. El resultado que se obtiene comparando las dos curvas por la prueba de Mantel-Haenszel es la probabilidad de que un paciente, hallándose en estadios I-II o bien en estadio III, se encuentre libre de enfermedad metastásica desde el comienzo del estudio hasta el fin de un intervalo; y la probabilidad de que hallándose libre de metástasis al comienzo del intervalo permanezca sin metástasis al final del mismo<sup>25</sup>.

**TABLA 2**  
**Estadios del carcinoma medular de tiroides empleados durante el seguimiento de los enfermos**

<b>Estadio I</b>	Enfermos libres de enfermedad. Calcitonina normal
<b>Estadio II</b>	Calcitonina elevada. No otra evidencia de enfermedad
<b>Estadio III</b>	Recidiva local
<b>Estadio IV</b>	Metástasis a distancia
<b>Estadio V</b>	Fallecimiento

**TABLA 3**  
**Características clínicas en el momento del diagnóstico de la población objeto de estudio**

	Total	Esporádico	Familiar	MEN IIa	MEN IIb
Bocio nodular	25 (96,1%)	16 (100%)	5 (83,3%)	2 (100%)	2 (100%)
Tamaño nódulo					
< 3 cm	3 (12%)	2 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
3-5 cm	15 (60%)	9 (56,2%)	5 (100%)	1 (50%)	1 (50%)
> 5 cm	7 (28%)	5 (31,2%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
Diarrea	6 (23,0%)	5 (31,2%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Flush	4 (15,4%)	1 (6,3%)	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)

Resultados expresados en números absolutos para cada uno de los grupos y en porcentajes (entre paréntesis) respecto al total de enfermos de cada tipo de CMT.

**Resultados**

*Datos demográficos y clínicos*

Los hallazgos detectados en el grupo considerado globalmente y según el tipo de CMT se presentan en las tablas 1 y 3. Puede comprobarse cómo en todos los casos, salvo en uno, la sintomatología cervical consistió en nódulo tiroideo, acompañado o no de diarrea y flush. En el caso restante el diagnóstico se obtuvo durante el estudio familiar de los parientes de un individuo afecto de CMT.

El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue de 5,8  $\pm$  5,9 años; no hubo diferencias entre los diversos tipos.

En todos los casos la función tiroidea fue normal. Se practicó ecografía cervical en trece enfermos; el CMT se presentó como nódulo sólido en ocho casos (61,5%), como nódulo mixto en tres (23,1%), como nódulo quístico en uno (7,7%) y como aumento difuso en otro (7,7%). Salvo en este último caso, cuyo patrón gammagráfico fue normal, la gammagrafía tiroidea, realizada en un total de 21 enfermos, mostró la existencia de uno o varios nódulos fríos tiroideos: uninodular, 11 casos (52,4%); multinodular, nueve casos (42,8%). Los resultados de la PAAF tiroidea se resumen en la tabla 4.

*Anatomía patológica*

Se analizó la presencia de unicentricidad o multicentricidad (homolateral o contralateral), hiperplasia de células C concomitante (figs. 1 y 2) y afectación tumoral de las adenopatías cervicales en la pieza quirúrgica.

**TABLA 4**  
**Diagnósticos citológicos obtenidos por punción-aspiración con aguja fina en la población objeto de estudio**

Diagnóstico	Número casos	Porcentaje
Ca. medular	13	72,2
Ca. anaplásico	2	11,1
Tumor folicular	1	5,55
Tumor de células de Hürtle	1	5,55
Ca. papilar con áreas de anaplasia	1	5,55

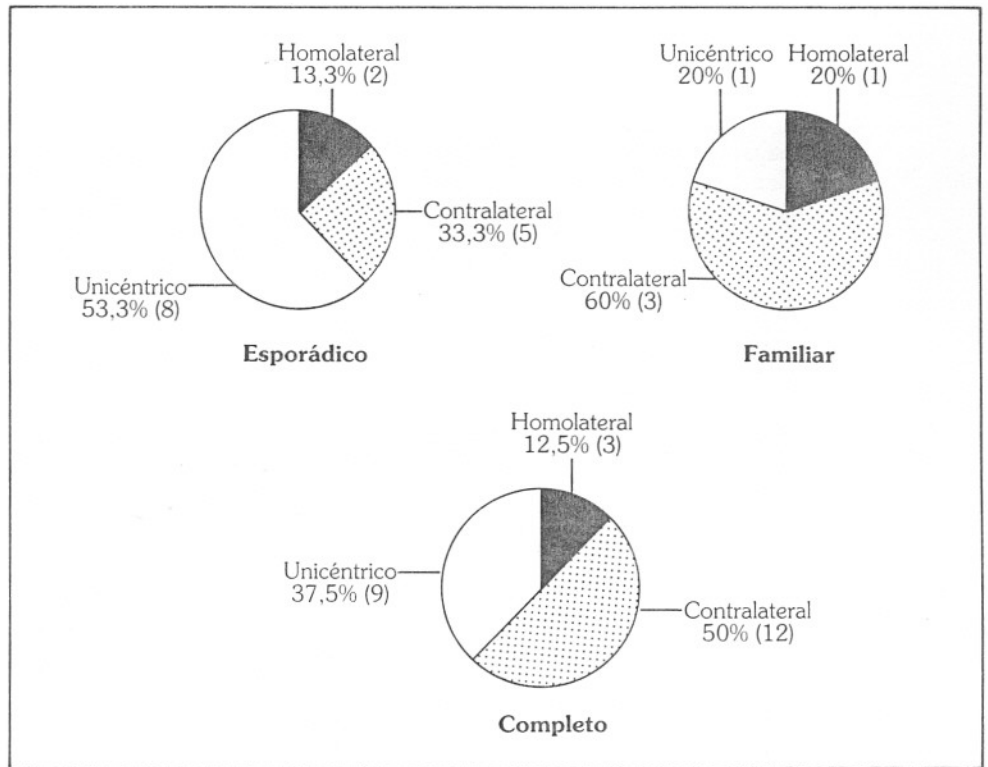


Fig. 1. Estudio anatomopatológico de 24 casos de carcinoma medular de tiroides. Análisis de la presencia de tumor multicéntrico, homolateral o contralateral, en los grupos completo, CMT esporádico y CMT familiar (incluyéndose en estos últimos familiar aislado y síndromes MEN II).

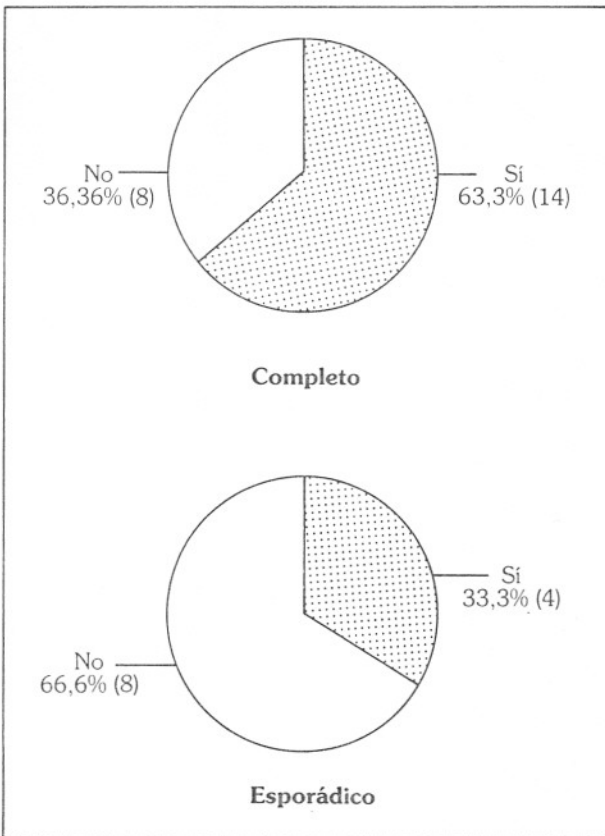


Fig. 2. Estudio anatomopatológico de 22 casos de carcinoma medular de tiroides. Análisis de la presencia de hiperplasia de células C en los grupos CMT completo y CMT esporádico.

En los casos familiares se observó multicentricidad en el 80% (60% contralateral y 20% homolateral); por el contrario, en los esporádicos fue del 46% (33% contralateral y 13% homolateral). Se detectó hiperplasia de células C en todos los casos de CMT familiar y en el 33% de los CMT esporádicos.

*Estadio tumoral*

En función de los datos histopatológicos y de las exploraciones tendentes a delimitar la extensión tumoral, los carcinomas medulares fueron clasificados en los estadios presentados en la tabla 5. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables analizadas [edad, sexo, tiempo de evolución, clínica (tamaño del nódulo tiroideo, manifestaciones paraneoplásicas), tipo de CMT y anatomía patológica] y el estadio de la enfermedad.

TABLA 5  
Estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Relación con el tipo de CMT

Estadio	Total	Esporádico	Familiar	MEN Ila	MEN Iib
I	12 (46,2%)	9 (56,3%)	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
II	1 (3,8%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)
III	10 (38,5%)	5 (31,3%)	1 (16,7%)	2 (100%)	2 (100%)
IV	3 (11,5%)	2 (12,5%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)

Resultados expresados en números absolutos para cada uno de los grupos y en porcentajes (entre paréntesis) respecto al total de enfermos de cada tipo de CMT.

Aunque no existieron diferencias significativas, se observó que los varones fueron diagnosticados en estadios más precoces de la enfermedad. Así, de los seis varones con CMT, cuatro se hallaban en estadio I, uno en estadio II y otro en estadio III. Por el contrario, se observó mayor número de mujeres en estadios avanzados (ocho en I, nueve en III y tres en IV).

**Evolución**

Con el fin de comparar la evolución seguida por los enfermos en función de las variables edad, sexo, clínica de la enfermedad, tipo de CMT, características anatomopatológicas y estadio de la enfermedad, se realizó un estudio de supervivencia aplicando el método de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel-Hanszel. Con ello se halló la probabilidad de que un enfermo se hallara libre de metástasis en los distintos intervalos, según las variables consideradas en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Los varones presentaron una probabilidad de encontrarse libres de metástasis a los tres y cinco años significativamente inferior a la de las mujeres ( $p = 0,01$  y  $p = 0,0476$ , respectivamente). Dicha probabilidad fue similar para ambos sexos a los diez años del diagnóstico ( $p = 0,66$ ).

Sólo se detectaron diferencias estadísticamente significativas a los diez años entre las curvas seguidas por los enfermos clasificados en función del estadio de la enfermedad en que se encontraban en el momento del diagnóstico. Comparando las curvas de los dos grupos (I-II) y III, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0005$  a los tres años,  $p = 0,0004$  a los cinco años y  $p = 0,008$  a los diez años de seguimiento) (fig. 3). En aquellos casos seguidos durante un período más prolongado, se pudo

comprobar que la probabilidad de que un enfermo diagnosticado en estadio I o II se hallara libre de metástasis a los 15, 16 y 17 años fue de 1, 0,66 y 0,33, respectivamente. Por el contrario, aquellos que en el momento del diagnóstico se hallaban en estadio III presentaban una probabilidad de hallarse libres de enfermedad metastásica a los tres y cinco años de 0,44 y 0, respectivamente.

**Discusión**

El presente trabajo ha analizado los resultados clínicos y los factores pronósticos de una serie de 26 casos de CMT. La distribución de los enfermos afectados de CMT en función del tipo mostró una mayor prevalencia de casos esporádicos (61,53%), encontrándose en los límites aportados por otros autores<sup>4,26-29</sup>. Sin embargo, el porcentaje de cada una de las formas clínicas presenta en la literatura revisada una notable variabilidad, mientras que el CMT esporádico representa el 30% al 89% de todos los CMT, el de CMT familiar no asociado es mínimo si no se realiza estudio familiar<sup>28,29</sup>, aumentando considerablemente en las series con *screening* familiar sistemático<sup>27</sup>. Las neoplasias endocrinas múltiples son menos frecuentes, y dentro de ellas, la variedad IIa es más prevalente que la IIb<sup>4,26</sup>.

La clínica del CMT consistió en la presencia de nódulo tiroideo con o sin metástasis ganglionares o a distancia. La diarrea y el flush proporcionaron datos más específicos orientativos de CMT. Hubo diarrea en un 23,1% y flush en el 15,4% de los pacientes. La diarrea ha sido comunicada en un 30% de los CMT considerados globalmente y en un 50% de aquellos con enfermedad diseminada<sup>30</sup>. Por el contrario, el flush no ha sido un dato sistemáticamente analizado en las diversas series, pero se describe una incidencia menor de este síntoma en relación a la diarrea<sup>30</sup>. No hemos encontrado una correlación franca con la existencia o no de enfermedad diseminada y la presencia de los síndromes paraneoplásicos descritos.

La evaluación citológica por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) constituye actualmente una exploración indispensable en el estudio de la patología nodular tiroidea y aporta una información directa de la naturaleza del proceso. En nuestro estudio el diagnóstico citológico de carcinoma medular se confirmó en un 72,22%, pero en el resto el diagnóstico citológico fue, en cualquier caso, de malignidad, orientando el proceso terapéutico hacia la cirugía. El diagnóstico definitivo se realizó mediante estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Destacamos la presencia de hiperplasia de células C en todos los casos de CMT familiar. En los esporádicos fue observada en el 33,3%. Se considera que la hiperplasia de células C encontrada en el CMT podría servir como marcador histopatológico de la variedad familiar de la enfermedad<sup>11</sup>. La mayoría de los autores aconsejan, en el caso del CMT esporádico con hiperplasia de células C, hacer un seguimiento más estrecho de sus familiares. Es posible que algunos de estos casos fueran CMT familiar y las condiciones del se-

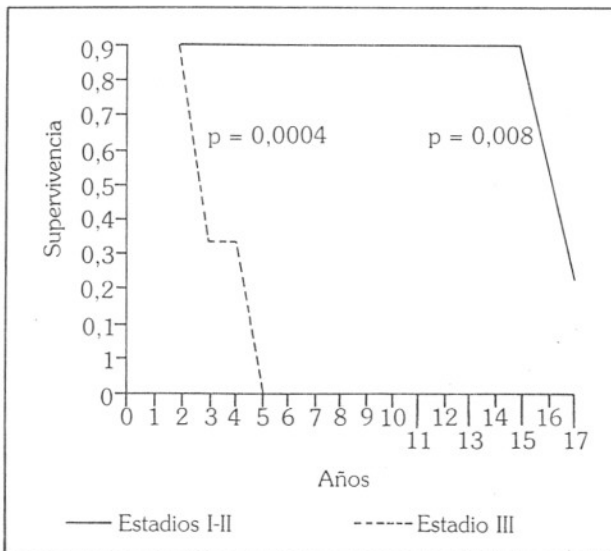


Fig. 3. Estudio comparativo mediante curva de supervivencia de los enfermos diagnosticados en estadios I-II y III. Se calcula la probabilidad de hallarse libre de enfermedad metastásica, detectándose diferencias significativas en los dos grupos, tanto a los cinco ( $p = 0,0004$ ) como a los diez años ( $p = 0,008$ ).

guimiento no permitieran la detección de la enfermedad en otros miembros de la familia. Por otro lado, Rosai et al<sup>22</sup> destacan que en muchas ocasiones puede ser muy difícil distinguir metástasis intratiroides de hiperplasia de células C o carcinomas precoces, y en este sentido pudieran ser valorados algunos de los casos de nuestra serie que fueron considerados como esporádicos.

Se considera de interés el hallazgo de multicentricidad contralateral en todos los casos, excepto en uno de CMT familiar. Por el contrario, sólo se observa en un 31,6% de los casos esporádicos. Estos resultados son similares a los descritos por Block et al<sup>31</sup>, pero superiores a la incidencia comunicada por otros autores<sup>32</sup>. Es posible que algunos de estos pacientes sean casos familiares; sin embargo, se debe tener en cuenta que la presencia de bilateralidad en CMT esporádicos quizá pueda representar la extensión intratiroidea de la enfermedad más que una multicentricidad original de los tumores<sup>4</sup>.

Uno de los objetivos principales del presente estudio ha sido el intento de establecer criterios pronósticos en los enfermos con CMT. Entre los factores analizados como posibles índices pronósticos, se estudió la evolución en relación al tipo de CMT, la presencia de manifestaciones generales, edad al diagnóstico, sexo, tratamiento realizado y características anatomopatológicas<sup>4,10,11,14</sup>. A excepción del sexo, en nuestro estudio dichos factores no tuvieron influencia pronóstica. Es posible que el número limitado de enfermos del estudio haya influido en ello.

Aunque no se alcanzaran diferencias estadísticas, la edad en el momento del diagnóstico de los pacientes fallecidos en los distintos periodos analizados fue mayor que la de los supervivientes, hallazgo similar al detectado por otros investigadores<sup>4,32,33</sup>. En relación con el sexo, destacamos la mejor evolución de varones con respecto a mujeres, en este caso estadísticamente significativa a los tres y cinco años. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los varones fueron diagnosticados en fases más precoces de la enfermedad, indicando que el estadio tumoral en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico más importante que el sexo. Por el contrario, en la literatura se describe un pronóstico mejor en mujeres. La causa de esta diferencia en el pronóstico entre sexos no está clara, observándose tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas; se excluyeron las hormonas sexuales como factores contribuyentes<sup>4</sup>. El tipo de CMT no influyó en nuestro estudio en el pronóstico. En la literatura se describe un mejor pronóstico en los pacientes con MEN IIa que en aquellos con enfermedad esporádica; la forma más agresiva de tumor es la asociada con el síndrome MEN IIb<sup>10,15</sup>.

Como en otros tipos de neoplasias, el estadio tumoral en el momento del diagnóstico se ha considerado uno de los factores claves que influyen en la supervivencia. Dado que sólo existía un paciente en estadio II, agrupamos a los enfermos de estadios I y II basándonos en las observaciones de algunos autores que no encuentran diferencias en la supervivencia de los dos grupos<sup>4</sup>. En el estudio comparativo realizado entre

estadios I-II por un lado, y III por otro, se observó una clara diferencia entre ellos, de tal forma que la probabilidad de que un enfermo diagnosticado en estadio I o II se hallara libre de enfermedad metastásica fue de 1, 0,66 y 0,33 a los 15, 16 y 17 años, respectivamente. Por el contrario, aquellos que en el momento del diagnóstico se hallaban en estadio III presentaban una probabilidad de hallarse libres de metástasis a los 5 años del diagnóstico y tratamiento de 0. Saad et al<sup>4</sup>, en un estudio realizado en 161 pacientes, analizando el estadio tumoral como factor pronóstico, concluyen que los pacientes en estadios III y IV en el momento del diagnóstico tenían una probabilidad 7,31 veces mayor de fallecimiento por CMT que aquellos diagnosticados en estadios I y II. En este estudio no se detectaron diferencias significativas entre la supervivencia de pacientes con estadios I y II, así como tampoco entre los estadios III y IV. Estos datos concuerdan con los descritos por otros autores<sup>11,15,34,35</sup>.

En definitiva, el CMT es una enfermedad que puede manifestarse de forma esporádica, familiar no asociada o en el seno del síndrome MEN. Su presentación como nódulo tiroideo y el empleo de la PAAF han permitido su detección en un número creciente de individuos. Independientemente de otras consideraciones, por la influencia manifiesta del estadio tumoral en el pronóstico de la enfermedad, es deseable el acceso temprano a la consulta médica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, así como detección precoz en casos familiares, mediante prueba de *screening* y estudios genéticos de mutaciones en el protooncogén RET<sup>7-9</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 19:114-118.
- Pearse AG, Carvalheira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature* 1967; 214:929-930.
- McHenry CR, Oppenheim DS, Murphy T, Broughan T, Vogt D, Goldfarb WB. Familial nonmultiple endocrine neoplasia medullary thyroid carcinoma: an evolving clinical entity. *Surgery* 1992; 112:728-732.
- Saad MF, Ordóñez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognosis factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:319-342.
- Grauer A, Blind E. Tumor markers for the medullary thyroid carcinoma. *Recent Results in cancer Research* 1992; 125:55-89.
- Saad MF, Firtsche HA, Samaan NA. Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:889-894.
- Thaffer RV. The molecular genetics of the multiple endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:1-14.
- Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363:458-460.
- Lips CJM, Landsvater RM, Höppener JWM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Eng J Med* 1994; 331:828-835.
- Corney JA, Sizemore GW, Hayles AB. C-cell disease of the thyroid gland in multiple endocrine neoplasia, type 2B. *Cancer* 1979; 44:2.173-2.183.
- Gharib H, McConahey VW, Tiesis RD, Bergstralh EJ, Goellner JR, Grant CS, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:934-940.
- Hay ID, Ryan JJ, Grants CS, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, Goellner JR. Prognostic significance of nondiploid DNA determined by flow cytometry in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1990; 108(6):972-980.
- Pyke CM, Hay ID, Goellner JR, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, Grant CS. Prognostic significance of calcitonin immunoreactivity, amyloid staining, and flow cytometric DNA measurements in medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1991; 110:964-971.

14. Grauer A, Raue F, Gagel RF. Changing concepts in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:613-635.
15. Lairmore TC, Wells SA Jr. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. *Semin Surg Oncol* 1991; 7:92-99.
16. Ashcraft MH, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules I: history and physical examination, blood test, X-ray test and ultrasonography. *Head Neck Surg* 1981; 3:216-230.
17. Griffin JE. Southwestern Internal Medicine Conference: management of thyroid nodules. *Am J Med Sci* 1988; 296:336-347.
18. Rosai J. Thyroid gland. En: Stamatidis G (ed). *Ackerman's Surgical Pathology* (7.ª ed). St Louis: CV Mosby, 1989; 1:391-447.
19. García Poley A, Vázquez JM, Collantes J, Escobar L, Gavilán I, García Curiel A. Características anatomoclínicas y diagnósticas del carcinoma tiroideo. Estudio de 126 casos. *Revista Clínica Española* 1994; 194:3-18.
20. Nguyen TD, Chassard JL, Lagarde P, Cutuli B, Le-Fur R, Reme-Saumont M, et al. Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes-The Radiotherapy Cooperative Group. *Radiother Oncol* 1992; 23:1-5.
21. Saad MF, Guido JJ, Samaan NA. Radioactive iodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:124-129.
22. Rosai J, Carcangin ML, Delellis RA. Medullary carcinoma. En: *Tumors of the thyroid gland, third series*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1992; 207-258.
23. Hennessey JF, Wells SA, Ontjes DA, Cooper CW. A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:487-491.
24. De Groot LJ. Thyroid carcinoma. *Med Clin North Am* 1975; 1:233-1.238.
25. Carrasco JL. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid: Ed Ciencia 3, 1990.
26. Minopoli MN, Bodi C. Changing patterns of sex distribution in familial medullary carcinoma of the thyroid and associated pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18:645-648.
27. Block MA, Jackson CE, Grenawald KA, You IB, Tashjian AH Jr. Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1980; 115:142-148.
28. Ziegler R. Sporadic medullary thyroid carcinoma: clinical features and diagnosis. *Recent Results Cancer Res* 1992; 125:91-104.
29. Rossi RL, Cady B, Meissner WA, Wool MS, Sedgwick J, Werber J. Non-familial medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1980; 139:554-560.
30. Williams ED. Medullary carcinoma of the thyroid. En: de Groot LJ. *Endocrinology*. Filadelfia: Saunders Co., 1989; 1:132-1.164.
31. Block MA, Horn RC Jr, Miller JM, Barret JL, Brush BE. Familial medullary carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1967; 166:403-409.
32. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975; 35:695-704.
33. Sizemore GW, Carney JA, Heath H. Epidemiology of medullary carcinoma of the thyroid gland: a 5 year experience (1971-1976). *Surg Clin North Am* 1977; 57:633-645.
34. Torre N, Pérez A, García A. Carcinoma medular de tiroides: formas de presentación, diagnóstico precoz y conducta a seguir. *Endocrinología* 1988; 35:152-161.
35. Rougier P, Parmentier C, Laplanche A, Lefevre H, Travagli Caillou P, et al. Medullary thyroid carcinoma. Prognostic factors and treatment. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1983; 9:161-169.