

PROTOCOLO CLÍNICO
CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO 2020

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

LISTA DE ABREVIATURAS

ATA	American Thyroid Association
CMT	Carcinoma Medular de Tiroides
ITK (ITQ)	Inhibidores de la Tirosina Quinasa (Kinase en inglés)
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
RET	Rearranged during Transfection.

CONTENIDO

RESPONSABLES TÉCNICOS MINISTERIO DE SALUD	5
COORDINADOR METODOLÓGICO Y EDITOR	5
COORDINADOR CLÍNICO	5
AUTORES	5
1. INTRODUCCIÓN	7
2. OBJETIVO	7
3. PÚBLICO OBJETIVO	8
4. ALCANCE	8
5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	8
6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES	8
7. PRESENTACIÓN CLÍNICA	8
8. SOSPECHA Y TAMIZAJE	9
9. DIAGNÓSTICO	9
9.1. Diagnóstico preoperatorio, durante estudio de nódulo tiroideo	9
9.2. Estudio en familiares portadores de mutación del gen RET	9
9.3. Diagnóstico post-operatorio	9
10. ETAPIFICACIÓN (pre-operatoria)	10
10.1. Descartar la presencia de FEO y/o HPP preoperatoria	10
10.2. Evaluar la extensión de enfermedad	10
11. MANEJO DE LA ENFERMEDAD	11
11.1. Cirugía	11
11.2. Manejo post-quirúrgico	12
11.3. Seguimiento inicial	12
12. MANEJO Y SEGUIMIENTO POSTERIOR SEGÚN RESPUESTA INICIAL (AL PRIMER SEGUIMIENTO)	14
12.1. Pacientes con respuesta excelente	14
12.2. Pacientes con respuesta incompleta bioquímica	14
12.3. Pacientes con respuesta incompleta estructural (o enfermedad estructural).	15

12.3.1 Enfermedad estructural locorregional	16
A. Enfermedad de bajo volumen	16
B. Enfermedad de mayor volumen	16
12.3.2 Enfermedad estructural a distancia o metástasis a distancia	16
A. Enfermedad de bajo volumen y estable	16
B. Enfermedad de mayor volumen y/o en crecimiento	16
C. Pacientes con metástasis a distancia en crecimiento significativo y/o sintomático	16
13. RESUMEN DE DROGAS	18
14. RADIOTERAPIA	18
15. ESTUDIO GENÉTICO	19
REFERENCIAS	20
ANEXOS	23

RESPONSABLES TÉCNICOS MINISTERIO DE SALUD

Sylvia Santander

Médico Cirujano. Mg. en Psicología de la Adolescencia. Ph.D. en Cs. de la Educación
Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Sergio Becerra

Médico Cirujano, Oncólogo Radioterapeuta, Mg. en Administración en Salud
Jefe del Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR METODOLÓGICO Y EDITOR

Juvenal Ríos

Médico Cirujano, Mg. Cs. Biológicas, Ph.D. en Biología Celular y Molecular
Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR CLÍNICO

Hernán Tala

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología, Fellow en Cáncer de Tiroides
Jefe centro de Tiroides Clínica Alemana
Clínica Alemana de Santiago / Universidad del Desarrollo
Presidente Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

AUTORES

Nelson Wohlk

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Hospital del Salvador. Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Adelqui Sanhueza

Médico Cirujano, Esp. en Med. Interna y Residente del Programa de Endocrinología
Hospital Salvador
Facultad Medicina, Universidad de Chile

Hernán Tala

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología, Fellow en Cáncer de Tiroides
Jefe centro de Tiroides Clínica Alemana
Clínica Alemana de Santiago / Universidad del Desarrollo
Presidente Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

José Miguel Domínguez

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, P. Universidad Católica de Chile
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

René Díaz Torres

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Clínica Universidad de los Andes, Instituto Fundación Arturo Lopez Perez
Grupo de Estudios de Tiroides, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Marcelo Veloso

Médico Cirujano, Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello
Instituto Nacional del Cáncer
Presidente Sociedad Chilena de Cirugía de Cabeza y Cuello y Plástica Maxilofacial

Luis Matamala

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Oncología Médica
Instituto Nacional del Cáncer
Instituto Fundación Arturo Lopez Perez

Luis Villanueva

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Oncología Médica, M.Sc. in Cancer Biology
Fundacion Arturo Lopez Perez
Presidente Sociedad Chilena de Oncología

Raúl Rivera

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica
Clínica IRAM - Instituto de Radiomedicina de Chile
Sociedad Chilena de Radioterapia Oncológica

Pedro Pineda

Médico Cirujano, Especialista en Med. Interna y Endocrinología
Jefe de la Sección de Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico U. de Chile, Clínica Santa María
Presidente Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrinológica más frecuente. Cerca de 95% de los casos corresponde a cáncer diferenciado de tiroides (CDT) (Papilar 92% y Folicular 5%) originado en las células foliculares de la tiroides, 2-3% a cáncer medular de tiroides (CMT) y el 2% restante a tumores anaplásicos, linfoma o metástasis de otros cánceres. En Chile, la incidencia de cáncer de tiroides es de 7,86 casos nuevos por 100.000 habitantes/año, siendo su prevalencia levemente mayor en mujeres que hombres (11.7/100.00 en mujeres) [1].

El Cáncer Medular del Tiroides (CMT) es una entidad poco común y constituye un gran desafío para el médico en su manejo.

En la mayoría de los casos el CMT es esporádico, no asociándose a otras patologías, sin embargo en el 20-25% de los casos el CMT es hereditario, en el contexto de la entidad denominada Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (NEM 2). Esta condición se transmite en forma autosómica dominante, afecta a 1 de 30.000 individuos y es debida a mutaciones de línea germinal del proto-oncogen RET. La NEM 2, consta a su vez de dos entidades principales; la NEM 2A y NEM 2B.

En la NEM 2A (forma clásica), virtualmente todos los individuos desarrollan CMT (generalmente multifocal, bilateral), 50% de ellos están en riesgo de desarrollar feocromocitoma (FEO), y 10-30% Hiperparatiroidismo primario (HPP).

Otras formas menos frecuentes de NEM2A son el Cáncer Medular Familiar, que requiere la ausencia de FEO e HPP en 2 o más generaciones dentro de una misma familia, el CMT asociado a la Enfermedad de Hirschsprung (EH) que se caracteriza por la ausencia de ganglios autonómicos en el intestino inferior, resultando en la dilatación colónica, constipación severa y obstrucción intestinal, y el CMT asociado a amiloidosis cutánea liquenificada, que es una lesión pruriginosa liquenificada que se ubica en el dorso. Cada una de estas variantes se han asociado a mutaciones específicas del RET

Las NEM 2B tienen un espectro similar a NEM 2A, presentando un riesgo de 50% de presentar FEO, pero difieren en el comienzo más temprano del CMT, la ausencia de HPP y el desarrollo de neuromas mucosos de labios y lengua, ganglioneuromatosis del tracto gastrointestinal y hábito marfanoides. Otras manifestaciones clínicas precoces incluyen la constipación y la hipolacrimia. [2-4].

2. OBJETIVO

Protocolizar el manejo del CMT, para aplicarlo en el sistema público y privado de Chile, según la mejor evidencia científica disponible y en pos de mejorar los resultados oncológicos de esta patología minimizando los efectos secundarios asociados a la terapia.

3. PÚBLICO OBJETIVO

Para todo el equipo de salud que forma parte del manejo multidisciplinario de pacientes con Cáncer Medular de Tiroides y en los centro públicos y privados con la capacidad de tratarlo.

4. ALCANCE

El presente es el protocolo de manejo de CMT, tomando en consideración desde su etiopatogenia hasta el tratamiento y seguimiento de la enfermedad. En otro documento se detallará el protocolo de manejo del CDT.

5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Nelson Wohlk: Invitado Congreso ETA 2018 Newcastle, Inglaterra 7-9 Septiembre 2018 (Merck Serono). Invitación aprobada por Jefe Medicina Hospital del Salvador. Advisory Board sobre Levotiroxina con pagos de honorarios, 29 de Septiembre. Hotel Park Plaza. (Merck Serono). Invitado Congreso Chileno Endocrinología y Diabetes, Coquimbo 7-9 Noviembre 2018. Laboratorio Bago

Resto de los autores declara no tener conflicto de interés.

6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES

Se revisaron las *Guías Clínicas ATA 2015*, Libro de Endocrinología Brasileño Capítulo Cáncer Medular de Tiroides. *Cirurgia da Tireoide e da Paratireoide 2013*. Libro de Endocrinología Eugenio Arteaga, René Baudran, José Miguel Domínguez, Capítulo Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo 1 y 2 2018. Base de datos PUBMED y UPTODATE.

7. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El Cáncer Medular de Tiroides es habitualmente asintomático y comúnmente se presenta como un nódulo tiroideo detectado de manera incidental, ya sea al examen físico o en distintos métodos radiológicos solicitados por otro motivo. En hasta un 50% de los casos puede detectarse por la presencia de adenopatías metastásicas cervicales, y mucho menos frecuentemente (15%) por compromiso de órganos vecinos (esófago, tráquea) y excepcionalmente por metástasis a distancia (5%). Cuando presentan metástasis a distancia, la ubicación de ellas puede ser hígado (61%), huesos (45%) y pulmón (35%) [5]. Ocasionalmente se presenta por síntomas asociados a hipersecreción hormonal, como diarrea, flushing¹, síndrome Cushing ectópico, entre otros. También se puede encontrar como hallazgo en el postoperatorio, por nódulo operado por otro motivo, o por la presentación clínica derivada de síntomas o hallazgos en el contexto de otros tumores que forman parte de las Neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 [3,6].

¹ Sensación de calor de inicio brusco, que sube desde el tronco hasta la cabeza

8. SOSPECHA Y TAMIZAJE

- Se debe realizar estudio genético del proto-oncogen RET en todo paciente con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides. El estudio genético se debe realizar en un laboratorio certificado mediante secuenciación automática de Sanger, en ambas direcciones del ADN al menos de los exones 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16 y sus regiones intrónicas colindantes, con confirmación mediante contramuestra.
- Se debe estudiar la presencia de mutación del proto-oncogen RET en todo familiar de primer grado de paciente con mutación detectada. Se debe buscar la presencia de la mutación específica detectada en el caso índice.
- NO se debe realizar estudio ecográfico en familiares de pacientes con CMT en los siguientes casos:
 - El caso índice tiene estudio genético negativo (caso esporádico).
 - Sujeto con estudio genético negativo, siendo familiar de primer grado de paciente con mutación positiva [3].

9. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CMT puede realizarse en relación a 3 situaciones clínicas diferentes:

- Diagnóstico preoperatorio, durante estudio de nódulo tiroideo.
- Estudio en familiares portadores de mutación RET.
- Diagnóstico post-operatorio.

9.1. Diagnóstico preoperatorio, durante estudio de nódulo tiroideo

En pacientes con nódulo ecográficamente sospechoso se debe realizar PAAF (Punción aspirativa con aguja fina). La sospecha de Carcinoma Medular de tiroides comienza ya con el resultado de la PAAF. En muchas ocasiones, el resultado de la PAAF es sugerente de CMT. Sin embargo, en otras ocasiones la PAAF puede informar Neoplasia Folicular (Bethesda IV) y el diagnóstico de CMT se realiza al complementar el estudio, ya sea con inmunohistoquímica para calcitonina (CTN) de la muestra obtenida por la PAAF, o bien, con medición en plasma de CTN (aumenta sospecha de carcinoma medular de tiroides cuando CTN está sobre el rango de normalidad, y categóricamente > 100 pg/mL).

9.2. Estudio en familiares portadores de mutación del gen RET

En ocasiones el diagnóstico se realiza en portadores de mutación del gen RET sometidos a tiroidectomía profiláctica.

9.3. Diagnóstico post-operatorio

En un porcentaje de los pacientes, el diagnóstico se establece luego de la cirugía, después de haber sido operado por nódulo en el cual la PAAF no hizo el diagnóstico de CMT [3].

10. ETAPIFICACIÓN (PRE-OPERATORIA)

En todo paciente con diagnóstico de CMT se debe realizar el siguiente estudio preoperatorio:

10.1. Descartar la presencia de FEO y/o HPP preoperatoria

- Debe descartarse la presencia de FEO y/o HPP durante la etapificación pre-operatoria en todo paciente con sospecha de CMT. Idealmente esta evaluación debe iniciarse con el estudio genético del oncogén RET, según técnica detallada anteriormente.
- Si el estudio descarta mutación RET, entonces no es necesario mayor estudio de FEO y/o HPP. Si por otro lado el estudio confirma mutación RET, se debe descartar la presencia de FEO mediante la medición de metanefrinas urinarias de 24 horas y evaluar la presencia de HPP mediante PTH, calcio y fósforo en sangre.
- En caso que no se pueda realizar estudio del proto-oncogen RET antes de la cirugía, se debe descartar siempre la presencia de FEO y HPP (según se detalla en el párrafo anterior).

10.2. Evaluar la extensión de enfermedad

Siempre se debe realizar ecografía de estadificación cervical ganglionar.

Siempre se debe medir CTN y antígeno carcinoembrionario (CEA) en sangre preoperatorio. La necesidad de mayores estudios dependerá de los niveles de CTN preoperatorio:

- Niveles de CTN < 500 pg/mL: sólo necesita ecografía cervical de estadificación
- Niveles de CTN ≥ 500 pg/mL: requiere imágenes complementarias para descartar metástasis a distancia. Específicamente:
 - TC de cuello y tórax con contraste
 - RM de hígado o bien TC de abdomen con contraste trifásico
 - RM de esqueleto axial
 - Cintigrama óseo[5,7]

En la figura 1 se resume el algoritmo del estudio preoperatorio en CMT (anexos).

11. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

Debe ser realizado idealmente en centro de alta complejidad, en un comité interdisciplinario conformado por:

- Cirujano de Cabeza y Cuello
- Citopatólogo/Patólogo
- Endocrinólogo
- Radiólogo
- Genetista Clínico
- Oncólogo Radioterapeuta
- Oncólogo Médico

11.1. Cirugía

La cirugía es el procedimiento de elección en el tratamiento del CMT esporádico o hereditario, así como también en los tumores asociados a NEM2A y 2B. La posibilidad de cura para el CMT dependerá del estadio clínico al momento del diagnóstico y la resección completa del tumor [8]. Lamentablemente, sólo un pequeño porcentaje de pacientes con CMT alcanzará la remisión a través del tratamiento quirúrgico inicial, sobre todo cuando el diagnóstico del CMT se realizó después de la cirugía. El paso siguiente es evaluar la presencia de enfermedad residual o recidiva lo antes posible e indicar el abordaje terapéutico apropiado. La recurrencia o persistencia de la enfermedad puede ser detectada por el aumento de los niveles de CTN que sugieran enfermedad estructural y estudio con imágenes que evidencien enfermedad persistente o recurrente. El cuadro clínico asociado es lo que mejor define la conducta en estos casos. Es de fundamental importancia la supervisión por un profesional con experiencia en el área[3].

Si el diagnóstico se hace antes de la cirugía el tratamiento quirúrgico es la tiroidectomía total más disección central. La extensión de la cirugía dependerá de la presencia de adenopatías y de los niveles de CTN:

- Si la CTN es >20 pg/mL se podría considerar disección compartimento laterocervical ipsilateral.
- Si la CTN es >200 pg/mL se podría considerar disección del compartimento laterocervical ipsilateral y contralateral.
- Si la CTN es >500 pg/mL la posibilidad de cura bioquímica después de la cirugía es generalmente baja y se deberá hacer imágenes para buscar metástasis a distancia [5,7].

Si bien existe una correlación entre niveles de CTN y riesgo de metástasis regionales y a distancia, es importante considerar que los tumores más grandes, sin metástasis y los tumores pequeños con metástasis regionales podrían teóricamente secretar la misma cantidad de CTN [3].

En la tabla 1 se resume las recomendaciones de extensión de cirugía según estadificación y nivel de CTN.

TABLA 1. CIRUGÍA EN PACIENTE CON DG. DE CMT POR ESTUDIO DE NÓDULO TIROIDEO DEPENDIENDO DE ECOGRAFÍA DE ESTADIFICACIÓN Y CTN

Tipo de Cirugía	¿Cuándo?
Tiroidectomía total	Siempre
Disección cervical central bilateral	Siempre
Disección laterocervical ipsilateral	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Siempre cuando existen ganglios en dicho compartimento en ecografía preoperatoria ▸ Se podría considerar cuando CTN es > 20 pg/mL ▸ Considerar cuando existe compromiso de compartimento central
Disección laterocervical ipsilateral y contralateral (bilateral)	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Siempre cuando existen ganglios en dicho compartimento en ecografía preoperatoria ▸ Se podría considerar cuando CTN es > 200 pg/mL, más aún cuando existen ganglios comprometidos en compartimento ipsilateral laterocervical

11.2. Manejo post-quirúrgico

- Suplementación con levotiroxina (dosis inicial 1.6–1.8 mcg/Kg/día). Se debe mantener TSH en rango normal para edad. NO se debe suprimir TSH [3].
- El radioyodo (Yodo radioactivo) NO se debe usar en el cáncer medular de tiroides, ya que no es de utilidad.
- Descartar NEM2: Se debe realizar estudio de proto-oncogen RET en **TODO** paciente con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides [3].

11.3. Seguimiento inicial

Todo paciente operado por CMT y en ausencia de metástasis a distancia antes de la cirugía debe seguirse 3–6 meses luego de la cirugía con:

- Calcitonina (CTN) sérica (siempre en el mismo laboratorio)
La CTN sérica basal es el marcador más sensible y específico para el diagnóstico de CMT persistente [9]. Existe una correlación entre CTN plasmática basal y tamaño del tumor, estadio tumoral y la curación bioquímica [8],[10].
- Antígeno carcinoembrionario (CEA)
El CEA puede ayudar en la identificación de falsos positivos o falsos negativos; puede estar elevado en todos los pacientes, con mayor frecuencia aumenta ante la presencia de metástasis a distancia, considerándose entonces un indicador de mal pronóstico.
- Ecografía cervical
La ecografía cervical debe realizarse por un profesional con experiencia en cáncer de tiroides.

Las acciones y seguimientos posteriores dependerán de los niveles de CTN, CEA y hallazgos ecográficos. Considerando que existe una muy buena correlación entre los niveles de CTN, CEA y volumen tumoral, estudios imagenológicos para evaluar la presencia de metástasis a distancia se realizarán dependiendo de los niveles de CTN en el postoperatorio (al menos 3 meses después de la cirugía):

- En pacientes con CTN < 150 pg/mL es excepcional la presencia de metástasis a distancia, por lo cual solo deben seguirse con ecografía cervical.
- A niveles de CTN > 150 pg/mL existe un riesgo creciente de metástasis a distancia, y justifica estudio mayor, que debe incluir:
 - TC de cuello y tórax con contraste
 - TC de abdomen trifásico o RM de hígado
 - RM de esqueleto axial asociado a cintigrama óseo [3]

Como se muestra en la figura 2 (anexos), en la primera evaluación se debe clasificar la respuesta del paciente al tratamiento quirúrgico según los hallazgos en marcadores tumorales y ecografía. Según ello se planificará el seguimiento y acciones a tomar a largo plazo [11,12]

TABLA 2. DEFINICIÓN DE RESPUESTA A LA TERAPIA EN CMT

	Marcadores Tumorales	Imágenes
Respuesta excelente	CTN Indetectable Y CEA normal	(-)
Respuesta incompleta bioquímica	CTN Detectable y/o CEA elevado	(-)
Respuesta incompleta estructural	En general elevados	(+)

12. MANEJO Y SEGUIMIENTO POSTERIOR SEGÚN RESPUESTA INICIAL (AL PRIMER SEGUIMIENTO)

12.1. Pacientes con respuesta excelente

En paciente que logran niveles indetectables de CTN, niveles normales de CEA y ecografía cervical sin hallazgos sospechosos, la probabilidad futura a 5-7 años de recidiva estructural es 1-4 % y de recidiva bioquímica de 11-15% [13].

El promedio de recidiva de CMT se produce a los 3 años (rango 0,7 a 7,5). Por lo tanto, pacientes con niveles indetectables de CTN en el periodo postoperatorio deben continuar con mediciones regulares de CTN sérica por un plazo aún no definido debido al riesgo de recurrencia [14].

Seguimiento posterior (Figura 2):

- Examen físico, CTN y CEA cada 6 meses por 2 años, luego anual.
- Ecografía del cuello de 3 a 12 meses después de la cirugía (según la extensión de la afectación de los ganglios linfáticos antes de la cirugía) para establecer una línea de base.
- No se requieren imágenes adicionales a menos que los valores de CTN o CEA aumenten durante el seguimiento[3].

En casos excepcionales, existe recurrencia o persistencia de enfermedad con niveles de CTN indetectable. En esos casos, aparentemente, las células tumorales retienen la capacidad de producir CTN como lo demuestra la inmunohistoquímica positiva, pero no para secretar CTN [15]. Es por este motivo que al menos en una oportunidad se debe realizar ecografía cervical, aún con niveles indetectables de CTN. En caso de hallazgo sospechoso, en estas situaciones, la punción aspirativa con aguja fina, además de la medición de CTN en el lavado de la aguja, pueden ser útiles en el diagnóstico de lesiones sospechosas [16].

12.2. Pacientes con respuesta incompleta bioquímica

En pacientes con CMT con concentraciones elevadas de CTN e imágenes sin evidencia de enfermedad metastásica, las mediciones de CEA y CTN deberán ser realizadas cada 6 meses en el mismo laboratorio para determinar el CTNdt y CEAdt (<http://www.thyroid.org/professionals/calculators/CDTC.php>)

Estudios recientes han demostrado que el tiempo de duplicación o doblaje del valor de CTN (CTNdt) y el tiempo de doblaje del CEA (CEAdt) son predictores independientes de recurrencia y sobrevida; el seguimiento de los pacientes en un período de hasta 30 años, mostró que la sobrevida de los pacientes a 10 años fue del 8%, 37% y 100% cuando el CTNdt era menor a seis meses, 6 meses a 2 años y mayor a 2 años, respectivamente [17].

La frecuencia de los controles, así como la periodicidad con la cual se deben repetir las imágenes dependerá de los niveles de CTN y del tiempo de doblaje de la CTN y del CEA.

- **CTN elevada pero <150 pg/ml:** Se asocia a riesgo de enfermedad locorregional en el cuello, pero muy baja probabilidad de metástasis a distancia. Tiene indicación de ecografía cervical. Si las imágenes son negativas y los valores de CTN sérica medidos cada tres a seis meses permanecen estables, la ecografía del cuello generalmente se realiza cada 6 a 12 meses durante dos a tres años, y luego con menos frecuencia durante el seguimiento a largo plazo. Se deben

considerar imágenes adicionales en pacientes con valores crecientes de calcitonina y CEA; el tipo y la frecuencia de las pruebas se basan tanto en la magnitud como en la tasa de aumento de estos marcadores bioquímicos (Figura 2).

- **CTN ≥ 150 pg/ml:** Además de asociarse a la presencia de metástasis regionales, CTN ≥ 150 pg/ml aumenta el riesgo que el paciente pueda presentar metástasis a distancia. La evaluación en estos pacientes debe incluir la imágenes antes mencionadas [3,5]. Este grupo de pacientes serán sometidos a estrategias terapéuticas individualizadas, considerando por una parte la evolución más bien lenta de la enfermedad y por otra, el riesgo de morbilidad y toxicidad con las terapias disponibles. La frecuencia de los estudios de imagen repetidos dependerá de la magnitud de los niveles de CTN y CEA y del tiempo de doblaje. Como ejemplo, a los pacientes con valores estables de CTN sérica postoperatoria en el rango de 150 a 300 pg / ml se les suele realizar una ecografía anual del cuello durante varios años, reservando la repetición de otras imágenes (TC cuello y tórax, RM o TC trifásico de abdomen, y estudio óseo) para buscar metástasis a distancia solo en aquellos pacientes con CTN o CEA en ascenso. La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) se consideran solo cuando la CTN sérica es superior a 500 a 1000 pg/ml [5]. Se han estudiado trazadores de PET alternativos, tales como flúor-18-L-dihidroxifenilalanina (18F-DOPA) y galio-68 (68Ga) péptidos análogos de somatostatina radiomarcados (DOTATATE, DOTATOC y DOTANOC) y parece ser más sensible a la detección de enfermedades que la exploración con PET con FDG [6] (Figura 2).

12.3. Pacientes con respuesta incompleta estructural (o enfermedad estructural).

Las alternativas de manejo son:

- Vigilancia activa.
- Resección quirúrgica.
- Radioterapia.
- Otras técnicas localizadas (Ablación por radiofrecuencia, crioablación, embolización).
- Terapia sistémica.

La recomendación del manejo dependerá de distintos factores:

- Posibilidad de localización de la enfermedad.
- Volumen.
- Localización.
- La velocidad de progresión (utilizando criterios RECIST).
- Presencia de síntomas asociado a las masas tumorales.
- Síntomas asociados a hipersecreción [11,12].

12.3.1 Enfermedad estructural locorregional

A. Enfermedad de bajo volumen

En aquellas adenopatías de < 1 cm y estables, no está claro que una intervención inmediata sea beneficiosa y por lo tanto en general está indicada la observación médica.

B. Enfermedad de mayor volumen

Si se confirma una lesión metastásica locoregional > 1 cm la recomendación es la cirugía para realizar disección ganglionar de los compartimentos central (nivel VI) y laterales (IIA, III, IV y V) en el caso que no se haya hecho con anterioridad [3].

12.3.2 Enfermedad estructural a distancia o metástasis a distancia

Las metástasis del CMT ocurren más comúnmente en el hígado (61%), huesos (45%) y pulmón (35%) [5].

A. Enfermedad de bajo volumen y estable

- Mantener en vigilancia activa.
- Controles con CTN, CEA, examen físico e imágenes dependiendo del sitio de las metástasis.
- La frecuencia y tipo de imágenes dependerá de CTNdt, CEAdt y ubicación de las metástasis.

B. Enfermedad de mayor volumen y/o en crecimiento

- Manejo depende de ubicación, progresión, número y si existe o no lesión dominante
- En caso de lesiones aisladas o predominantes, se debe preferir terapia localizada cuando sea posible:
 - Resección quirúrgica.
 - Radioterapia.
 - Embolización.
 - Ablación con radiofrecuencia.
 - Si no es posible, o existen múltiples metástasis de gran volumen y en progresión, se recomienda terapia sistémica.

C. Pacientes con metástasis a distancia en crecimiento significativo y/o sintomático

En pacientes con enfermedad metastásica con múltiples lesiones en progresión, no candidatos a terapia local con cirugía o radioterapia, particularmente con síntomas asociados, debe evaluarse la posibilidad de terapia sistémica paliativa con inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ). También se puede plantear el uso de ITQ en pacientes con CMT localmente avanzado, irreseccable y en progresión significativa y/o sintomática.

La quimioterapia citotóxica tiene beneficio clínico limitado, con tasas de respuesta documentadas bajas (entre 15–20%) y de corta duración [18][19]. La combinación más efectiva es 5Fluoracilo más dacarbazina. La mayoría de los estudios incluyen una cantidad limitada de pacientes y no se ha demostrado un beneficio significativo de sobrevida con quimioterapia. Esta opción se podría considerar solamente en pacientes que no pueden tolerar o que fallan a múltiples ITQ y no puedan acceder a estudios clínicos ni a otro fármaco ITQ de segunda línea [19].

Evidencia basada en estudios preclínicos han demostrado que RET es un blanco terapéutico en CMT[20]. Otras vías de señalización que aparentemente contribuyen en crecimiento e invasión tumoral incluyen el receptor de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR y EGFR) [21]. En diversos estudios se ha observado que el uso de fármacos inhibidores de la tirosin kinasa (ITQ), que bloquean la acción de estas proteínas, logran un control significativo de la enfermedad y son herramientas útiles en el manejo de CMT avanzado.

Para la terapia inicial con ITQ, sugerimos como primera opción cabozantinib o vandetanib [22][18]. Se puede utilizar como segunda opción algunas de las drogas evaluadas en estudios de Fase II como sorafenib, sunitinib o lenvatinib (Tabla 3) [23][24][25] (para mayor información leer suplemento S.2.8). Todos los pacientes deben tener documentación de progresión por imágenes y con niveles de CTN y CEA antes de iniciar terapia sistémica. Durante el tratamiento con ITQ, se recomienda control mensual idealmente en conjunto con oncólogo médico con exámenes de laboratorio y exámenes complementarios para evaluación de toxicidad, con control de imágenes más CTN y CEA cada tres meses para evaluación de respuesta al tratamiento.

TABLA 3: FÁRMACOS ITQ UTILIZABLES EN PACIENTES CON CMT AVANZADO

Fármacos	Estudio que avalan su uso	Dosis inicial (ajuste posterior según tolerancia)	Duración de tratamiento
Fármacos aprobados como primera línea			
Cabozantinib	Fase III	140 mg/día	Hasta progresión o toxicidad limitante
Vandetanib	Fase III	300 mg/día	
Autorizado Uso "Off-Label"			
Lenvatinib	Fase II	24 mg/día	Hasta progresión o toxicidad limitante
Sorafenib	Fase II	400 mg c/12 horas	
Sunitinib	Fase II	37.5 mg/día	

13. RESUMEN DE DROGAS

Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES	PPV no GES	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Fármacos aprobados como primera línea				
Cabozantinib				X
Vandetanib				X
Autorizado Uso "Off-Label" (en caso de no poder utilizar fármaco de primera línea ya sea por fracaso de tratamiento, intolerancia o no estar disponibles)				
Lenvatinib				X
Sorafenib				X
Sunitinib		X		

NOTA: Sunitinib aprobado como PPV-no GES en tumor neuroendocrino, incluido CMT.

14. RADIOTERAPIA

Si bien es infrecuente dentro de las neoplasias tiroideas, el CMT presenta un componente loco regional de mayor extensión comparado a las variantes diferenciadas (70% con metástasis nodales al debut y 30% con extensión extracapsular) [26]. El manejo óptimo pasa por una resección completa +/- disección cervical, pero no siempre es posible lograr la resección completa (R0), haciéndose necesario considerar la adyuvancia en los casos R1 y R2. La enfermedad en general es de lenta evolución; el riesgo real es de una recurrencia local/regional irreseccable o con potencial daño de la vía aérea y la deglución.

En ese contexto, históricamente la RT no ha sido considerada en primera línea dada la falta de estudios fase 3 y desalentadores datos provenientes de series retrospectivas con técnicas subóptimas. Una revisión sistemática [27] de 27 estudios no randomizados de CMT en cuyo manejo estaba la RT, concluyó pese a la heterogeneidad de los estudios en cuanto a los periodos de tratamiento y técnicas no comparables, que había una reducción de 38% en el riesgo de recurrencia locoregional, valor subestimado ya que generalmente la RT se ofrecía a pacientes con un pronóstico peor dado por enfermedad más avanzada. Otros puntos de interés en esta revisión fueron una tendencia a mayor control local con al menos 60 Gy y una tendencia a mejor supervivencia libre de progresión con un intervalo Cirugía-RT de menos que dos meses. Por otro lado, respecto a las complicaciones se vio que problemas para tragar, o necesidad de nutrición enteral, fueron reportadas en 23% agudamente y 6% a largo plazo. La xerostomía por su lado fue del orden del 7% a largo término y la fibrosis cervical del orden del 20%.

En cuanto a enfermedad irreseccable/recurrente, en la misma revisión sistemática [27] con 63 pacientes con enfermedad medible, se obtuvo el dato de 21% de respuestas completas y 41% de respuestas parciales. De lo anterior se desprende que la RT es una efectiva modalidad de tratamiento en una proporción menor de estos pacientes, lo cual sin embargo no incide en la supervivencia global.

En resumen, con datos no randomizados y no utilizando los estándares actuales de RT, se muestra un beneficio que la hace considerar planteable en algunos pacientes.

La RT debería ser considerada a una dosis de al menos 60 Gy con IMRT, iniciando hasta 8 semanas de la cirugía en aquellos pacientes con compromiso nodal múltiple, extensión extratiroídea, o enfermedad residual/irresecable, siendo esta última la indicación de la NCCN [28]. Técnicamente la RT debe incluir el lecho quirúrgico desde el Hioides hasta el arco aórtico, niveles II a VI, recesos esófago traqueales. Si hay N+ en nivel II, considerar tratar los retrofaríngeos y el mediastino superior si hay N+ cervicales bajos [29]

15. ESTUDIO GENÉTICO

Si por algún motivo no se realizó el estudio genético del oncogen RET en sangre durante la etapa-ficación, este se debe realizar posteriormente, tan pronto como sea posible, en todo paciente con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides. El estudio genético se debe realizar en sangre según la técnica descrita previamente.

En caso que se pesquise mutación del oncogen RET, se debe realizar estudio genético en todo familiar de primer grado del paciente, y posteriormente en todo familiar de primer grado de quienes resulten portadores de la mutación. El estudio de los familiares de los portadores de la mutación se debe realizar con la búsqueda de la mutación puntual identificada. Además, en el paciente se debe realizar tamizaje de FEO e HPP dependiendo de la mutación encontrada.

REFERENCIAS

1. Sapunar Z J, Muñoz N S, Roa S JC. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile: Resultados del estudio INCATIR. *Rev Med Chil.* 2014;142:1099-105.
2. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:371-87.
3. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610.
4. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery.* 2008;144:1044-51.
5. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4185-90.
6. Viola D, Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Elsevier Inc; 2018;
7. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2655-63.
8. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:265-73.
9. Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, Ukkat J, Thomusch O, Dralle H. Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg.* 2001;386:434-9.
10. Cohen R, Campos J-M, Salaün C, Massoud Heshmati H, Kraimps J-L, Proye C, et al. Preoperative Calcitonin Levels Are Predictive of Tumor Size and Postoperative Calcitonin Normalization in Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:919-919.
11. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to Initial Therapy Predicts Clinical Outcomes in Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015;25:242-9.
12. Kwon H, Kim WG, Jeon MJ, Song DE, Lee YM, Sung TY, et al. Dynamic risk stratification for medullary thyroid cancer according to the response to initial therapy. *Endocrine.* Springer US; 2016;53:174-81.
13. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer.* 2003;88:1537-42.
14. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:403-9.
15. Dora JM, da Silva Canalli MHB, Capp C, Puñales MK, Vieira JGH, Maia AL. Normal Perioperative Serum Calcitonin Levels in Patients with Advanced Medullary Thyroid Carcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Thyroid.* 2008;18:895-9.

16. Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2115-8.
17. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6077-84.
18. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* Mary Ann Liebert Inc.; 2015;25:567-610.
19. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Elsevier Ltd; 2017;31:335-47.
20. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res.* 2002;62:7284-90.
21. Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, Inglada-Pérez L, Castelblanco E, Landa I, et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17:7-16.
22. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3639-46.
23. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp M V., Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2323-30.
24. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, Robinson B, Pacini F, Ball DW, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* American Association for Cancer Research Inc.; 2016;22:44-53.
25. Ravaud A, de la Fouchardière C, Caron P, Doussau A, Do Cao C, Asselineau J, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer.* Elsevier Ltd; 2017;76:110-7.
26. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: Management of lymph node metastases. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* Cold Spring Publishing LLC; 2010;8:549-56.
27. Rowell NP. The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: A systematic review. *Radiother. Oncol.* Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 113-20.
28. VanderWalde N, Jagsi R, Dotan E, Baumgartner J, Browner IS, Burhenn P, et al. NCCN Guidelines Insights: Older Adult Oncology, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:1357-70.
29. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology | Eric K. Hansen | Springer [Internet]. [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319626413>
30. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3740-5.
31. Schwartz DL, Rana V, Shaw S, Yazbeck C, Ang K-K, Morrison WH, et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer—Local disease control in the modern era. *Head Neck.* 2008;30:883-8.

32. Sastry R, Williams EA, Koffie R, Fehnel K, Wirth L, Nahed B. Metastatic medullary thyroid cancer to the brain: a case report and review of the literature. *Int J Endocr Oncol.* 2018;5:IJE11.
33. 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.* 2012;30:134-41.
34. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JWA, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: Final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:643-50.
35. Khan MA, Alam Q, Haque A, Ashafaq M, Khan MJ, Ashraf GM, et al. Current Progress on Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Agonist as an Emerging Therapeutic Approach for the Treatment of Alzheimer's Disease: An Update. *Curr Neuropharmacol [Internet].* 2019 [cited 2019 Sep 19];17:232-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30152284>
36. Capdevila J, Trigo JM, Aller J, Manzano JL, Adrián SG, Llopis CZ, et al. Axitinib treatment in advanced RAI-resistant differentiated thyroid cancer (DTC) and refractory medullary thyroid cancer (MTC). *Eur J Endocrinol.* 2017;177:309-17.
37. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet AL, et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: A retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol. BioScientifica Ltd.;* 2014;170:575-82.
38. Vuong HG, Ho ATN, Tran TTK, Capdevila J, Benekli M, Nakazawa T, et al. Efficacy and toxicity of sorafenib in the treatment of advanced medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck. John Wiley and Sons Inc.;* 2019. p. 2823-9.
39. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, Robinson B, Pacini F, Ball DW, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22:44-53.
40. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Locati LD, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3794-801.
41. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1687-93.

ANEXOS

Figura 1. Estudio Preoperatorio en CMT

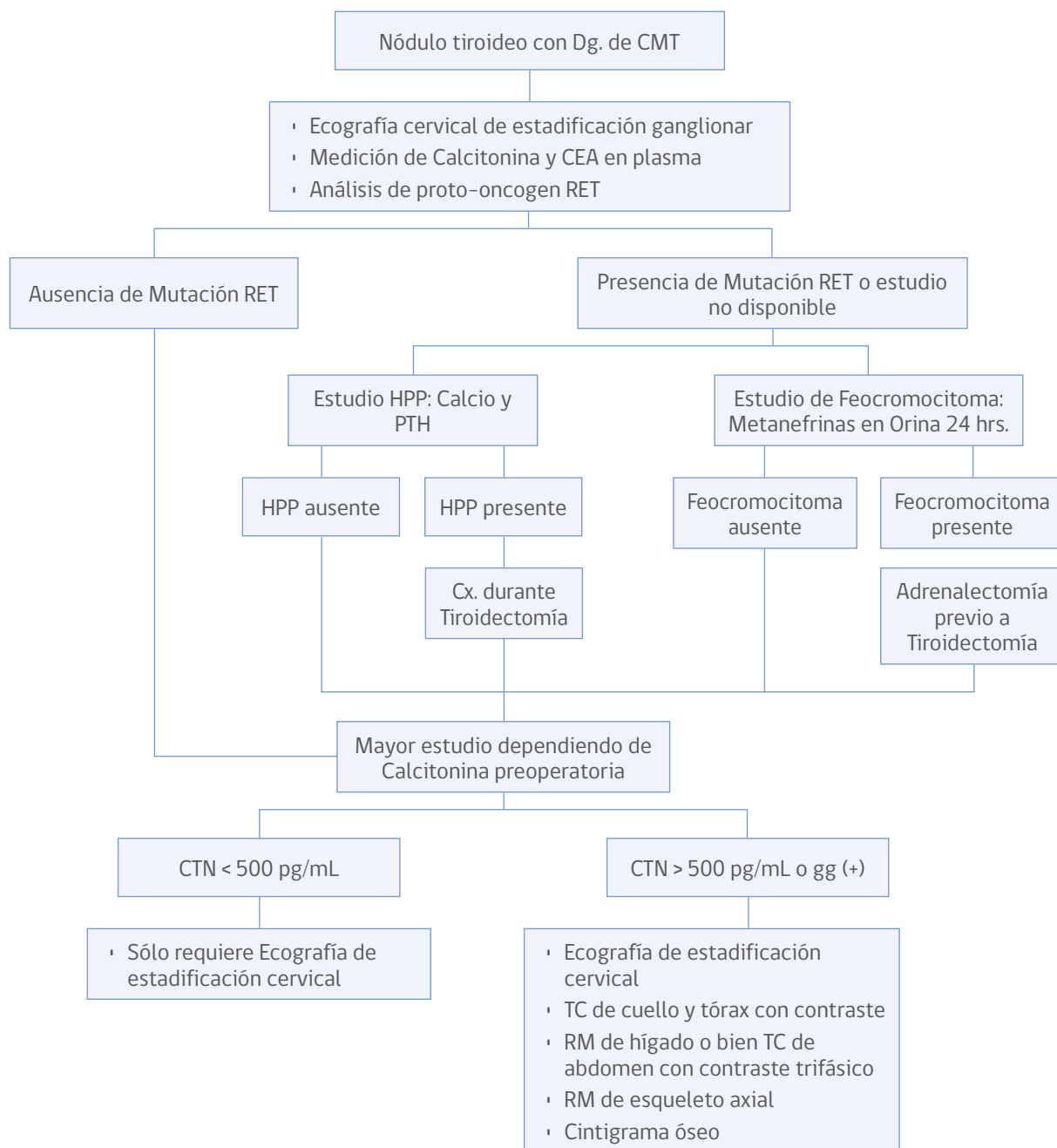
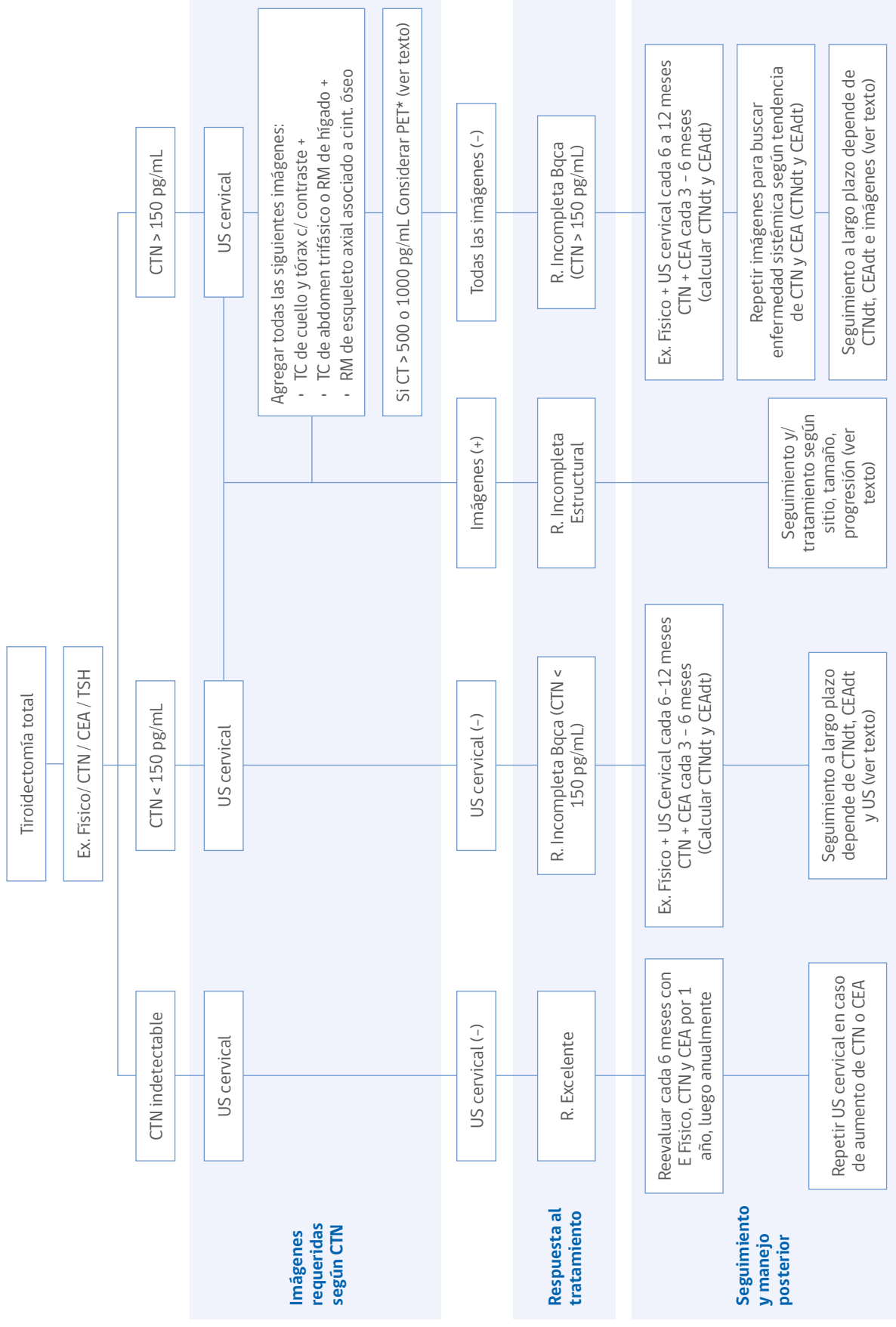


Figura 2. Seguimiento en CMT



Material Suplementario 1. Genética del Cáncer Medular de Tiroides

El cáncer medular de tiroides, ya sea hereditario (MEN2 y FMTC) o esporádico, tiene una asociación con mutaciones del proto-oncogen RET que se describió por primera vez en 1993. Es hereditario en el 25% de los casos, y esporádico en el 75%, encontrándose mutado en todos los casos hereditarios (mutación línea germinal) y aproximadamente en el 50% de los casos esporádicos (mutación somática). Las mutaciones ocurren en las áreas ricas en cisteína del exón 10 y 11, pero también pueden ocurrir en el dominio tirosina quinasa. Aproximadamente el 6% son mutaciones de novo [30].

El gen RET es clasificado como un proto-oncogen debido a que una única mutación activante de un alelo puede producir la enfermedad. Una vez activado, transmite señales mitogénicas y de supervivencia por dos cascadas de señales, llamadas RAS y PI3K/AKT/mTOR. Estas vías promueven la división, crecimiento y muerte celular, pero que cuando se alteran conducen a la proliferación celular, invasión, supervivencia y eventualmente a la formación del CMT.

De acuerdo con la base de datos COSMIC 2018 (Catalogue Of Somatic Mutation In Cancer), un 44% de los pacientes con CMT esporádicos presentan mutaciones somáticas en el proto-oncogen RET (M918T). De aquellos sin mutación somática de RET, 11% presentan mutaciones de HRAS, 6% BRAF y 3% KRAS.

Las guías de la ATA de 2015, recomiendan el estudio molecular de sangre para búsqueda de mutaciones en la línea germinal (asociado a los síndromes hereditarios arriba mencionados) en todo paciente con diagnóstico de carcinoma Medular de tiroides. Sin embargo no recomiendan el estudio de mutaciones somáticas en CMT, sino más bien se haría con fines académicos, aunque se debe señalar que la presencia de la mutación RET M918T, le confiere un curso clínico más agresivo, mayor mortalidad y en el caso de terapia con ITQ responderían mejor [3].

Material Suplementario 2. Tratamiento de Enfermedad metastásica avanzada.

En pacientes con metástasis a distancia, pero enfermedad asintomática y estable, la conducta más apropiada es la observación. El tratamiento sólo se indica en aquellos pacientes con enfermedad sintomática o con evidencia de progresión significativa. Es importante enfatizar que el CMT metastásico es incurable y en muchos casos indolente. Por lo tanto, como estos pacientes presentan una larga supervivencia y una excelente calidad de vida, los riesgos y beneficios de los tratamientos ofrecidos deben ser plenamente considerados [3].

S.2.1. Quimioterapia convencional y radioterapia en el tratamiento en el CMT metastásico

La quimioterapia es poco efectiva en el tratamiento del CMT metastásico. De este modo, debe ser considerada sólo en casos seleccionados, en aquellos pacientes que tengan progresión significativa de la masa tumoral documentada durante el monitoreo periódico y sin acceso a la terapia con inhibidores de Tirosina Quinasa (ITQ). Los estudios reportan respuesta parcial en un 15% en pacientes con CMT tratados con la combinación de doxorubicina, streptozotocina, 5-FU y dacarbazina. Aproximadamente el 28% de los pacientes con CMT avanzado presentan respuesta parcial con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina. El tratamiento con doxorubicina fue evaluado en 9 pacientes con CMT metastásico: el 11% presentó regresión parcial del tumor en 6 meses, seguidos de enfermedad estable en 3 meses y el 11% presentaron enfermedad estable en 7 meses y el 79% mostró progresión de la enfermedad (entre 2 - 12 meses).

El tratamiento con radioterapia también presenta un papel limitado en el CMT. Los estudios no aleatorizados sostienen el uso de la radioterapia coadyuvante en pacientes de alto riesgo de recurrencia local en el postoperatorio, ya que la radioterapia parece reducir la recurrencia local en un 30 a 50% en 10 años. Otro estudio evaluó pacientes con CMT avanzado (estadios IVa-IVc) sometidos a la tiroidectomía total con vaciamiento del compartimiento central y / o cervical que tenían alto riesgo de recidiva (enfermedad residual macro o microscópica, invasión extratiroidea y / o extraganglionar, compromiso extenso de ganglios linfáticos cervicales y / o mediastínicos) tratados con radioterapia (dosis mediana 60 Gy en 30 fracciones) seguidos por un período medio de 46,5 meses (5,5 - 113). El análisis de Kaplan-Meier demostró una supervivencia libre de recurrencia local y sobrevivida a 5 años de 87% y 62%, respectivamente. Estos hallazgos indican que, aunque la radioterapia no reduce la mortalidad, resulta en control de la enfermedad local, reduciendo la recidiva y mejorando la calidad de vida.

El uso de la radioterapia en el tratamiento de la enfermedad metastásica sistémica queda restringido al tratamiento paliativo de la metástasis ósea asociada al dolor o riesgo de fractura, y en el tratamiento de hemoptisis u obstrucción de las vías aéreas en pacientes con compromiso extenso del mediastino y / o pulmones[19],[31].

S.2.2. Metástasis hepáticas

Los síntomas asociados a la enfermedad metastásica en el hígado incluyen dolor, diarrea, “flushing”, o al síndrome de Cushing (producción ectópica de ACTH). En el caso que el tratamiento quimioterápico sistémico esté contraindicado o no tenga éxito, se deben considerar tratamientos locales como la ablación percutánea con etanol (49), ablación por radiofrecuencia o la embolización de la arteria hepática con o sin infusión local de quimioterapia o ITQ[3],[19].

S.2.2. Metástasis óseas

El tratamiento de la metástasis ósea incluye el tratamiento sistémico con ITQ y los tratamientos locales para el control del dolor, la prevención de fracturas y la prevención de la compresión de la médula. El control del dolor puede ser obtenido a través de la cirugía, radioterapia, bifosfonatos y denosumab, y tratamientos locales como la embolización arterial, ablación por radiofrecuencia y vertebroplastía.

Algunos estudios han evaluado la utilización de bifosfonatos intravenosos (pamidronato y ácido zoledrónico) en el tratamiento de metástasis óseas en el cáncer de tiroides. El uso de estos compuestos en el tratamiento de metástasis óseas en el cáncer de mama, ha servido de base para que algunos centros preconicen el bifosfonato como tratamiento paliativo de metástasis óseas en portador de CMT, con relato de mejora del dolor óseo, aunque sin disminuir el consumo de analgésicos. Otros procedimientos locales incluyen embolización intra-arterial o inyecciones de cemento. Las metástasis en huesos largos con riesgo de fractura deben ser tratadas quirúrgicamente y seguido de radioterapia en caso de enfermedad residual[3],[19].

S.2.3. Metástasis pulmonares y de mediastino

La participación de los ganglios linfáticos mediastínicos es frecuente en el CMT avanzado e indica, en la gran mayoría de los casos, que la enfermedad es incurable. Por lo tanto, los casos en que haya compromiso de éstos, y sean estables y sin repercusión clínica, deben ser observados y monitorizados con exámenes de imagen y marcadores tumorales periódicamente.

Las lesiones mediastínicas o pulmonares con riesgo de causar compresión de vías aéreas o de sangrado, deben ser tratadas quirúrgicamente cuando sea posible, o pueden ser tratadas con radioterapia, ablación por radiofrecuencia y terapia fotodinámica. El uso de ITQ también sería una indicación. La inserción de un stent en la vía aérea comprometida puede ser necesaria cuando la obstrucción intraluminal acarrea en sintomatología importante[3],[13].

S.2.4. Metástasis cerebral

La metástasis cerebral es inusual en los portadores de CMT y puede ser tratada con radioterapia cuando la enfermedad no es quirúrgicamente resecable, o como un complemento a la cirugía [3],[32].

S.2.5. Enfermedad metastásica secretora hormonal

La diarrea y los rubores faciales (flushes), derivados principalmente del aumento de la CTN, así como de la producción ectópica de la hormona liberadora de adrenocorticotrofina (CRH) y de adrenocorticotrofina (ACTH), son las principales complicaciones mediadas por hormonas en el CMT. Más raramente puede ocurrir la producción ectópica de péptidos relacionada con la PTH, la insulina y el glucagón. Los flushes deben ser tratados con antihistamínicos. La diarrea ocurre más frecuentemente en pacientes con metástasis hepáticas, siendo hipersecretorio o secundaria al aumento de la motilidad gastrointestinal. La primera opción terapéutica es el uso de inhibidores de la motilidad intestinal como loperamida o codeína. El uso de análogos de somatostatina ha mostrado una mejora sutil de estos síntomas. El tratamiento puede también implicar la cirugía de metástasis mayores o de parte del tumor en casos bien seleccionados. La quimioembolización arterial selectiva para inducir isquemia de grandes metástasis hepáticas en portador de CMT metastásico, con intención de mejorar la diarrea también ha sido evaluada en algunos estudios. El CMT es responsable de 2 a 6% de los casos de Síndrome de Cushing ectópico. El hipercortisolismo puede ser controlado con la cirugía de las metástasis o con la quimioembolización local. El tratamiento con medicamentos puede realizarse con aminoglutetimida, metirapona o mitotane, el ketoconazol fue eliminado por FDA [3].

S.2.6. Manejo del Cáncer Medular de Tiroides (CMT) avanzado

Los pacientes con CMT y metástasis a distancia tienen una sobrevida media de 2 años, especialmente aquellos con doblaje precoz de CTN y CEA. Una revisión del estadio en 681 pacientes con CMT demostró que los estadios pTNM I, II y III tenían una mejor sobrevida que el estadio IV (100%, 92, % y 72,9% vs 20.7%) [8]. El CTNdt es el tiempo que toma el CMT para doblar los niveles de CTN, siendo un indicador de cuán rápido crece un tumor. Para conocer CTNdt, se deberán hacer a lo menos 4-5 mediciones en los primeros 2-3 años y es esencial comenzar a medirlo precozmente para aumentar su sensibilidad. Así con un CTNdt > 2 años, la sobrevida a 5 y 10 años será de 100%, mientras que con un CTNdt < 0.5 años, la sobrevida es de 23% y 15% a los 5 y 10 años respectivamente. Existen algunos sitios en la web donde se puede calcular el CTNdt, uno de ellos es el de la Asociación Americana de Tiroides, ATA (<https://www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma>).

S.2.7. Indicaciones de ITQ en CMT avanzado

Se debe considerar el uso de ITQ en pacientes con CMT sintomático o progresivo en pacientes con enfermedad irsecable, localmente avanzado o metastásico, ya sea hereditario o esporádico y con enfermedad medible por criterio RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.0 o 1.1 (criterio para ensayos clínicos especialmente).

En esencia el criterio RECIST es una herramienta para evaluar la efectividad o ineffectividad de un tratamiento de la manera más objetiva posible, para lo cual, dependiendo de si es la versión 1.0 o

1.1 se deberán medir las lesiones dianas que en la versión 1.0 son 10 lesiones en total y 5 lesiones máximo por órgano diana o en la versión 1.1 que toma 5 lesiones en total con 2 lesiones máximo por órgano. El mismo método debe usarse siempre, habitualmente cada 12 semanas. El RECIST 1.1 agrega además las adenopatías (≥ 15 mm en eje más corto de una adenopatía diana). Para la evaluación de las lesiones dianas se debe medir las lesiones en su diámetro más grande y sumarlas: Respuesta completa (CR) es la desaparición total de todas las lesiones dianas. Respuesta parcial (PR) es cuando la suma de los diámetros más largos disminuye $\geq 30\%$ comparado con los basales. Enfermedad progresiva (PD) cuando hay $\geq 20\%$ de aumento en la suma de los diámetros comparados con el basal o cuando han aparecido nuevas lesiones. Requiere incremento mínimo 5 mm en la versión 1.1.

Los términos usados en los ensayos clínicos son: Tasa Respuesta Objetiva (ORR): CR + PR, Enfermedad Estable (DCR): PR + SD \geq en semanas o meses. Sobrevida libre de progresión (PFS): es el tiempo que pasó entre el momento que comenzó el tratamiento y la primera evidencia de progresión de la enfermedad o muerte. Sobrevida media libre de progresión (mPFS) es cuando el 50% de los pacientes progresaron o fallecieron. Enfermedad estable (SD) es cuando no alcanza para PR o PD ($<30\%$ disminución o $<20\%$ de incremento).

S.2.8. Fármacos ITQ utilizables en CMT avanzado

Los ITQ en CMT actúan inactivando la función de los receptores de las células C y endoteliales del parénquima tiroideo. En la tabla 3 se muestran los principales ensayos clínicos en CMT. Hasta la fecha existen 2 fármacos aprobados por FDA y EMA como primera línea en CMT debido a sus resultados favorables en estudios FASE III, y se puede considerar el uso de fármacos estudiados en estudios FASE II, en caso de no disponibilidad de fármacos de primera línea o fracaso al tratamiento con los otros fármacos (ver detalle en texto principal, punto 12.3.2, sección C)

