

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Diagnosis of medullary thyroid carcinoma

Ana HERRERO-RUIZ ; Ana Isabel SÁNCHEZ-MARCOS ; María Ángeles MARTÍN-ALMENDRA ; María GARCÍA-DUQUE ; Louisa Myriam BEAULIEU-ORIOLO; María Teresa MORIES-ÁLVAREZ 

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Salamanca. España.

Correspondencia: aherreror@saludcastillayleon.es

Fecha de recepción: 26 de agosto de 2021

Fecha de aceptación: 4 de septiembre de 2021

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción: El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor maligno neuroendocrino poco frecuente derivado de las células parafoliculares o células C del tiroides. En el momento del diagnóstico presentan metástasis ganglionares más del 50 % y a distancia el 10 %. Su pronóstico depende en gran parte del estadio del tumor, por lo que su diagnóstico temprano es fundamental. Objetivo: El objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada sobre el abordaje diagnóstico del CMT. Síntesis: La ecografía es la principal herramienta en la estratificación del nódulo tiroideo, pero la mayor parte de los estudios se han centrado en el carcinoma papilar de tiroides. En el caso del CMT las características ecográficas sospechosas de malignidad suelen ser menos frecuentes y esto podría conducir a un retraso diagnóstico y terapéutico, por lo que se debe combinar con técnicas diagnósticas adicionales. En estos tumores la sensibilidad del estudio citológico del nódulo mediante punción aspiración con aguja fina generalmente es baja, y en aquellos casos de sospecha de CMT se recomienda realizar inmunohistoquímica para calcitonina y determinar la calcitonina en el aspirado de la punción. La calcitonina plasmática es el marcador más sensible para el diagnóstico de estos pacientes, pero su determinación rutinaria en el estudio del nódulo tiroideo es controvertida. Sus niveles se relacionan con la masa de células C y la presencia de metástasis ganglionares. Si son superiores a 500 pg/

ml se recomienda realizar estudio de extensión con pruebas de imagen complementarias por sospecha de enfermedad metastásica. Es importante solicitar estudio genético a todos los pacientes, ya que el 25 % son hereditarios formando parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 asociada a mutación en el gen RET.

PALABRAS CLAVE: carcinoma medular de tiroides; diagnóstico; neoplasia endocrina múltiple; RET; calcitonina; ecografía tiroidea; citología

SUMMARY: Introduction: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine malignant tumor derived from the parafollicular cells or thyroid C cells. At the time of diagnosis, over 50 % of patients have lymph node metastases, and 10 % have distant metastases. Prognosis is largely dependent on tumor stage and, therefore, early diagnosis is essential. Objective: The aim of this work is to present an updated review of the diagnostic approach for MTC. Summary: Thyroid ultrasound is the main tool used for thyroid nodule stratification; however, most studies have focused on papillary thyroid carcinoma. In MTC, ultrasonographic findings suggestive of malignancy are usually less frequent and this could delay diagnosis and treatment. Therefore, ultrasound examination should be combined with additional diagnostic techniques. The sensitivity of the fine-needle aspiration cytology is generally low for these types of tumors and when MTC is suspected, it is recommended to perform immunohistochemical for calcitonin and measurement of calcitonin in washout fluid of thyroid nodule aspirate. Serum calcitonin is the most sensitive marker for diagnosing this condition; however, its routine measurement in the evaluation of thyroid nodule is controversial. Serum calcitonin levels are related to C-cell mass and the presence of lymph node metastases. When these levels are above 500 pg/mL suggest distant metastatic disease and additional imaging procedures are indicated. Genetic testing should be offered to all patients because 25 % of these carcinomas are hereditary and are part of multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome associated with a germline RET mutation.

KEYWORDS: medullary thyroid carcinoma; diagnosis; multiple endocrine neoplasia; RET; calcitonin; thyroid ultrasound; cytology

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor maligno neuroendocrino que procede de las células parafoliculares o células C del tiroides, que derivan embriológicamente de la cresta neural. Su frecuencia no está bien establecida, pero representa aproximadamente el 2-5 % de todos los cánceres de tiroides y el 0,4-1,4 % de los nódulos tiroideos [1-3]. Datos de diferentes registros muestran una incidencia de CMT en Europa de 1500-2000 nuevos casos anuales y una prevalencia de 0,10 a 0,22 por 1.000.000 habitantes [4].

El 75 % de los CMT son esporádicos, siendo el resto hereditarios. Estos últimos forman parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). El MEN2 es un síndrome con herencia autosómica

dominante debido a una mutación germinal activadora del oncogén RET. El gen RET se encuentra en el cromosoma 10, en la región 10q11.2, consta de 21 exones y codifica para un receptor tirosina-kinasa transmembrana. Se han descrito dos subtipos de MEN: MEN 2A y MEN 2B. En ambos el CMT es generalmente bilateral y multicéntrico y existe una alta correlación genotipo-fenotipo. El MEN 2A es el más frecuente, representando el 95 % de los casos de CMT hereditario, y la forma clásica asocia hiperparatiroidismo (HPT) y feocromocitoma con distinta frecuencia. El MEN 2B supone el 5 % y se caracteriza por CMT en el 100 % de los portadores, es más agresivo y de aparición en los primeros años de vida. Además, pueden presentar ganglioneuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal, feocromocitoma y hábito marfanoide [5,6] (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación MEN2.

Enfermedad	Fenotipo	Mutaciones	Características clínicas
MEN 2A			
Clásico (CMT +Feocromocitoma +HPT)	Feocromocitoma 20-50 % HPT 12-30 %	95 %de mutaciones RET ocurren en exón 10: codones 609, 611, 618, 620, o en exón 11: codón 634	Exón 10: Feo 15 %, HPT<12 % Exón 11: Feo 30-50 %, HPT 30 %
CMT familiar	Ninguno (sin Feo ni HPT)	Diferentes mutaciones de RET	Menos agresivo que CMT asociado a MEN 2A clásico
Con Hirschsprung	Enfermedad de Hirschsprung (megacolon congénito agangliónico)	50 % mutación de RET en exón 10, codón 620. Menos frecuente: 609, 611, 618	EH en 7 % de pacientes con MEN 2A. MEN 2A en 2-5 % de los pacientes con EH
Con Liquen cutáneo amiloidótico	Liquen cutáneo amiloidótico	Generalmente mutación RET en exón 11, codón 634	Se ha descrito en 35 % de pacientes con MEN 2A con esta mutación. Puede preceder al CMT
MEN 2B	Ganglioneuomas habito marfanoides feocromocitoma 50 %	Más del 95 % mutación de RET exón 16, M918T. Resto: mutación RET A883F (exón 15)	CMT con mutación RET M918T más agresivo que A883F

CMT: carcinoma medular de tiroides, HPT: hiperparatiroidismo, Feo: feocromocitoma; EH: enfermedad de Hirschsprung.

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORÁDICO

El motivo de consulta en la mayor parte de los casos suele ser la aparición de un nódulo tiroideo o adenopatías cervicales palpables. También puede manifestarse con clínica de disfagia o disfonía o presentarse como un incidentaloma tiroideo descubierto en alguna prueba de imagen.

Las células parafoliculares secretan calcitonina, siendo el principal marcador bioquímico para el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. Generalmente este exceso de calcitonina no produce síntomas, pero en ocasiones se asocia a hipersecreción de péptido relacionado con el gen de la calcitonina y puede presentarse con diarrea o *flushing* vasomotor. Además, a veces, el CMT puede secretar otros péptidos como serotonina (pudiendo producir un síndrome carcinoide), hormona liberadora de corticotropina CRH, hormona adrenocorticotropa ACTH (causando síndrome de Cushing), histamina,

neurotensina, somatostatina y varias hormonas gastrointestinales como cromogranina A. También produce antígeno carcinoembrionario (CEA) que, aunque es menos sensible y específico que la calcitonina, también es útil en el seguimiento del CMT [1,5,7].

En el momento del diagnóstico, cuando se presentan como un nódulo palpable, existen metástasis ganglionares en el 70 % y a distancia en el 10 % [5,8]. Los lugares más frecuentes de metástasis son hígado, mediastino, pulmones y hueso, aunque también puede metastatizar a nivel cutáneo y cerebral [3,7,9].

Su pronóstico se relaciona principalmente con el estadio del tumor por lo que su detección temprana y tratamiento precoz es fundamental. Además, el diagnóstico correcto previo a la cirugía permitirá planificar el procedimiento quirúrgico más adecuado y de esta forma evitar una cirugía incompleta, así como realizar despistaje de otras patologías potencialmente asociadas a las formas hereditarias antes de la intervención.

CALCITONINA

La utilización de la calcitonina como cribado en pacientes con enfermedad nodular tiroidea es un tema controvertido [1]. La guía de la *American Thyroid Association (ATA)* en sus recomendaciones de 2015 no se posiciona, sugiriendo que sean los clínicos quienes decidan en cada caso si procede su determinación. Argumentan que no hay ensayos clínicos randomizados prospectivos que evalúen la eficacia del screening con calcitonina en la evaluación de los pacientes con bocios nodulares y que además los estudios disponibles no han valorado la morbilidad y las potenciales complicaciones asociadas a la tiroidectomía en pacientes con niveles elevados de calcitonina que finalmente no presentaban un CMT [5]. La guía de la *British Thyroid Association (BTA)* refiere que no hay suficiente evidencia para recomendar su uso [10], pero algunos autores europeos sí apoyan su utilización [11-13]. A favor podemos destacar que se trata de un marcador muy sensible que permitiría un diagnóstico precoz. Sin embargo, los puntos de corte no están claros y es un tumor de baja prevalencia. Una reciente revisión sistemática de 72.368 pacientes de 16 estudios encontró que solo 0,32 % de los pacientes con nódulos tiroideos fueron diagnosticados de CMT [14]. Por otro lado, la elevación de calcitonina es altamente sensible para CMT, pero no muy específica. A pesar del uso de ensayos inmunoradiométricos de alta especificidad, se pueden encontrar elevaciones de calcitonina por razones técnicas, por otras condiciones patológicas, por diversos tratamientos farmacológicos y por consumo de alcohol y tabaco, aunque generalmente en estos casos los niveles son inferiores [1,15] (tabla 2). Respecto al tiroides, casi la mitad de las hiperplasias de células C se asocian con ligera elevación de calcitonina basal y estimulada y los carcinomas papilares y foliculares de tiroides también pueden asociarse con hiperplasia de células C y niveles levemente elevados de calcitonina. Además, existen datos discordantes en relación con la tiroiditis autoinmune y se han

descrito casos de calcitonina elevada en el bocio multinodular. También hay que tener en cuenta que los niveles de calcitonina deben interpretarse de acuerdo con la edad y el género. Los hombres tienen el doble de células C que las mujeres siendo los niveles normales en hombres inferiores a 10 pg/ml y en mujeres a 5 pg/ml [5,15].

Tabla 2. Factores relacionados con elevación de calcitonina.

Fármacos: Inhibidores de la bomba de protones Glucocorticoides Betabloqueantes Glucagón Fármacos inhibidores del péptido CGRP
Enfermedades no tumorales: Hipergastrinemia Hipercalcemia Pseudohipoparatiroidismo Insuficiencia renal crónica Anemia perniciosa Cirrosis hepática Pancreatitis Estados inflamatorios
Neoplasias no tiroideas: Tumores neuroendocrinos (feocromocitoma, paraganglioma, enteropancreáticos, insulinoma, carcinoma microcítico de pulmón) Cáncer de mama
Metodología: Anticuerpos heterófilos Macrocalcitonina

Modificado de [15].

Por otro lado, aunque es mucho menos frecuente, también pueden encontrarse falsos negativos. Se han descrito raros casos de CMT, generalmente esporádicos, con niveles de calcitonina dentro de la normalidad [16], así como por interferencia de inmunoensayos debido a problemas en el almacenamiento o por niveles muy elevados de calcitonina (efecto Hook) [5,15].

Se considera que niveles de calcitonina superiores a 100 pg/ml presentan un valor predictivo positivo (VPP) del 100 % para CMT macroscópico, pero la dificultad se encuentra en los valores

intermedios. Si los niveles se encuentran entre 10 y 100 pg/ml, puede ser útil determinar la calcitonina después de la estimulación con pentagastrina o calcio, aunque algunos autores no han encontrado superioridad en su capacidad diagnóstica respecto a la calcitonina basal con los nuevos inmunoensayos [17]. La prueba de pentagastrina consiste en la inyección de 0,5 mg/kg de pentagastrina intravenosa en 3 minutos con determinación de calcitonina a los 3, 5 y 10 minutos de la inyección. La prueba de estimulación con calcio se realiza con la inyección intravenosa de 2 mg/kg de calcio en 1 minuto y la determinación de calcitonina a los 2, 5 y 10 minutos. Debido a la disponibilidad limitada de pentagastrina en los últimos años, cada vez se utiliza con mayor frecuencia la estimulación con calcio, habiéndose demostrado una buena correlación entre ambas pruebas [18]. Sin embargo, no están claros cuales son los puntos de corte que discriminan de forma consistente el CMT de otras condiciones, aunque generalmente en otras patologías o circunstancias distintas al CMT la calcitonina no aumenta después de las pruebas de estímulo, o lo hace mínimamente. Así, niveles de calcitonina estimulada por debajo de 100 pg/ml se asocian a un riesgo muy bajo de CMT y niveles por encima de 1000 pg/ml confirmarían con seguridad la presencia de CMT [5,9,15].

Por otro lado, algunos estudios han observado una elevada correlación entre procalcitonina y calcitonina en los pacientes con CMT. La procalcitonina presenta mayor estabilidad y menor variabilidad circadiana que la calcitonina y algunos autores proponen que pudiera ser un marcador tumoral complementario, tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento de estos pacientes. Sin embargo, no está claro el punto de corte recomendado, aunque la mayoría coinciden en considerar 0,1 ng/ml. Además, hay que tener en cuenta que su utilidad en pacientes hospitalizados está limitada por la presencia de infecciones intercurrentes que pudieran elevarla [19-22].

ECOGRAFÍA TIROIDEA

La prueba de imagen más útil para su diagnóstico es la ecografía tiroidea. El CMT esporádico suele ser único (multifocal en el 20 %) y dado que las células parafoliculares se encuentran en la parte superior de los lóbulos tiroideos, habitualmente se localiza en dicha región.

En general, las características ecográficas sospechosas de malignidad de los nódulos tiroideos incluyen hipoecogenicidad marcada, márgenes microlobulados, irregulares o espiculados, forma más alta que ancha, ausencia de halo, presencia de microcalcificaciones y vascularización intranodular. Sin embargo, probablemente por su mayor prevalencia, la mayor parte de los estudios que han analizado estas características se han centrado en el carcinoma papilar de tiroides (CPT). Se dispone de mucha menos información de las características ecográficas del CMT y además los datos en este sentido son discordantes.

La mayor parte de los autores coinciden en que el CMT comparte algunas características con el CPT como la hipoecogenicidad, la ausencia de halo y la presencia de calcificaciones y de adenopatías [23-27]. Sin embargo, algunos estudios que han comparado las características ecográficas de ambos tumores han encontrado que el CMT generalmente presenta un tamaño superior y mayor frecuencia de cambios quísticos, de márgenes bien definidos y de morfología ovalada, siendo por el contrario la forma más alta que ancha más típica del CPT [24-35]. Por tanto, parece que en la ecografía del CMT las características sospechosas de malignidad podrían ser menos frecuentes que en el CPT, y en ese caso un porcentaje no despreciable de casos se consideraría como ecográficamente no sospechoso [34-37].

Algunos estudios han encontrado diferencias en función del tamaño del nódulo, con mayor probabilidad de características sospechosas de malignidad cuando éste era inferior. De esta forma, se ha observado mayor frecuencia de márgenes

espiculados y de forma más alta que ancha en el microCMT que en el CMT mayor de 1 cm [35,38,39]. Por otro lado, algunos autores han demostrado mayor frecuencia de vascularización intranodular [24,28,30,33] y adenopatías [30,33] respecto al CPT, lo que podría evidenciar su mayor agresividad.

También se han descrito diferencias en el tipo de calcificaciones, y algunos estudios han detectado mayor frecuencia de macrocalcificaciones en el CMT y de microcalcificaciones en el CPT [25,27,30,31,34], pudiendo deberse a distintos mecanismos en la formación de estas. En el caso del CPT las calcificaciones corresponderían a cuerpos de psamomma y en el CMT a depósitos de calcio alrededor de la sustancia amiloide [26,30]. Sin embargo, otros autores no han detectado diferencias en este sentido [23,24,26,29].

Con la finalidad de estratificar el riesgo de malignidad de cada nódulo y orientar sobre la necesidad de realización de punción aspiración con aguja fina guiada por ecografía (EcoPAAF) se han propuesto distintos sistemas de clasificación basados en las características ecográficas, pero la mayor parte se han basado en el CPT. Algunos autores han tratado de valorar la concordancia con los patrones ecográficos propuestos por la ATA y el TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) encontrando por lo general una adecuada repetibilidad y aplicabilidad en estos tumores [33,40,41]. En cuanto a la elastografía la mayoría de los CMT presentan un patrón de benignidad por lo que no parece una prueba útil en estos pacientes [42].

También se ha observado relación entre las características ecográficas y la agresividad del CMT. Se ha descrito que la recurrencia es más frecuente en aquellos tumores de tamaño superior, con invasión capsular y presencia de metástasis ganglionares [34,43,44]. Otro estudio reciente encontró mayor probabilidad de metástasis ganglionares en los CMT de mayor tamaño, forma irregular, márgenes espiculados y localización subcapsular, siendo un

factor para considerar en la planificación quirúrgica, especialmente en la toma de decisión sobre la disección ganglionar profiláctica [45].

El hecho de que las características ecográficas sospechosas suelen ser menos frecuentes en el CMT podría conducir a un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento, por lo que es importante combinar varias técnicas diagnósticas en estos pacientes. En esta línea, un estudio reciente encontró mayor sensibilidad (94,8 %) en la combinación de ecodoppler tiroideo y los marcadores tumorales calcitonina y CEA, significativamente superior a cada prueba por separado [31]. La guía ATA en sus recomendaciones de 2015 del carcinoma diferenciado de tiroides recomienda realizar EcoPAAF únicamente a los nódulos mayores de 1 cm, aunque presenten elevada sospecha ecográfica de malignidad [5]. Sin embargo, en el caso del CMT un retraso diagnóstico disminuiría la posibilidad de alcanzar una curación bioquímica y podría empeorar claramente la evolución. Dado que de momento no se recomienda la medición rutinaria de calcitonina, el conocimiento de las características ecográficas del CMT puede ayudar a seleccionar aquellos casos en los que puede ser recomendable su determinación, especialmente en los nódulos no subsidiarios de punción [40].

CITOLOGÍA

Otra prueba importante para el diagnóstico del CMT es el estudio citológico del nódulo mediante EcoPAAF, aunque su exactitud diagnóstica no es tan elevada como en el CPT debido entre otros motivos a la baja celularidad y a la variedad de morfologías que pueden presentarse en el CMT [5,15,32,46]. Generalmente se encuentra un patrón disperso de células poligonales o triangulares, con gránulos citoplásmicos azurófilos, núcleos excéntricos y presencia de amiloide, pero la gran variedad arquitectural puede confundir con otros tumores como la neoplasia folicular, el sarcoma o el plasmocitoma [32,35,43].

Algunos autores han encontrado que la citología por PAAF podría diagnosticar correctamente a alrededor del 85 % de los pacientes con CMT [47,48], pero la mayoría reportan una exactitud inferior, entre el 45 y el 85 % [49,50]. Un estudio analizó la correlación entre los hallazgos ecográficos y la PAAF, con elevada tasa de falsos negativos en la citología, que aumentaba a menor tamaño del CMT [35]. Algunos autores han demostrado mayor sensibilidad de la calcitonina plasmática respecto a la citología y defienden que su determinación puede detectar la presencia de CMT en casos donde la PAAF no es diagnóstica, permitiendo un diagnóstico más precoz [11,13]. Un metaanálisis encontró una tasa de detección de la EcoPAAF de solo el 56 % aunque la inmunohistoquímica para calcitonina aumentaba su capacidad diagnóstica [50,51]. Además, la detección de otros marcadores como cromogranina y CEA, así como la ausencia de tiroglobulina apoyarían el diagnóstico [5,51]. En los casos sugestivos o poco concluyentes también se recomienda analizar la calcitonina en el aspirado de la punción [1,5,52-54]. Un estudio multicéntrico retrospectivo encontró mayor sensibilidad de la calcitonina en el aspirado que en la citología, proponiendo realizarla en los pacientes con elevación de calcitonina plasmática [55]. Distintos autores han tratado de establecer el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad variando entre 7,4 y 67 pg/ml [53,55-57].

ESTUDIO PREOPERATORIO

Cuando existe sospecha de CMT antes de la cirugía se recomienda realizar:

Estudio genético (protooncogen RET). Se ha encontrado mutación germinal en RET en 7-10 % de los casos aparentemente esporádicos. Si se detecta mutación germinal debe realizarse estudio genético a todos los familiares de primer grado. Existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo que afecta a la edad de comienzo de la enfermedad y a la agresividad del tumor en algunas mutaciones germinales específicas [5,46,52].

Determinación de calcitonina y CEA. Como se ha comentado previamente, la calcitonina es el marcador fundamental para el diagnóstico. Su utilidad como factor pronóstico quirúrgico es muy importante debido a su correlación con el tamaño tumoral y el estadio de la enfermedad. Sus concentraciones están directamente relacionadas con la masa de células C, de tal forma que aquellos con niveles más elevados presentan generalmente tumores más grandes y es menos probable que se normalicen tras la cirugía [1,4,5,31,46,58-61]. Algunos autores también han encontrado correlación entre los niveles de calcitonina y las cadenas ganglionares afectadas. Así, se observó, que los pacientes con niveles de calcitonina precirugía inferiores a 20 pg/ml no mostraban afectación ganglionar, aquellos con niveles entre 20 y 50 pg/ml presentaban afectación del compartimento ipsilateral (central y lateral), entre 50 y 200 pg/ml del compartimento central contralateral, entre 200 y 500 pg/ml del contralateral lateral y por encima de 500 pg/ml del mediastino [5,62]. El CEA es un marcador menos sensible y específico para el diagnóstico, aunque es muy útil en el seguimiento [63]. Un estudio encontró que niveles superiores a 30 ng/ml se asociaban con metástasis ganglionares y superiores a 100 ng/ml a metástasis a distancia [64,65], pero en general presenta un bajo VPP ya que puede estar elevado en otras condiciones como neoplasias gastrointestinales o ginecológicas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar benigna, en fumadores o por la presencia de anticuerpos heterófilos [4,5,9,46].

Determinación de calcio y metanefrinas o normetanefrinas plasmáticas o en orina de 24 horas, por su posible asociación en el MEN2. En estos pacientes se recomienda descartar la coexistencia de hiperparatiroidismo para una planificación adecuada de la cirugía, ya que si lo presenta se podría valorar la intervención del CMT y la paratiroidectomía en el mismo procedimiento quirúrgico. Por otro lado, si las metanefrinas o las normetanefrinas están elevadas se debe realizar

prueba de imagen de las glándulas suprarrenales y si se detecta feocromocitoma, intervenirlo en primer lugar. Es muy importante excluir feocromocitoma e HPT en todos los casos, incluso en ausencia de historia familiar o clínica sugestiva [5,10,52].

Pruebas de imagen para valorar la enfermedad regional y la posible afectación del tracto digestivo o respiratorio, siendo la ecografía cervical la prueba de elección. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ésta presenta una sensibilidad limitada para adenopatías cervicales, con un porcentaje de falsos negativos del 14-32 % en el compartimento central y del 10-17 % en las cadenas laterocervicales [5,9,66]. En pacientes con sospecha de enfermedad cervical extensa y/o signos o síntomas de afectación metastásica regional o a distancia y/o calcitonina superior a 400-500 pg/ml (ATA considera 500 pg/ml y BTA 400 pg/ml), se recomienda realizar un estudio de extensión previo a la cirugía con TAC cervicotorácico con contraste, TAC con contraste en 3 fases o RMN hepática, RMN axial y gammagrafía ósea. La realización de TAC con contraste también es importante para el estudio del mediastino y la valoración de posible invasión de estructuras vecinas, como tráquea o esófago. En principio no estaría indicada la realización de PET/TAC con 18F-DOPA ni 18F-FDG, aunque se podría considerar si la calcitonina está muy elevada y no se localiza en otras pruebas de imagen [5,10,32,46,52,64,67].

CONCLUSIONES

- El CMT es un tumor maligno neuroendocrino poco frecuente derivado de las células parafoliculares del tiroides.
- El 25 % son hereditarios y forman parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 que se asocia a mutación en el protooncogén RET. Se debe realizar estudio genético a todos los pacientes.
- Su pronóstico se relaciona con el estadio al diagnóstico por lo que es fundamental su detección temprana.

- La calcitonina es el principal marcador para el diagnóstico. Sus niveles se relacionan con la masa de células C y la presencia de metástasis ganglionares. Sin embargo, su determinación rutinaria en el estudio del nódulo tiroideo es controvertida.
- La mayoría de los CMT muestran características ecográficas sospechosas de malignidad, pero un porcentaje considerable pueden manifestarse como nódulos no sospechosos pudiendo conducir a un retraso diagnóstico y terapéutico, por lo que se debe combinar con otras herramientas diagnósticas. La ecografía tiroidea puede ayudar a predecir la agresividad del CMT.
- La sensibilidad de la citología por punción aspiración por aguja fina es baja, por lo que en caso de sospecha de CMT se recomienda realizar inmunohistoquímica para calcitonina y determinar la calcitonina en el aspirado de la punción.
- Si los niveles de calcitonina son superiores a 500 pg/ml debe realizarse estudio de extensión previo a la cirugía por posible enfermedad metastásica.
- El diagnóstico del CMT previo a la intervención quirúrgica es importante para realizar despistaje de feocromocitoma y de hiperparatiroidismo y para llevar a cabo una aproximación quirúrgica adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceolin L, Duval MA da S, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(9): R499-518.
2. Elisei R. A Comparison of the ATA, NCCN, ETA, and BTA Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Cancer. In: L Wartofsky, D Van Nostrand, editors. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*. New York: Springer; 2016. p. 899-910.

3. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA, et al. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1(1):5-14.
4. Galofré JC, Santamaría Sandi J, Capdevila J, Navarro González E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, et al. Consensus on the management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2015;62(4):e37-46.
5. 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(6):567-610.
6. Spitzweg C, Morris JC, Bible KC. New drugs for medullary thyroid cancer: new promises? *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):R287-297.
7. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):64-71.
8. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2010;8(5):549-56.
9. Ernani V, Kumar M, Chen AY, Owonikoko TK. Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:89-98.
10. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
11. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):163-8.
12. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, et al. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(5):453-60.
13. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(5):427-37.
14. Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, Muller Kobold AC, van den Heuvel ER, Plukker JT, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD010159.
15. Giannetta E, Guarnotta V, Altieri B, Sciammarella C, Guadagno E, Malandrino P, et al. ENDOCRINE TUMOURS: Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: the two-faced Janus. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):R197-215.
16. Gambardella C, Offi C, Patrone R, Clarizia G, Mauriello C, Tartaglia E, et al. Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? *BMC Endocr Disord*. 2019;19(Suppl 1):45.
17. Niederle MB, Scheuba C, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Niederle B. Early Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer: Are Calcitonin Stimulation Tests Still Indicated in the Era of Highly Sensitive Calcitonin Immunoassays? *Thyroid*. 2020;30(7):974-84.
18. Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):905-13.
19. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SKG. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):861-8.
20. Giovanella L, Imperiali M, Piccardo A, Taborelli M, Verburg FA, Daurizio F, et al. Procalcitonin measurement to screen medullary thyroid carcinoma: A prospective evaluation in a series of 2705 patients with thyroid nodules. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(6):e12934.
21. Trimboli P, Lauretta R, Barnabei A, Valabrega S, Romanelli F, Giovanella L, et al. Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers*. 2018;33(2):156-60.

22. Karagiannis AKA, Girio-Fragkoulakis C, Nakouti T. Procalcitonin: A New Biomarker for Medullary Thyroid Cancer? A Systematic Review. *Anticancer Res.* 2016;36(8):3803-10.
23. Saller B, Moeller L, Görges R, Janssen OE, Mann K. Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002;110(8):403-7.
24. Lai X, Liu M, Xia Y, Wang L, Bi Y, Li X, et al. Hypervascularity is more frequent in medullary thyroid carcinoma: Compared with papillary thyroid carcinoma. *Medicine.* 2016;95(49):e5502.
25. Trimboli P, Nasrollah N, Amendola S, Rossi F, Ramacciato G, Romanelli F, et al. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? *Endocr J.* 2012;59(6):503-8.
26. Kim S-H, Kim B-S, Jung S-L, Lee J-W, Yang P-S, Kang B-J, et al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Radiol.* 2009;10(2):101-5.
27. Wang L, Kou H, Chen W, Lu M, Zhou L, Zou C. The Diagnostic Value of Ultrasound in Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparison With Computed Tomography. *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19:1533033820905832.
28. Liu M-J, Liu Z-F, Hou Y-Y, Men Y-M, Zhang Y-X, Gao L-Y, et al. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(16):27520-8.
29. Lee S, Shin JH, Han B-K, Ko EY. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(4):1090-4.
30. Li X, Zhou W, Zhan W. Clinical and ultrasonographic features of medullary thyroid microcarcinomas compared with papillary thyroid microcarcinomas: a retrospective analysis. *BMC Med Imaging.* 2020;20(1):49.
31. Yang X, Xu J, Sun J, Yin L, Guo R, Yan Z. Clinical value of color Doppler ultrasound combined with serum tumor markers for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Oncol Lett.* 2021;22(1):561.
32. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol Tor Ont.* 2019;26(5):338-44.
33. Zhu J, Li X, Wei X, Yang X, Zhao J, Zhang S, et al. The application value of modified thyroid imaging report and data system in diagnosing medullary thyroid carcinoma. *Cancer Med.* 2019;8(7):3389-400.
34. Trimboli P, Giovanella L, Valabrega S, Andrioli M, Baldelli R, Cremonini N, et al. Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: a retrospective multicenter study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33:87.
35. Choi N, Moon W-J, Lee JH, Baek JH, Kim DW, Park S-W. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. *Acta Radiol.* 2011;52(3):312-6.
36. Kim C, Baek JH, Ha E, Lee JH, Choi YJ, Song DE, et al. Ultrasonography features of medullary thyroid cancer as predictors of its biological behavior. *Acta Radiol.* 2017;58(4):414-22.
37. Zhao J, Yang F, Wei X, Mao Y, Mu J, Zhao L, et al. Ultrasound features value in the diagnosis and prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2021;72(3):727-34.
38. Zhou L, Chen B, Zhao M, Zhang H, Liang B. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas according to tumor size: comparison with papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med.* 2015;34(6):1003-9.
39. Hahn SY, Shin JH, Oh YL, Park KW. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma according to nodule size: application of the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and American Thyroid Association guidelines. *Acta Radiol.* 2021;62(4):474-82.
40. Valderrabano P, Klippenstein DL, Tourtelot JB, Ma Z, Thompson ZJ, Lilienfeld HS, et al. New American Thyroid Association Sonographic Patterns for Thyroid Nodules Perform Well in Medullary Thyroid Carcinoma: Institutional Experience, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016;26(8):1093-100.

41. Zhu JL, Zhao J, Wei X, Zhang S. Value of modified TI-RADS in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2017;39(8):618-23.
42. Andrioli M, Trimboli P, Amendola S, Valabrega S, Fukunari N, Mirella M, et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2014;45(1):153-5.
43. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Kobayashi K, Akasu H, et al. Excellent prognosis of patients with nonhereditary medullary thyroid carcinoma with ultrasonographic findings of follicular tumor or benign nodule. *World J Surg*. 2009;33(5):963-8.
44. Zhu Q, Xu D. Correlation between preoperative ultrasonic features of medullary thyroid carcinoma and postoperative recurrence. *BMC Cancer*. 2021;21:344.
45. Oh H-S, Kwon H, Song E, Jeon MJ, Song DE, Kim TY, et al. Preoperative Clinical and Sonographic Predictors for Lateral Cervical Lymph Node Metastases in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(3):362-8.
46. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.
47. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol*. 2000;22(6):351-8.
48. Chang T-C, Wu S-L, Hsiao Y-L. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol*. 2005;49(5):477-82.
49. Bugalho MJM, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol*. 2005;91(1):56-60.
50. Essig GF, Porter K, Schneider D, Debora A, Lindsey SC, Busonero G, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocrine Practice*. 2013;19(6):920-7.
51. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(2):280-5.
52. Álvarez Escolá C, Cárdenas Salas JJ. Carcinoma medular de tiroides. Galofré JC. Guía de consulta rápida de cáncer de tiroides. Madrid: Ergon; 2017. p. 185-199.
53. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovannella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(1):45-51.
54. Diazzi C, Madeo B, Taliani E, Zirilli L, Romano S, Granata ARM, et al. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2013;19(5):769-79.
55. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, Saggiorato E, Guidobaldi L, Romanelli F, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(1):135-40.
56. De Crea C, Raffaelli M, Maccora D, Carrozza C, Canu G, Fadda G, et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washouts vs. cytologic examination for diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(6):399-405.
57. Kihara M, Hirokawa M, Kudo T, Hayashi T, Yamamoto M, Masuoka H, et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout fluid by electrochemiluminescence immunoassay for thyroid tumors. *Thyroid Res*. 2018;11:15.
58. Yip DT, Hassan M, Pazaitou-Panayiotou K, Ruan DT, Gawande AA, Gaz RD, et al. Preoperative basal calcitonin and tumor stage correlate with postoperative calcitonin normalization in patients undergoing initial surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2011;150(6):1168-77.

59. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):919-22.
60. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):450-5.
61. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(1):35-44.
62. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2655-63.
63. Meijer JAA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):534-42.
64. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA. Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updat Surg.* 2017;69(2):151-60.
65. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg.* 2007;142(3):289-93.
66. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery.* 2003;134(6):946-54.
67. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(1):61-77.