

Análisis de mutaciones  
en el gen *RET*  
para la realización  
de tiroidectomías  
profilácticas en individuos  
en riesgo de cáncer  
medular de tiroides

Analysis of *RET* mutations  
to perform prophylactic  
thyroidectomy in individuals  
at risk for medullary thyroid  
cancer. *Executive abstract.*

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008**

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/09



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo

AIE Agencia de Evaluación  
TIS de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD





Análisis de mutaciones  
en el gen *RET*  
para la realización  
de tiroidectomías  
profilácticas en individuos  
en riesgo de cáncer  
medular de tiroides

Analysis of *RET* mutations  
to perform prophylactic  
thyroidectomy in individuals  
at risk for medullary thyroid  
cancer. *Executive abstract.*

Martínez Férez, Isabel M

Análisis de mutaciones en el gen *RET* para la realización de tiroidectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer medular de tiroides = Analysis of *RET* mutations to perform prophylactic thyroidectomy in individuals at risk for medullary thyroid cancer. *Executive abstract* / Isabel M. Martínez Férez ; Román Villegas Portero.- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

70 p.; 24 cm.

1. Tiroidectomía 2. Proteínas Proto-Oncogénicas c-ret 3. Neoplasias de la Tiroides 4. Carcinoma Medular I Villegas Portero, Román II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Autores: Isabel M. Martínez Férez y Román Villegas Portero

Evaluación económica: Antonio Olry de Labry Lima<sup>1</sup>, Luis Sordo del Castillo<sup>2</sup>, Leticia García Mochón<sup>1</sup>, Clara Bermúdez Tamayo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Escuela Andaluza de Salud Pública (Granada).

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

©de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

©de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978 - 84 - 9699 - 01 - 80

NIPO: 354 - 07- 046 - X

Depósito Legal: SE - 3043 - 08

Imprime: Utrera Gráfica - 955 86 49 17 - utreragrafica@gmail.com

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

<http://publicaciones.administracion.es>

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

Análisis de mutaciones  
en el gen *RET*  
para la realización  
de tiroidectomías  
profilácticas en individuos  
en riesgo de cáncer  
medular de tiroides

Analysis of *RET* mutations  
to perform prophylactic  
thyroidectomy in individuals  
at risk for medullary thyroid  
cancer. *Executive abstract.*



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Plan de **Calidad**  
para el Sistema Nacional  
de Salud



*isc*  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

AEC  
Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias



## Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones. Los revisores han sido:

**Revisión interna:** José Antonio Navarro Caballero, Belén Corbacho Martín, Sergio Márquez Peláez.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| Índice de Tablas y Figuras                            | 10 |
| Abreviaturas                                          | 11 |
| Resumen ejecutivo                                     | 13 |
| Executive Abstract                                    | 17 |
| Introducción                                          | 21 |
| El cáncer de tiroides                                 | 21 |
| Síndrome MEN2: Cáncer medular de tiroides hereditario | 22 |
| Proto-oncogen RET                                     | 23 |
| Diagnóstico clínico y genético                        | 25 |
| Objetivos                                             | 26 |
| Material y Métodos                                    | 29 |
| Revisión de la literatura                             | 29 |
| Evaluación Económica                                  | 30 |
| Resultados                                            | 37 |
| Revisión sistemática                                  | 37 |
| Evaluación económica                                  | 50 |
| Discusión                                             | 53 |
| Conclusiones                                          | 59 |
| Recomendaciones                                       | 61 |
| Referencias                                           | 63 |
| Anexos                                                | 67 |
| Anexo 1: Estrategia de búsqueda                       | 67 |
| Anexo 2: Glosario                                     | 69 |

# Índice de Tablas y Figuras

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1: Penetrancia de la enfermedad                                                                                                                                           | 22 |
| Tabla 2: Resumen de costes asociados a las estrategias diagnósticas                                                                                                             | 33 |
| Tabla 3: Resumen de los valores de efectividad                                                                                                                                  | 34 |
| Tabla 4: Morbilidad post-operatoria                                                                                                                                             | 42 |
| Tabla 5: Histologías y niveles preoperatorios de calcitonina en individuos asintomáticos                                                                                        | 45 |
| Tabla 6: Cura y persistencia de la enfermedad en individuos asintomáticos tras la intervención                                                                                  | 47 |
| Tabla 7: Histologías y cura bioquímica relacionadas con los grupos de riesgo 1 y 2                                                                                              | 49 |
| Tabla 8: Edad mínima en años a la que se detectó el CMT y grupo de riesgo asociado                                                                                              | 50 |
| Tabla 9: Resultados con medida de efectividad casos vivos a los 10 años                                                                                                         | 51 |
| Figura 1: Representación esquemática de la proteína RET                                                                                                                         | 24 |
| Figura 2: Árbol de decisión de las estrategias diagnósticas del MEN2                                                                                                            | 31 |
| Figura 3: Medida de efectividad casos encontrados vivos                                                                                                                         | 51 |
| Figura 4: Análisis de sensibilidad de una vía en casos encontrados :<br>A. modificando la prevalencia. B. modificando el coste de las pruebas bioquímicas con casos encontrados | 52 |

# Abreviaturas

CCH: Hiperplasia de las células C

CMT: Cáncer medular de tiroides

CMTF: Cáncer medular de tiroides familiar

CMTM: Cáncer medular de tiroides metastásico

CT: calcitonina

CTb: calcitonina basal en plasma

CTp: calcitonina en plasma tras estimulación con pentagastrina.

GR: Grupo de Riesgo

MEN 2: Neoplasia Endocrina tipo 2

PHT: Hormona paratiroidea o parathormona

TSH: Hormona estimulante del tiroides, tirotropina

TTE: tiroidectomía temprana

TTA: tiroidectomía tardía



# Resumen ejecutivo

**Título:** Análisis de mutaciones en el gen *RET* para la realización de tiroidectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer medular de tiroides.

**Autores:** Isabel M. Martínez Férez y Román Villegas Portero.

## ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN:

El cáncer medular de tiroides (CMT) se desarrolla a partir de las células C (células productoras de calcitonina) y puede extenderse a los nódulos linfáticos, pulmones o hígado antes de ser detectado en el tiroides; también puede extenderse al cerebro, huesos y médula adrenal. Este tipo de cáncer representa aproximadamente el 5-10% de todos los tumores malignos del tiroides. De los CMT identificados alrededor del 75% son esporádicos y el 25% son hereditarios y se engloban bajo la denominación de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) [2].

La neoplasia endocrina tipo 2 (MEN 2) es un síndrome canceroso mendeliano autosómico dominante que está clasificado en 3 subgrupos clínicamente diferenciados: MEN 2A, carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) y MEN 2B. Todos ellos están caracterizados por un alto riesgo de desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT).

El síndrome MEN 2 está asociado a mutaciones localizadas en un único gen, el proto-oncogén *RET* [7]. Los familiares en primer grado de individuos con síndrome MEN2 presentan un 50% de riesgo de heredar la mutación del gen y por lo tanto de desarrollar cáncer. Antes de la identificación de las mutaciones del proto-oncogén *RET* asociadas al CMT, la única herramienta o método disponible para realizar un seguimiento de estas personas con riesgo era la medida de los niveles de calcitonina en el plasma sanguíneo.

El CMT es más difícil de curar que los cánceres diferenciados de tiroides (papilar y folicular) y presenta una mayor tasa de recurrencia de enfermedad y de mortalidad. A diferencia de los dos cánceres antes mencionados no se conoce una terapia efectiva para el CMT, ya que no responde ni a la radio ni a la quimioterapia. Hasta el momento el único tratamiento tanto preventivo como paliativo es la extirpación del tiroides (tiroidectomía) y de los nódulos linfáticos afectados.

## OBJETIVOS:

El objetivo principal del informe es dar respuesta a la cuestión de si la aplicación del diagnóstico genético mejora las expectativas de vida, así como la calidad de la misma, en aquellos individuos portadores de mutaciones en

el gen *RET* y por consiguiente, determinados a padecer cáncer medular de tiroides. Para ello el informe va a intentar determinar si el diagnóstico genético permite identificar a los portadores de mutaciones en fases de enfermedad más tempranas que las encontradas en los individuos identificados mediante cribado bioquímico, y si los pacientes intervenidos en base al diagnóstico genético presentan mejores perspectivas de vida que los intervenidos en base a síntomas clínicos o cribado bioquímico.

Un objetivo secundario del informe es analizar el coste-efectividad de las estrategias de diagnóstico (genético y bioquímico) del síndrome MEN2.

## **METODOLOGÍA:**

Con el fin de responder al objetivo principal del presente informe se realizó una búsqueda en la bases de referencias MEDLINE y EMBASE desde el año 1999 hasta agosto del 2006. Estas búsquedas se complementaron con consultas a las bibliotecas: Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination (CRD); así como una búsqueda libre en Internet. Los criterios de inclusión establecidos para la selección de estudios fueron, cualquier tipo de trabajo desde ensayo clínico aleatorizado hasta estudios observacionales con seguimiento que aportaran resultados de mortalidad-morbilidad de individuos asintomáticos pertenecientes a familias afectadas por el síndrome MEN2 y que hubieran sufrido una tiroidectomía profiláctica basada en un diagnóstico genético, en comparación con el mismo tipo de resultado en individuos con síntomas o seleccionados por cribado bioquímico.

Para la evaluación económica se realizó un estudio de coste-efectividad utilizando un árbol de decisión con un horizonte temporal de 10 años y desde la perspectiva del sistema sanitario.

## **RESULTADOS:**

En la búsqueda sistemática realizada no se encontraron ensayos clínicos, ni estudios de cohortes, ni estudios de casos y controles. Los 17 artículos encontrados que cumplieron los criterios de inclusión establecidos fueron estudios observacionales sin grupo control de baja calidad. Todos ellos fueron series de casos con una gran variabilidad en el tamaño de la muestra de estudio y una gran heterogeneidad en las poblaciones así como en las intervenciones quirúrgicas realizadas y en el seguimiento llevado a cabo en los pacientes. Todo ello implica serias limitaciones a la evidencia que sustentan sus conclusiones.

La morbilidad asociada a la intervención quirúrgica, daños en el nervio recurrente e hipotiroidismo, no fueron valorados en todos los estudios. En cuanto a daños en el nervio recurrente los que presentaban datos no observaron daños permanentes. El hipotiroidismo provocado por la extirpación del tiroides no fue mencionado en la mayoría de los estudios.

Sólo un estudio mostró la existencia de hipotiroidismo enmascarado en un considerable número de pacientes, es decir presentaban en los análisis niveles normales de hormona T4 (hormona tiroidea libre) pero niveles altos de TSH (hormona estimuladora del tiroides) lo que indicaba que la dosis de tiroxina dada a los pacientes no era la adecuada.

Las histologías realizadas a los individuos tiroidectomizados mostraron que la mayoría de los individuos asintomáticos portadores de mutaciones en el gen *RET* presentaban alteraciones histológicas en el tiroides. Además, se observaron portadores asintomáticos que teniendo niveles normales en las pruebas bioquímicas presentaban CMT y en algunos casos ya en fase metastásica.

Los resultados de la intervención fueron dados en todos los estudios como cura bioquímica, es decir determinaron los niveles de calcitonina tras la intervención y comprobaron si sus valores eran normales (cura) o continuaban altos (persistencia de la enfermedad). En la mayoría de los estudios los individuos asintomáticos intervenidos presentaban una mayor tasa de cura bioquímica que los individuos con síntomas. Si bien el tiempo de seguimiento de los pacientes fue insuficiente lo que dificulta la obtención de datos concluyentes sobre la recurrencia de la enfermedad; ya que un tiempo de seguimiento insuficiente suele dar resultados más optimistas que los obtenidos tras un tiempo adecuado.

La evaluación económica mostró que el cribado genético en la población de individuos en riesgo de CMT, por pertenencia a familias afectadas por el síndrome MEN2, es más efectivo y tiene menor coste que el cribado bioquímico de dicha población.

## **CONCLUSIONES:**

- La prueba bioquímica de medida de calcitonina en plasma, tanto basal como estimulada por pentagastrina, es un buen indicador de la existencia de una alteración histológica del tiroides pero no sirve para diferenciar CCH de CMT. Además, la prueba bioquímica da un número considerable de falsos negativos.
- Las histologías de los individuos intervenidos en base a análisis genéticos y sin alteraciones en los niveles de calcitonina, tanto basal como estimulada con pentagastrina, presentan estadios más tempranos de la enfermedad que las histologías encontradas en los individuos con alteraciones bioquímicas o con síntomas clínicos. Es importante indicar que en los pacientes con síntomas de enfermedad padecen con mayor frecuencia metástasis nodular y distal.

- Los resultados de todos los estudios indican que la realización de la intervención a una edad temprana, antes de que aparezcan indicios bioquímicos de desórdenes en las células C del tiroides, confiere mejores perspectivas de curación bioquímica y menor probabilidad de recurrencia de la enfermedad.
- La estrategia de control y diagnóstico del síndrome MEN2 mediante la prueba genética se muestra como la estrategia dominante frente a la de control y diagnóstico mediante pruebas bioquímicas.

### **RECOMENDACIONES:**

Aunque los resultados son buenos, la falta de calidad metodológica de estos estudios no permite la recomendación de esta propuesta de una forma generalizada, especialmente por el riesgo de dañar el nervio recurrente del cuello y las glándulas paratiroides durante la intervención, sobre todo en pacientes muy jóvenes.

Si bien, es recomendable el diagnóstico genético de los individuos pertenecientes a familias afectadas por el síndrome MEN2; ya que este diagnóstico permite la identificación precoz de individuos portadores de mutaciones en *RET*.

# Executive Abstract

**Title:** Analysis of RET mutations to perform prophylactic thyroidectomy in individuals at risk for medullary thyroid cancer.

**Authors:** Isabel M. Martínez Férrez and Román Villegas Portero.

## BACKGROUND AND RATIONALE:

Medullary thyroid cancer (MTC) is originated in C cells (calcitonin-producing-cell); and it can spread to lymph nodes, lungs or liver before being detected in thyroids; it can also spread to brain, bones and adrenal medulla. This type of cancer accounts for about 5-10% of all thyroid malignant tumours. Of the identified MTC, roughly 75% are sporadic and the other 25% are inherited. Hereditary forms of MTC occur as part of MEN2A syndrome [2].

Multiple endocrine neoplasia II (MEN II) is an autosomal dominant cancer syndrome. It can be classified into 3 subgroups which are clinically differentiated: MEN 2A, familial medullary thyroid cancer (FMTC), and MEN 2B. All of them carry a high risk for developing medullary thyroid cancer (MTC).

MEN 2 syndrome is associated with mutations in an only gene, called *RET* proto-oncogene [7]. First degree relatives of MEN 2 syndrome individuals are at 50% risk for inheriting gene mutation, and hence, developing cancer. Before identifying *RET* proto-oncogene mutations associated to MTC, the only available tool for screening at risk individuals was measuring plasma calcitonin levels.

MTC is more difficult to heal than differentiated thyroid cancers (papillary and follicular). It accounts for a higher recurrence disease and mortality rate. In comparison with the before mentioned cancers, an effective therapy for MTC remains unknown, since the latter does not respond either to radiotherapy or to chemotherapy. Thyroids' removal (thyroidectomy) and the lymph nodes affected are the only treatments as preventive as palliative.

## OBJECTIVES:

The main objective of the report is answering the question raised about if the genetic diagnostic application improves expectancy and quality of life in those individuals carrying *RET* mutations, and as a result, doomed to suffer from medullary thyroid cancer. For that purpose, the report is

intending to determine if genetic diagnosis allows for identifying mutation carriers earlier in the disease than in individuals identified by biochemical screening, and if the patients operated according to genetic diagnosis have better prospective for life than those operated following clinical symptoms or biochemical screening.

The secondary aim of the report is the cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies (genetic and biochemical) for MEN2 syndrome.

## **METHODS:**

With the purpose of dealing with the main issue addressed in the present report, MEDLINE, and EMBASE data bases were searched on from 1999 to August 2006. The searches were complemented with look-ups on libraries: Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination (CRD); as well as browsing on internet. The inclusion criteria established to select the studies were: any kind of article from randomised clinical trial to observational follow-up studies which provided results on mortality-morbidity of asymptomatic individuals who belong to families affected by MEN2 syndrome and had suffered from prophylactic thyroidectomy following genetic diagnosis in comparison with the same result in individuals with symptoms or selected by biochemical screening.

A cost-effectiveness study was conducted to realize the economic assessment by using a decision-tree with 10 years time horizon and from the health system's point of view.

## **RESULTS:**

Neither clinical trials, nor cohort studies, nor case and control studies were found in the systematic search. 17 studies were located that met the established inclusion criteria. They were observational studies without control group, and had low quality. All of them were case series with great variability in size of the study sample, and great heterogeneity in populations, surgeries as well as in the patients' follow-up. All these seriously hinder the evidence backed by their conclusions.

Morbidity associated to surgery, damage to recurrent nerve and hyperthyroidism were not assessed in all papers. Concerning damage to recurrent nerve, those papers that provided data did not observe any permanent damage. Hyperthyroidism provoked by thyroids extirpation was not mentioned by most of the articles. Only one paper showed the existence of blinded hyperthyroidism in a great amount of patients, i.e. their tests showed normal levels of T4 hormone (free thyroid hormone); but, they also showed high levels of TSH (thyroid stimulating hormone), which pointed at the fact that patients were given inappropriate doses of thyroxine.

The histologies performed to the thyroidectomised individuals reported that most of asymptomatic subjects carrying *RET* mutations had histological alterations in thyroids. Moreover asymptomatic carriers were reported to have MTC, some of them were already in metastatic phases, but their biochemical testing showed normal levels.

All studies informed the results from the surgery were biochemical healing, i.e. they measured calcitonin levels after surgery, and checked if their rates were normal (healing) or remained high (persistence of disease). Most of the studies reported that the operated asymptomatic subjects' biochemical, healing rate was higher than symptomatic individuals' one. However, patients' follow-up time was not enough, so conclusive data on the disease's recurrence was hindered from being obtained, since an insufficient follow-up time usually provides more optimistic results than those gotten after waiting the proper time.

The economic assessment showed that genetic screening is more effective and costs less than biochemical screening as performed in population at risk for MTC because of belonging to families affected by MEN 2 syndrome.

## **CONCLUSIONS:**

- Plasma calcitonin biochemical testing, as basal as stimulated by pentagastrin, is a good marker of the existence of thyroids' histological alteration, but is not useful to distinguish between C-cell hyperplasia and MTC. Besides, the biochemical testing provides a great number of false-negative rates.
- The histologies of the subjects operated according to genetic testings and who had no calcitonin level alterations, as basal as stimulated by pentagastrin, present earlier stages of the disease than the histologies found in individuals with biochemical alterations or clinical symptoms. It is important to mention that patients with disease-related symptoms suffer from nodular and distal metastases more frequently.
- The results from all the papers pinpoint that surgery at an early age, before any biochemical sign related to thyroids C cell disorders appear, confers better prospective for biochemical healing and the disease is less likely to recur.
- The strategy addressing control and diagnosis of MEN2 syndrome by genetic testing is considered to be the dominant strategy as opposed to control and diagnosis strategy via biochemical testing.

## **RECOMMENDATIONS:**

Although the outcomes are fine, such papers lack methodological quality, so that the proposal cannot be recommended in general terms, especially for the risk it carries to damage the recurrent nerve in neck and parathyroid glands during surgery, above all in very young patients.

However, it is advisable the genetic testing of individuals from families affected by MEN 2 syndrome, since the test identifies *RET* mutation carriers early.

# Introducción

## El cáncer de tiroides

Los cánceres de glándulas endocrinas son poco frecuentes en la población, si bien dentro de este tipo de cáncer, el de tiroides representa el 87% [1], siendo uno de los cánceres con mayor tasa de curación.

Se han descrito cuatro tipos de cáncer de tiroides: papilar, folicular, anaplásico y medular.

El cáncer papilar es el más común, representa aproximadamente el 80% del total. Se desarrolla a partir de las células foliculares y crece de forma lenta, presentándose en individuos adultos (30-50 años). Se detecta normalmente en un lóbulo, no es muy invasivo y es muy rara la metástasis en órganos distantes. Debido a estas características presenta una alta tasa de curación tras la extirpación del lóbulo donde se localiza el tumor.

El cáncer folicular es el segundo tipo más común de cáncer de tiroides, representa más del 10% de los casos. Normalmente queda confinado en la glándula, aunque puede extenderse a otras áreas del cuerpo como huesos y pulmones. Suele aparecer en individuos adultos (40-60 años) y presenta una alta tasa de curación.

El cáncer anaplásico, también denominado no diferenciado, es muy poco frecuente; representa solamente un 1% del total de los cánceres de tiroides. A menudo se desarrolla a partir de un cáncer papilar o folicular ya existente. Es muy agresivo y de difícil tratamiento, con una tasa de curación muy baja, la mayoría de los pacientes no sobreviven más de un año tras el diagnóstico de la enfermedad. Se desarrolla principalmente en personas mayores de 60 años.

El cáncer medular de tiroides (CMT) se desarrolla a partir de las células C (células productoras de calcitonina que se encuentran dispersas entre las células que tapizan el folículo del tiroides), y puede extenderse a los nódulos linfáticos, pulmones o hígado antes de ser detectado en el tiroides; también puede extenderse al cerebro, huesos y médula adrenal. Este tipo de cáncer representa aproximadamente el 5-10% de todos los tumores malignos del tiroides.

De los CMT identificados, alrededor del 75% son esporádicos y el 25% son hereditarios, estos últimos se engloban bajo la denominación de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) [2]. La edad de aparición de la enfermedad suele variar entre los CMT esporádicos (a partir 60 años) y los hereditarios (20-40 años) [2].

# Síndrome MEN2: Cáncer medular de tiroides hereditario

La neoplasia endocrina tipo 2 (MEN 2) es un síndrome canceroso mendeliano autosómico dominante que está clasificado en 3 subgrupos clínicamente diferenciados: MEN 2A, carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) y MEN 2B. Todos ellos están caracterizados por un alto riesgo de desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT). Los individuos pertenecientes a los subtipos MEN2A y MEN2B presentan un alto riesgo de aparición de feocromocitoma, y los individuos MEN 2A además tienen riesgo de adenoma de paratiroides. Los porcentajes de las características clínicas de cada subtipo están resumidos en la tabla 1 [3].

| Tabla 1: Penetrancia de la enfermedad |      |                |                      |
|---------------------------------------|------|----------------|----------------------|
| Subtipo                               | CMT  | Feocromocitoma | Adenoma paratiroideo |
| MEN 2A                                | 95%  | 50%            | 20-30%               |
| CMTF                                  | 100% | 0%             | 0%                   |
| MEN 2B                                | 100% | 50%            | Poco común           |

La variante MEN2A representa el 80% de los casos MEN2, el CMTF supone un 5-10% de los casos y la variante MEN2B es la menos frecuente, representando sólo el 5% de los casos, si bien ésta última presenta unas características clínicas concretas. Así en los individuos MEN2B el CMT es más agresivo que en las otras variantes, y además presentan otros síntomas como son: neuromas mucosos en la lengua, en los labios y en las zonas subconjuntivas; y ganglioneuromas difusos en el tracto gastrointestinal [4].

El CMT es la primera manifestación neoplásica en la mayoría de los individuos MEN2 debido a su temprana aparición y a su alta penetrancia. Esto ha provocado que algunas familias MEN2A hayan sido incluidas incorrectamente dentro del grupo de CMTF, con el consiguiente riesgo de no prevenir el desarrollo de feocromocitoma. Se han establecido unos criterios estrictos para la inclusión de una familia dentro del grupo de CMTF: debe haber más de 10 miembros portadores o afectados por la enfermedad, y no debe haberse detectado en ellos ni feocromocitoma ni adenoma paratiroideo [5].

El CMT es más difícil de curar que los cánceres diferenciados de tiroides (papilar y folicular) y presenta una mayor tasa de recurrencia de enfermedad y de mortalidad. A diferencia de los dos cánceres antes mencionados no se conoce una terapia efectiva para el CMT, ya que no responde ni a la radio ni a la quimioterapia. Hasta el momento el único tratamiento, tanto preventivo como paliativo, es la extirpación del tiroides (tiroidectomía) y de los nódulos linfáticos afectados [6].

Tras la intervención quirúrgica, a todos los pacientes se les tiene que administrar la hormona tiroidea, y deben ser sometidos a un seguimiento de niveles de calcitonina para detectar la posible recurrencia de la enfermedad. Además si el paciente presenta MEN2A o B, la tiroidectomía no elimina la posibilidad de aparición de feocromocitoma, por lo que debe realizarse un seguimiento para la detección de su posible aparición [3].

## Proto-oncogen RET

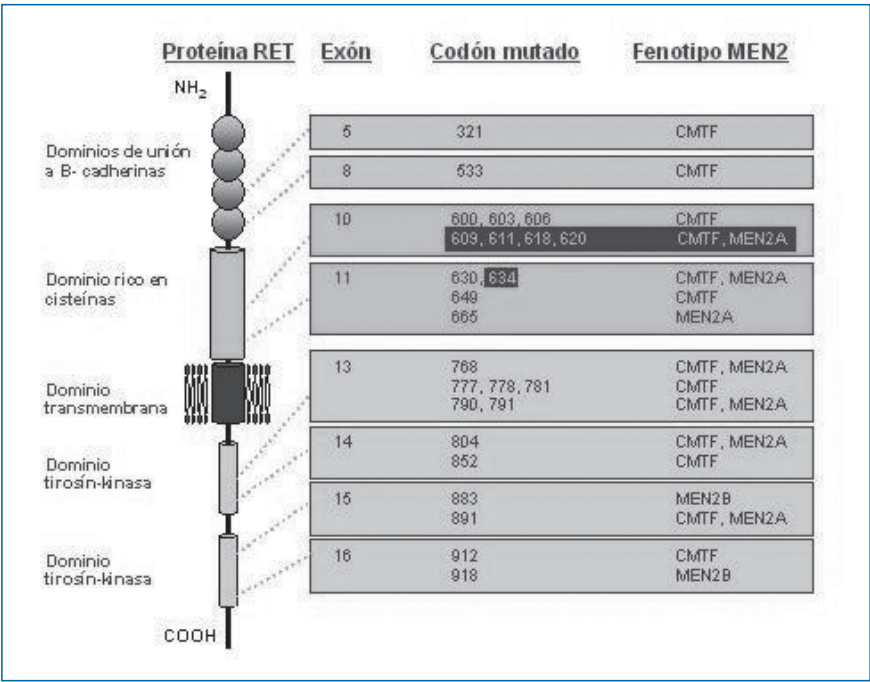
El síndrome MEN 2 está asociado a mutaciones localizadas en un único gen, el proto-oncogen *RET* [7], que está localizado en el brazo largo del cromosoma 10q11,2 y comprende 21 exones [2].

Los análisis genéticos han mostrado que aproximadamente el 95% de las familias con MEN2A son portadoras de mutaciones en el exón 10 u 11, aunque se han identificado mutaciones en otros exones; el 95% de los individuos MEN2B presentan una mutación puntual en el codón 918 en el exón 16, aunque al igual que en el caso de los individuos MEN2A otras mutaciones menos frecuentes han sido descritas en el exón 15; por último el 88% de las familias con CMTF presentan mutaciones germinales identificables en el gen *RET*, principalmente en uno de los cinco codones que codifican los residuos de cisteína de los exones 10 y 11. Otras mutaciones identificadas en pacientes MEN2 se han descrito en codones que afectan al dominio intracelular de la proteína [3].

El gen *RET* codifica una proteína de la familia de los receptores de membrana. Como la mayoría de estas proteínas presentan tres dominios diferenciados, un dominio extracelular altamente conservado, rico en cisteínas (codificado en los exones 10 y 11), un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina-kinasa (codificado en los exones 13,14,15 y 16) [8]. La proteína interacciona a través de su dominio extracelular con factores externos provocando la respuesta celular a dichos factores. Entre las respuestas celulares se encuentran la división celular, la diferenciación de las células para llevar a cabo funciones especializadas y la muerte celular programada [2].

La proteína codificada por el gen *RET* es esencial para la diferenciación neuronal, incluyendo la diferenciación de las células nerviosas del intestino (neuronas entéricas) y de las células nerviosas del sistema nervioso autónomo que controlan funciones involuntarias del cuerpo como la frecuencia cardíaca. La proteína RET también es necesaria para el desarrollo normal del riñón y la producción de esperma [9].

**Figura 1:** Representación esquemática de la proteína RET mostrando la mayoría de los codones afectados por mutaciones asociadas al síndrome MEN2 [2, 8]. Las mutaciones más frecuentes en MEN2A y CMTF están indicadas en sombreado [8].



Se ha establecido cierta correlación entre el genotipo (mutación en *RET*) y la expresión fenotípica del síndrome MEN 2. Según esta correlación los portadores de mutaciones en *RET* pueden incluirse dentro de tres grupos de riesgo (nivel 1 a 3) dependiendo de la mutación y que se corresponden con diferente agresividad del CMT [5]:

*Nivel 1 o de alto riesgo:* aquellos portadores de mutaciones en los codones 609, 768, 790, 791, 804 y 891.

*Nivel 2 o de mayor riesgo:* se incluyen en este grupo los portadores de mutaciones en los codones 611, 618, 629 y 634.

*Nivel 3 o de máximo riesgo:* incluye a los portadores de mutaciones en los codones 883 y 918 del gen.

Las principales mutaciones identificadas, así como su localización en el gen y su fenotipo asociado, se resumen en la figura 1.

## Diagnóstico clínico y genético

Los familiares en primer grado de individuos con síndrome MEN2 presentan un 50% de riesgo de heredar la mutación del gen y por lo tanto de desarrollar cáncer. Antes de la identificación de las mutaciones del proto-oncogen *RET* asociadas al CMT, la única herramienta o método disponible para realizar un seguimiento de estas personas con riesgo era la medida de los niveles de calcitonina en el plasma sanguíneo. La calcitonina es segregada por las células C del tiroides, de manera que niveles anormales de esta hormona indican un desorden en dichas células, y ha sido utilizada de forma generalizada como marcador del CMT [5]. Para el diagnóstico se han venido realizando tanto determinaciones de niveles basales de calcitonina como determinaciones de niveles tras la estimulación con pentagastrina.

La medida de calcitonina no permite diferenciar entre hiperplasia y carcinoma, por lo que da lugar a un número significativo de falsos positivos [10], que potencialmente serían sometidos innecesariamente a intervención, y a un alto número de falsos negativos [11-13], que serían privados de tratamiento. El análisis molecular del gen *RET* en aquellos individuos con riesgo de CMT se ha convertido en la prueba estándar para el diagnóstico preventivo de esta enfermedad [11,14]. La medida de niveles de calcitonina en sangre sigue siendo de todas formas, el método utilizado para el seguimiento de pacientes una vez sometidos a la intervención.

La gran ventaja del diagnóstico genético frente al diagnóstico bioquímico (niveles de calcitonina), es su valor preventivo al tener la posibilidad de realizar la intervención quirúrgica antes de que aparezca hiperplasia en las células, se desarrolle el CMT y aparezca metástasis en los nódulos linfáticos. Además, el diagnóstico genético permite excluir de los programas de seguimiento, y de una posible intervención, a los individuos no portadores de la mutación.

En 1999 en el Séptimo Simposio Internacional sobre Neoplasia Endocrina Múltiple que tuvo lugar en Gubbio, Italia (Seventh International Workshop on Múltiple Endocrine Neoplasia) se propusieron por consenso una serie de líneas de actuación entre las cuales se pueden destacar las siguientes:

La realización del análisis genético debería ser obligatoria en aquellos niños que tengan el 50% de riesgo de padecer la enfermedad.

La decisión de proceder a una tiroidectomía debe estar basada en el análisis genético en lugar del análisis bioquímico.

La edad a la que realizar la intervención debe venir indicada por el nivel de riesgo del portador de la mutación (nivel 1, 2 ó 3); siendo la edad recomendada para los individuos MEN2B (nivel 3) de 6 meses y para los MEN2A de 5 años [5].

Estas indicaciones son recogidas más recientemente en la Guía de Práctica Clínica del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) del año 2006. En esta guía se recomienda el análisis genético de los individuos con antecedentes familiares de cáncer medular de tiroides y la realización de tiroidectomías profilácticas. Asimismo, recomienda la tiroidectomía en individuos MEN2B en el primer año de vida o en el momento del diagnóstico; y en individuos MEN2A la recomendación es realizar la intervención a la edad de 5 años o cuando se identifique la mutación. Aunque la guía indica que en el caso de los individuos MEN 2A del grupo de riesgo 1, al desarrollar el CMT generalmente a una edad más tardía y ser menos letal, pueden realizarse medidas de calcitonina estimulada por pentagastrina de forma anual y postergar la tiroidectomía hasta que los análisis den resultados anormales o una edad de 10 años [15].

## Objetivos

El objetivo principal del informe es dar respuesta a la cuestión de si la aplicación de esta nueva tecnología mejora las expectativas de vida, así como la calidad de la misma en aquellos individuos portadores de mutaciones en el gen *RET* y por consiguiente, determinados a padecer cáncer medular de tiroides.

Para fundamentar la respuesta se tratará de determinar:

1. Si el diagnóstico o cribado genético dentro de la población de riesgo por pertenencia a familias con antecedentes de cáncer medular de tiroides (familias con síndrome MEN2), nos permite identificar a los portadores de las mutaciones antes de que presenten indicios de enfermedad, es decir sanos o en fases de enfermedad más tempranas que las obtenidas por cribado bioquímico.

2. Si los pacientes que han sido intervenidos en base al diagnóstico genético presentan mejores perspectivas de vida que los intervenidos en base a síntomas clínicos o cribado bioquímico.

Como objetivo secundario se plantea analizar el coste-efectividad de las estrategias de diagnóstico (genético y bioquímico) del síndrome MEN2.



# Material y Métodos

## Revisión de la literatura

### Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

### Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se han realizado estrategias de búsqueda para las bases de referencias MEDLINE y EMBASE, desde el año 1999 hasta agosto del 2006. Las estrategias se muestran en el anexo 1.

Estas estrategias se complementaron con consultas a las bibliotecas: Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination (CRD); así como una búsqueda libre en Internet, aplicando en ambos casos una estrategia similar a la descrita en el anexo 1 pero utilizando, además, los mismos términos en español.

También se han consultado las listas de referencia de los artículos seleccionados.

Otras referencias fueron aportadas tras una revisión secundaria de los artículos obtenidos en las estrategias de búsqueda antes descritas.

### *Criterios de inclusión de los artículos*

Se decidió considerar aquellos trabajos que incluyeran individuos con antecedentes familiares de cáncer medular de tiroides seleccionados por pruebas genéticas, que hubieran sufrido tiroidectomías profilácticas y un seguimiento tras la intervención. Se han incluido estudios sin límite de idioma.

Los criterios de inclusión se establecieron en base a:

**Población:** Individuos con antecedentes familiares de cáncer medular de tiroides seleccionados por análisis genético (portadores de mutaciones en el gen *RET*) y que no presentaran síntomas de enfermedad.

**Intervención:** Todos los tipos de tiroidectomías realizadas con el objetivo de prevenir o reducir el riesgo de cáncer medular de tiroides; es decir tanto tiroidectomías totales sin disección nodular como tiroidectomías totales con disección de nódulos linfáticos centrales y/o cervicales.

**Comparación:** de la intervención frente a cualquier tratamiento alternativo incluyendo la ausencia de éste.

**Resultados:** aquellos artículos que incluyeran incidencia de cáncer medular de tiroides, mortalidad por CMT y/o morbilidad tras la intervención (tiroidectomía).

**Diseño:** Todos los estudios con un grupo control; es decir: ensayo controlado aleatorio, estudio de cohorte (prospectivo o retrospectivo) o estudio de casos y controles. Y estudios observacionales que incluyeran un seguimiento de los pacientes que sufren la intervención.

Se excluyeron las publicaciones como cartas, editoriales y todas aquellas que no incluyeran estudios originales sobre el tema.

Se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados, valorando los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa. Cuando fue posible, se aplicaron los criterios CASP para pruebas diagnósticas.

## Evaluación Económica

### Tipo de estudio

Se realizó un análisis de coste-efectividad dado que no se disponen de valores de preferencias de los pacientes.

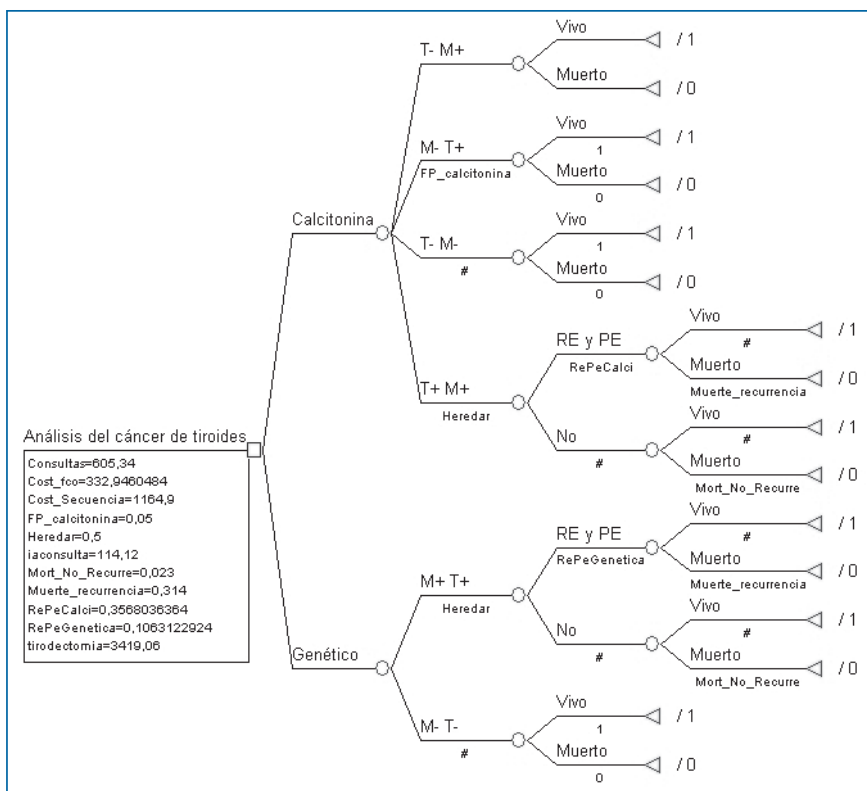
### Metodología

Los análisis se realizaron bajo la perspectiva del sistema sanitario. Las estrategias a comparar fueron la realización de la prueba genética (secuenciación del gen *RET*) frente a la realización de la prueba bioquímica (medida de la calcitonina) para la detección del síndrome MEN2.

Los individuos con un familiar de primer grado afectado por el síndrome MEN2 pueden seguir dos estrategias diferentes en el diagnóstico de la enfermedad (figura 1):

- **Prueba genética:** La secuenciación es considerada como el patrón de oro (gold standard) considerando sus valores de sensibilidad y especificidad del 100%. Los individuos con resultados positivos en la prueba son identificados como portadores de una mutación en *RET* y desarrollarán por consiguiente CMT. Los individuos no portadores de mutación en *RET* estarán libres de desarrollar la enfermedad y no se les realizará ningún tipo de seguimiento.
- **Prueba bioquímica:** Para el diagnóstico de la enfermedad se utiliza la determinación de los niveles de calcitonina (CT), tanto basales como estimulados con pentagastrina. Niveles anormales de CT indicaría un desorden en la células C del tiroides.

**Figura 2:** Árbol de decisión de las estrategias diagnósticas del MEN2. M+: portador de mutación; M-: no portador de mutación; T+: Test positivo; T-: Test negativo; RE: recurrencia, PE: persistencia; FP: falso positivo



Aquellos sujetos a los que se les diagnostique la enfermedad se les realizará una intervención de tiroidectomía.

En ambas estrategias, los individuos que tras la intervención presenten niveles anormales de calcitonina son considerados con persistencia de enfermedad. Los individuos con niveles de calcitonina normales tras la intervención, pero que presentan un incremento en dichos niveles a lo largo de su seguimiento, se les considera individuos con recurrencia de enfermedad.

Además, el seguimiento del MEN 2 incluye evaluación basal y periódica de los niveles de calcitonina, catecolaminas (estudio plasmático y excreción de metanefrinas en orina de 24 horas), calcio, hormona paratiroidea (PTH) y determinación de Antígeno Carcinoembrionario (CEA) [15]. (Este seguimiento bioquímico se realiza a todos los individuos de la estrategia bioquímica y solo aquellos portadores de la mutación en la rama de prueba genética).

#### *Estimación de costes directos*

Los costes asociados a las estrategias de diagnóstico antes mencionadas se muestran en la tabla 2. Para su estimación se utilizaron los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD), identificando las principales actividades y posteriormente se les asignó su coste según los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por centros dependientes del SSPA [16].

| <b>Tabla 2: Resumen se costes asociados a las estrategias diagnósticas</b> |             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Coste en euros (€)                                                         |             |
| Coste de las pruebas                                                       |             |
| Prueba genética                                                            | 1.164,9 €   |
| Pruebas bioquímicas                                                        | 79,68 €     |
| Calcitonina                                                                | 23, 3 €     |
| Catecolaminas                                                              | 17,47 €     |
| Antígeno Carcinoembrionario                                                | 9,32 €      |
| Metanefrinas                                                               | 17,47 €     |
| Calcio                                                                     | 0,47 €      |
| Hormona paratiroidea (PHT)                                                 | 11,65 €     |
| Coste de los fármacos                                                      |             |
| Calcitonina                                                                | 81,18 €     |
| Tiroxina                                                                   | 2,75 €      |
| Coste de las intervenciones                                                |             |
| Tiroidectomía                                                              | 3.419, 06 € |
| Coste de las visitas médicas                                               |             |
| Primera visita                                                             | 114,12 €    |
| Sucesivas visitas                                                          | 54,58 €     |
| *costes en euros de 2005                                                   |             |

### *Efectividad*

Dada ausencia de información en la literatura en lugar de tomar probabilidades anuales o tasas anuales de transición a los diferentes estados de salud, se consideró más oportuno realizarlo con probabilidades acumuladas. Para ello se consideró un horizonte temporal de 10 años. Este aspecto hace que no se puede determinar el coste exacto por ello es necesario tomar algunas asunciones. Así, se asumió que los pacientes a los que se les realizó el diagnóstico mediante prueba genética están en tratamiento los 10 años, mientras que aquellos que se les realiza el control mediante pruebas bioquímicas están 9 años en tratamiento farmacológico. Dado que unas de las complicaciones de la tiroidectomía es la ablación de las glándulas

paratiroides, lo que conlleva la toma de la terapia hormonal sustitutiva con hormona paratiroidea (PHT), este aspecto solo se tuvo en cuenta para la imputación de costes.

La probabilidad de que la un individuo con un pariente de primer grado afectado por MEN2 herede la mutación es del 50%.

La mortalidad en los pacientes curados y no curados es la recogida por Moglidiani et al. la cual tiene en cuenta la mortalidad por todas las causas [17].

| Tabla 3: Resumen de los valores de efectividad         |         |
|--------------------------------------------------------|---------|
| Hipoparatiroidismo                                     | 3,629 % |
| Mortalidad en pacientes curados                        | 2,3%    |
| Mortalidad en pacientes no curados                     | 31,4%   |
| Probabilidad de heredar la mutación                    | 50%     |
| Probabilidad de falsos positivos con prueba bioquímica | 5%      |
| Sensibilidad y especificidad de la prueba genética     | 100%    |
|                                                        |         |

*Análisis de coste-efectividad*

Se realizó un análisis de decisión para evaluar las pruebas diagnósticas y estudios de laboratorio utilizados para la detección y control del síndrome MEN2. En primer lugar, se construyó un árbol de decisión estructurado de acuerdo con el orden cronológico del proceso y teniendo en cuenta la secuencia lógica de actividades (Figura 2). El nodo inicial representado por un cuadrado es un nodo de decisión, donde la elección de un camino u otro la tiene exclusivamente el profesional sanitario. Los nodos representados con un círculo son los nodos probabilísticos, donde la elección de las diferentes ramas esta determinado por la probabilidad. Los nodos terminales de forma triangular, representan el final de cada una de las estrategias diagnósticas, para las que se estableció una doble valoración: la efectividad en la detección de mutaciones y su coste asociado.

Para cada alternativa se calcula el coste, el coste incremental, la efectividad, la efectividad incremental y el índice coste-efectividad. Finalmente, se calcula el parámetro coste-efectividad incremental, que relaciona el coste y el resultado, y se calcula de la siguiente manera: (coste

alternativa B- coste alternativa A)/(efectividad alternativa B - efectividad alternativa A). Esta cantidad describe lo que cuesta una unidad de efecto, gracias a elegir la estrategia B, con respecto a la A. Una estrategia resulta dominada por un ratio coste efectividad que la otra estrategia.

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad para establecer la robustez del modelo y explorar las diferencias entre las opciones de los costes y probabilidades. En cuanto a los análisis de sensibilidad se realizaron de un vía y para ello se modificaron la prevalencia de pacientes con el síndrome MEN2 y el coste de las pruebas bioquímicas en un 50%. Para la elaboración del árbol de decisión y el análisis de los datos se ha utilizado el software Tree-age Pro 2006.

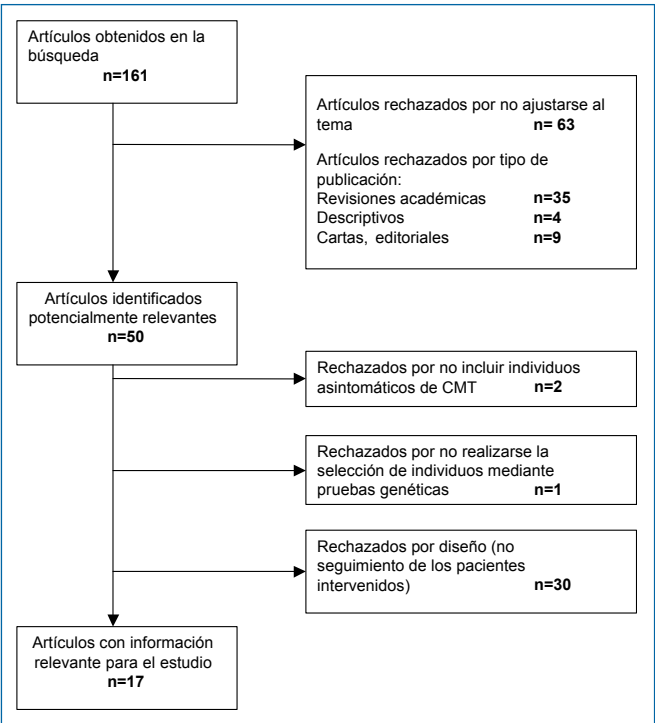


# Resultados

## Revisión sistemática

### Resultados de la búsqueda

La estrategia de búsqueda realizada permitió identificar un total de 161 referencias. De las que se excluyeron 111 por título y abstract. Se seleccionaron 50 artículos que eran potencialmente relevantes en el tema de investigación y que se recuperaron a texto completo para una evaluación más detallada. Se aplicaron los criterios de inclusión antes mencionados y se seleccionaron finalmente 17 artículos que han sido utilizados en la elaboración de este informe. En el siguiente diagrama de flujo se representa el resultado de la aplicación de los criterios de inclusión.



## Calidad de los estudios encontrados

Todos los artículos encontrados que cumplieron los criterios de inclusión establecidos, y por lo tanto han sido evaluados, fueron estudios observacionales sin grupo control de baja calidad. Todos ellos eran series de casos en las que se estudió una población de individuos portadores de mutaciones en el gen *RET* asociado al síndrome de neoplasia endocrina múltiple o MEN2, que habían sufrido una intervención de extirpación total del tiroides y que tras la intervención fueron sometidos a algún tipo de seguimiento.

Existió una gran heterogeneidad entre las intervenciones realizadas en los estudios.

Los artículos presentaron serias limitaciones metodológicas que incluyeron deficiencias en la descripción de aspectos importantes. En los estudios de Belli 2003; Carli 2001; Szinnai 2003; van Heurn 1999 no se describía el seguimiento de los individuos intervenidos. En Belli 2003; Carli 2001; Niccoli-Sire 2001; Szinnai 2003; no describieron las intervenciones realizadas.

Únicamente en 10 artículos [18, 23-31] se indicaban los resultados y complicaciones propias de la intervención quirúrgica, ya fueran transitorias como permanentes; en el resto no se mencionan.

Uno de los artículos incluidos, Szinnai 2003, incluía 4 pacientes propios y una revisión sistemática de la bibliografía hasta la fecha, si bien la revisión presentó limitaciones, (la búsqueda sólo se ha realizado en la base de datos MEDLINE) y sólo incluyó artículos escritos en inglés y alemán. Además no especificó el tipo de intervención, y si los pacientes sufrieron o no disección de nódulos linfáticos.

## Descripción de los artículos

No se han encontrado ensayos clínicos, ni estudios de cohortes, ni casos y controles. Solamente se han localizado estudios de series de casos, que presentaron limitaciones en cuanto a la evidencia que sustentaban sus conclusiones.

Se han evaluado 17 artículos seleccionados de la búsqueda y que cumplían los criterios de inclusión establecidos.

### *Población de estudio:*

Los estudios presentaron poblaciones heterogéneas; en general todos incluyeron individuos asintomáticos y en 3 artículos [19, 22, 32] además se incluyeron individuos índice o sintomáticos. Se definieron individuos asintomáticos como aquellos individuos sin síntomas clínicos pero con indicadores genéticos o bioquímicos del CMTF, es decir fueron identificados como portadores de mutaciones en el gen *RET* por análisis genético o por presentar niveles altos en las medidas de calcitonina (CT) basal en plasma o en la prueba de estimulación de calcitonina por pentagastrina. Se seleccionaron estos individuos ya que el objetivo del informe era comprobar si la intervención preventiva conllevaba una mejora en el grupo de riesgo, es decir en los portadores de las mutaciones en *RET*.

En 15 de los artículos se especificaron las mutaciones del gen *RET* asociadas a los individuos de los estudios excepto en dos [19, 23] donde hablaban de forma general de grupo de riesgo 1 y/o 2.

El número de individuos estudiados en los artículos variaba desde 4 hasta 108. De los 17 artículos, en 8 la media de edad era menos de 20 años (niños y adolescentes) en los restantes hubo una gran heterogeneidad en cuanto a la edad de los individuos de la población de estudio. En general, en los estudios realizados con portadores de mutaciones pertenecientes al grupo de riesgo 2 (alto) y 3 (máximo) los individuos presentaron edades inferiores a 20 años (pacientes pediátricos) mientras que la edad de los individuos estudiados del grupo de riesgo 1 (menor riesgo) osciló entre los 6 y los 78 años.

### *Intervención:*

Se observó una gran variabilidad en el número de intervenciones realizadas en los estudios incluidos (entre 3 [24] y 86 [22]).

Todos los individuos intervenidos fueron sometidos a tiroidectomías totales, aunque no existió un criterio común en los estudios sobre la disección o no de los nódulos linfáticos, y en caso de realizarla tampoco hubo consenso en las razones para ello.

Hubo estudios donde a los individuos sometidos a disección nodular se les diseccionó el compartimento nodular central que comprendía toda la zona entre las venas yugulares desde el hioides hasta el mediasteno superior [22-33]. Otros sufrieron disección de los nódulos de uno o de los dos compartimentos laterales [23, 28, 33], otros fueron sometidos a extirpaciones puntuales de nódulos [18, 23, 27, 28, 33] o a simples exploraciones del surco tráqueo-esofágico y disección del tejido glandular allí presente [26, 29]. En algunos casos sufrieron varias de las disecciones antes mencionadas [23, 26, 28, 33].

En 3 estudios [19- 21] no se describieron las intervenciones realizadas.

#### *Seguimiento:*

Todos los artículos presentaron seguimiento de los pacientes intervenidos, aunque la metodología y duración del mismo varió mucho entre los estudios. En cuanto al método de seguimiento llevado a cabo:

- 4 estudios no realizaron una descripción de la metodología del seguimiento [18- 21].
- en 5 estudios el seguimiento consistió en la realización de medidas de CT [23, 25, 31, 33, 34].
- en los 8 restantes además de las medidas de CT en plasma se realizaron otras pruebas como medidas de catecolaminas en orina para la detección de feocromocitoma, medidas de Calcio y PHT, ultrasonidos cervical, medidas de TSH y T4 libre [22, 24, 26-30, 32].

Los artículos presentaron diferentes tiempos medios de seguimiento:

- $\leq 3$  años de seguimiento: 6 estudios [18- 21, 24, 34].
- 3-5 años de seguimiento: 4 estudios [23, 25, 28, 33]
- $>5$  años de seguimiento: 6 estudios [26, 27, 29-32]

El mayor tiempo medio de seguimiento fue de 9 años [29], y el menor 12 meses [24], presentando la mayoría de los artículos un rango de tiempo de seguimiento muy amplio.

Un estudio [22] presentó diferentes tiempos medios de seguimiento en función de que el paciente fuera sintomático o asintomático y del grupo de riesgo al que pertenecían los individuos.

## Resultados de los estudios

Todos los artículos han considerado como variables de resultado, los niveles de calcitonina basales y los niveles de calcitonina estimulados con pentagastrina, tras la operación (datos post-operatorios) y tras un determinado tiempo de seguimiento. Esta variable fue considerada como medida de cura bioquímica o de falta de indicios de enfermedad.

Ningún estudio dió resultados de mortalidad de portadores de mutaciones en *RET* sin síntomas de enfermedad. Las variables que se han considerado para la determinación del resultado de la intervención en

individuos portadores de mutaciones en *RET*, han sido variables intermedias; es decir, no se han evaluado efectos definitivos como mortalidad, sino parámetros que intentan reflejar el resultado final que interesa.

En el estudio de Niccoli-Sire 2001 donde había dos poblaciones, una de 40 individuos sintomáticos y otra de 86 individuos asintomáticos todos sometidos a tiroidectomía, se aportaron datos de mortalidad (2 casos) dentro del grupo de pacientes con síntomas (5%).

Los resultados encontrados en los estudios se pueden englobar en los apartados siguientes:

1. Morbilidad post-operatoria
2. Histopatología encontrada en los individuos intervenidos
3. Individuos curados según parámetros bioquímicos tras la operación.
4. Otros resultados.
5. Análisis de subgrupos: grupos de riesgo y edad.

#### *1. Morbilidad post-operatoria:*

Como consecuencia de la tiroidectomía aparecen importantes causas de morbilidad en las personas que la han sufrido. Por un lado como consecuencia de la extirpación del tiroides aparece el problema de hipotiroidismo, por otro lado pueden surgir daños provocados por la intervención quirúrgica en si, como son los daños en el nervio laríngeo-inferior o nervio recurrente y/o daño en las glándulas paratiroides.

De los 17 artículos solamente 10 de ellos aportaron datos sobre los resultados de la intervención quirúrgica (tabla 4). En todos los casos las intervenciones fueron tiroidectomías totales, si bien las intervenciones no fueron iguales en los diferentes estudios. Los resultados de morbilidad directamente relacionados con la práctica quirúrgica no eran comparables ya que en algunos casos las tiroidectomías totales fueron acompañadas de disecciones de los nódulos linfáticos y estas disecciones no se realizaron de forma estandarizada. Las diferencias en las estrategias quirúrgicas fueron debidas a que no existía consenso entre los especialistas sobre el tema [5]. Por consiguiente, las disecciones se realizaron en función del estado de los pacientes o según el criterio de los autores del estudio.

**Tabla 4: Morbilidad post-operatoria**

| Estudio              | intervenciones quirúrgicas | Daño nervio recurrente | hipoparatiroidismo permanente | hipoparatiroidismo transitorio |
|----------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Colombo-Bekmann 2002 | 3                          | 0                      | 0                             | 1                              |
| Frank-Raue 2006      | 46                         | 0                      | 1                             | 0                              |
| Kahraman 2003        | 13                         | 0                      | 1 <sup>1</sup>                | 0                              |
| Niccoli-Sire 1999    | 71                         | 0                      | 1 <sup>2</sup>                | 2 <sup>2</sup>                 |
| Piolat 2006          | 5                          | 1 <sup>3</sup>         | 0                             | 3 <sup>4</sup>                 |
| Ramos 2005           | 16                         | 0                      | 1                             | 0                              |
| Rodríguez 2002       | 22                         | 1 <sup>3</sup>         | 0                             | 2                              |
| Skinner 2005         | 50                         | No datos               | 3                             | 0                              |
| Van Heurn 1999       | 5                          | 0                      | 0                             | 1 <sup>5</sup>                 |
| De Groot 2006        | 20                         | 1 <sup>6</sup>         | 2 <sup>7</sup>                | 0                              |
|                      | 248                        | -                      | 9                             | 8                              |

<sup>1</sup> extirpación glandular por error.

<sup>2</sup> Individuos menores de 20 años

<sup>3</sup> Daño transitorio

<sup>4</sup> Individuos menores de 5 años

<sup>5</sup> Individuo de 1 año

<sup>6</sup> sacrificado por causas oncológicas

<sup>7</sup> individuos de 17, 14 años a los que se extirpó de 1 glándula paratiroidea

Sólo en los estudios de Ramos 2005 y Rodríguez 2002 se especificaron los criterios generales establecidos para la realización de la disección del compartimento del nódulo linfático central; estos autores han realizado sólo tiroidectomía total a los individuos menores de 10 años, a los mayores de esta edad se les realizó una tiroidectomía total acompañada de la disección del compartimento central. En el estudio de Skinner 2005 se realizó la disección nodular del compartimento central a todos los pacientes excepto a uno, y en el de Groot 2006 se realizó la disección nodular a 17 pacientes de los 20 incluidos en el estudio en base a niveles anormales de calcitonina basal o estimulada en la prueba con pentagastrina.

No todos los estudios dieron información que relacionase los casos de daños en el nervio recurrente o en las glándulas hipotiroideas con el tipo de intervención realizada. En el estudio de Rodríguez 2002 se especificó que los dos casos con hipoparatiroidismo transitorio habían sufrido disección nodular.

No aparecieron daños permanentes en el nervio recurrente en ningún caso, sólo hubo un afectado pero las causas fueron ajenas al estudio.

Se describieron varios casos de hipoparatiroidismo, tanto permanente como transitorio; 3 de los 9 casos de hipoparatiroidismo permanente estaban asociados a extirpación de glándulas paratiroides bien por error en la praxis o por motivos clínicos.

El hipotiroidismo primario provocado por la extirpación del tiroides y que debe ser tratado con aporte de hormona tiroxina, no fue mencionado en la mayoría de los artículos. Solamente en 4 de los 17 estudios evaluados se hizo referencia a este apartado, y dentro de esos 4, en 2 se mencionaba el tratamiento a seguir o la dificultad del manejo del hipotiroidismo [29, 27]. El estudio que más hincapié hacía sobre el tema fue el de Frank-Rauer 2006 donde los autores detectaron que entre 1 y 5 años después de la operación un considerable número de pacientes (no especificaba el número exacto) mostró hipotiroidismo enmascarado, es decir, presentaban en los análisis niveles normales de hormona T4 (hormona tiroidea libre) pero niveles altos de TSH (hormona estimuladora del tiroides). Esto indicaba que la dosis de tiroxina dada a los pacientes no era la adecuada. Estos autores indicaban la necesidad de realizar controles tanto de T4 como de TSH para evitar este problema ya que la falta de tiroxina no provocaba síntomas muy evidentes a corto y medio plazo.

En el estudio de Piolat 2006 también se indicó que en el tratamiento post-operatorio se realizaron análisis de T4 y TSH para evitar el hipotiroidismo, mencionando que las dosis de levotiroxina variaron mucho de un paciente a otro y que en general estas dosis fueron disminuyendo con la edad. Además, en este estudio se incluyeron otras medidas de resultado al indicar que los niños incluidos en el estudio siguieron curvas de crecimiento y de desarrollo

normales a lo largo del periodo de seguimiento (media 4,7 años), siendo capaces de seguir el currículo escolar con normalidad.

## *2. Histopatología:*

En todos los artículos analizados se realizó un estudio histológico de las glándulas extirpadas mostrando en sus resultados las diferentes patologías que se encontraron (tabla 5).

Aunque no había datos bioquímicos pre-operatorios de todos los pacientes, los autores que los obtuvieron los tabularon con el objeto de relacionar la histología encontrada en cada caso con los niveles de calcitonina basal (CTb) y/o estimulada con pentagastrina (CTp).

Los resultados recogidos en la tabla 5 muestran que la mayoría de los individuos asintomáticos portadores de mutaciones en el gen *RET* presentaron alteraciones en el tiroides en el momento de la intervención. Solamente se observaron 25 tiroides normales en el total de 722 individuos asintomáticos intervenidos en el conjunto de los estudios (incluidos los individuos de la revisión de Szinnai 2003). En los estudios de Kahraman 2003 y de Rodríguez 2002, que incluyeron entre los dos un total 35 portadores asintomáticos, todos los individuos presentaban valores normales de CTb y CTp. Sin embargo se observaron que 23 de ellos presentaban CMT y en 2 el CMT estaba ya en fase metastásica. En estos estudios se observó que valores normales de la prueba bioquímica no indicaban la existencia de alteraciones histológicas (falsos negativos).

Dos artículos dieron datos de histologías en pacientes con síntomas:

- En el estudio de Lombardo 2002 presentaron 5 pacientes índice; en todos ellos los estudios histológicos confirmaron CMT, presentando tumores de mayor tamaño que los individuos asintomáticos, y con metástasis nodular en 3 de ellos (60%).
- En el artículo de Niccoli-Sire 2001 se estudió la histología por un lado, en el grupo de individuos asintomáticos (datos en la tabla 5) y por otro en un grupo de 40 individuos índice (con síntomas clínicos). En el grupo de los 40 pacientes que presentaron CMT, 33 de ellos fueron sometidos a disección nodular y 22 presentaban metástasis nodal. Además en este grupo aparecieron 9 pacientes con metástasis distal.

| Tabla 5: Histologías y niveles preoperatorios de calcitonina en individuos asintomáticos |     |                           |    |    |     |    |    |             |                |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------|----|----|-----|----|----|-------------|----------------|--------------------|
| Estudio                                                                                  | IA  | Niveles CT preoperatorios |    |    |     |    |    | Histologías |                |                    |
|                                                                                          |     | CTb                       |    |    | CTp |    |    |             |                |                    |
|                                                                                          |     | N                         | A  | Nd | N   | A  | Nd | T normal    | CCH            | CMT/CMTM%          |
| Belli 2003                                                                               | 5   | 4                         | 1  | 0  | 1   | 1  | 3  | 0           | 5 <sup>1</sup> | 0/0                |
| Carli 2001                                                                               | 2   | 1                         | 1  | 0  | 0   | 0  | 2  | 1           | 0              | 1/0                |
| Colombo 2002                                                                             | 3   | 2                         | 1  | 0  | 1   | 2  | 0  | 0           | 3              | 0/0                |
| Frank-Raue 2006                                                                          | 42  | 5                         | 37 | 0  | 1   | 4  | 37 | 2           | 18             | 22/0               |
| de Groot 2006                                                                            | 20  | 7                         | 11 | 2  | 0   | 9  | 11 | 1           | 5              | 14/3               |
| Kahraman 2003                                                                            | 13  | 13                        | 0  | 0  | 13  | 0  | 0  | 1           | 4              | 8/1                |
| Lombardo 2002                                                                            | 26  | 15                        | 11 | 0  | 1   | 20 | 5  | 1           | 12             | 13/3               |
| Niccoli-Sire 1999                                                                        | 71  | 18                        | 53 | 0  | 1   | 17 | 53 | 0           | 5              | 66/4               |
| Niccoli-Sire 2001                                                                        | 86  | 35                        | 33 | 0  | 5   | 30 | 33 | 1           | 15             | 70/18              |
| Niccoli-Sire 2003                                                                        | 76  | 41                        | 35 | 0  | 9   | 30 | 37 | 3           | 22             | 51/13              |
| Piolat 2006                                                                              | 5   | 2                         | 3  | 0  | 1   | 3  | 1  | 0           | 2              | 3 <sup>2</sup> /0  |
| Ramos 2005                                                                               | 16  | 5                         | 10 | 1  | 0   | 0  | 16 | 0           | 3              | 13 <sup>2</sup> /0 |
| Rodríguez 2002                                                                           | 22  | 22                        | 0  | 0  | 22  | 0  | 0  | 0           | 7              | 15/1               |
| Skinner 2005                                                                             | 50  | 0                         | 0  | 50 | 23  | 27 | 0  | 4           | 13             | 33/3               |
| Szinnai 2003**                                                                           | 260 | -                         | -  | -  | -   | -  | -  | 11          | 60             | 189/31             |
| Van Heurn 1999                                                                           | 5   | 2                         | 1  | 2  | 1   | 1  | 3  | 0           | 0              | 5/0                |
| Wallin 2001                                                                              | 20  | 0                         | 0  | 20 | 0   | 0  | 20 | 0           | 9              | 11/0               |

IA: individuos asintomáticos; CTb: calcitonina basal; CTp: calcitonina estimulada con pentagastrina; T: tiroides ;N: normal; A: alta; ND: no determinado; CCH: hiperplasia células C; CMT/CMTM: carcinoma medular de tiroides /carcinoma medular de tiroides metastásico.

\*\* Resultados revisión sistemática.

<sup>1</sup> con focos de microcarcinoma

<sup>2</sup> microscópico

### 3. Resultados de cura bioquímica:

El resultado de la intervención en todos los artículos fue valorado mediante la determinación de los niveles en plasma de la calcitonina basal o de la calcitonina estimulada con pentagastrina. Los individuos que tras la intervención presentaron niveles normales de calcitonina (tanto basal como estimulada por pentagastrina) fueron considerados sanos o libres de enfermedad (cura bioquímica). Los que mantuvieron niveles anormales fueron considerados individuos con persistencia de enfermedad. A los individuos con niveles de calcitonina normales tras la intervención pero que presentaron un incremento en dichos niveles a lo largo de su seguimiento se les considera individuos con recurrencia de enfermedad.

En 7 de los artículos [18-20,24,26,28,34] todos los individuos portadores de mutaciones en el gen *RET* y sometidos a tiroidectomía presentaron una curación bioquímica (tasa de curación bioquímica del 100%), pero los autores indicaron únicamente que tras el seguimiento llevado a cabo ningún individuo presentó indicios de recurrencia de la enfermedad.

En 9 artículos se presentaron datos sobre persistencia o recurrencia de enfermedad en individuos asintomáticos. De los 9 artículos, 7 estudiaron poblaciones de individuos portadores de mutaciones en *RET* pero sin síntomas clínicos (tabla 6), mientras que 2 de ellos [32,22] ofrecieron datos conjuntos tanto de individuos con síntomas (individuos índice) como de individuos sin síntomas de CMT.

En los trabajos donde además de individuos portadores asintomáticos se incluyeron poblaciones de pacientes con síntomas de enfermedad, se aportaron datos de cura y persistencia de enfermedad en este último grupo. En el estudio de Lombardo 2002 se realizaron 31 tiroidectomías; 5 de ellas a individuos con síntomas y 26 a individuos asintomáticos. Presentaron cura bioquímica 22 de los 31 (71%), en 6 de los individuos se encontraron niveles de CT basales normales pero sin conocer los niveles de CT estimulada por lo que no pudo confirmar de manera definitiva su cura bioquímica y los 3 individuos restantes presentaron persistencia de la enfermedad.

En el trabajo de Niccoli-Sire 2001, se incluyó una población de 40 pacientes de CMT (individuos índice) y otra de 108 de portadores sin síntomas de enfermedad. En la población con síntomas murieron 2 de los individuos (5% mortalidad); de los restantes había recogidos datos bioquímicos de 37, de los cuales 8 tuvieron cura bioquímica (22,5%), 7 presentaron CT basales normales pero no tras la estimulación con pentagastrina (por lo que los autores no concluyeron si estaban curados o no) y 22 individuos no tuvieron cura (55 %).

En este estudio, Niccoli-Sire 2001, encontraron una relación estadísticamente significativa entre los niveles de CT preoperatorios y el

resultado de la cirugía. Así niveles de CT basal altos estuvieron asociados a persistencia de niveles de CT (basales o tras estimulación) altos tras la cirugía. La normalización de los niveles de CT post-operatorios fue significativamente superior en aquellos individuos que tenían sólo alterado el nivel de CT tras estimulación que aquellos con alteración en los niveles basales.

| <b>Tabla 6: Cura y persistencia de la enfermedad en individuos asintomáticos tras la intervención.</b>                                                                                                                                                                           |                            |                               |                      |              |             |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------|-------------|-------------------------------------------|
| Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                          | T medio seguimiento (años) | Total individuos intervenidos | Nº de individuos/(%) |              |             | T aparición Recurrencia Enfermedad (años) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                               | Curados              | P.E.         | R.E.        |                                           |
| Frank-Raue 2006                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6,4                        | 46                            | 41<br>(89%)          | 2<br>(4,4%)  | 3<br>(6,5%) | 3, 12 y 13                                |
| Niccoli-Sire 1999†                                                                                                                                                                                                                                                               | 4                          | 71                            | 54<br>(76%)          | 6<br>(8,5%)  | 0           |                                           |
| Niccoli-Sire 2003†                                                                                                                                                                                                                                                               | 3,1                        | 76                            | 36<br>(48,6%)        | 9<br>(11,8%) | 0           |                                           |
| Ramos 2005                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5,38                       | 16                            | 14<br>(87,5%)        | 2<br>(12,5%) | 0           |                                           |
| Rodríguez 2002                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,92                       | 22                            | 21<br>(95,5%)        | 0            | 1<br>(4,5%) | 2                                         |
| Skinner 2005                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7                          | 50                            | 44<br>(88%)          | 1<br>(2%)    | 5<br>(10%)  | 3, 5, 9, 5 y 6                            |
| De Groot 2006                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9                          | 20                            | 17<br>(85%)          | 3<br>(15%)   | 0           |                                           |
| T: tiempo; P.E. persistencia de enfermedad; R.E. recurrencia de enfermedad; GR: grupo de riesgo<br>† En estos estudios: 11 y 18 individuos respectivamente presentan CT basales normales pero desconocen las CT estimuladas por lo que no pueden concluir si están curados o no. |                            |                               |                      |              |             |                                           |

#### *4. Otros resultados:*

La mayoría de los artículos sólo hicieron referencia a datos de cura bioquímica, si bien en 8 de ellos además de las medidas de CT en plasma se indica que se realizaron otras pruebas durante el seguimiento de los individuos intervenidos. Entre estas pruebas se mencionaban medidas de catecolaminas en orina para la detección de feocromocitoma, medidas de calcio y PHT, ultrasonidos cervical, medidas de TSH y T4 libre [22, 24, 26-30, 32]. En ningún caso los autores dan datos sobre los resultados obtenidos de estas pruebas; sólo en algunos casos mencionaron que las pruebas dieron resultados negativos [26-28].

#### *5. Análisis de subgrupos: grupos de riesgo y edad a la que se realiza la intervención.*

En el estudio del CMTF es importante tener en consideración los distintos grupos de riesgo en los que pueden estar incluidos los individuos.

Solamente tres estudios incluyeron individuos del grupo de riesgo 3 o máximo [18, 23, 29]. En el artículo de Niccoli-Sire 1999 sólo se mencionaba que en la población de estudio había tres individuos con síndrome MEN2B pero no aportaba datos específicos de ellos. Por el contrario en el de Groot 2006 y van Heurn 1999 se especificaba tanto el número de individuos con MEN2B ,1 y 2 respectivamente, como la edad de los individuos (17 años en el primer caso, y 1 y 3 años en el segundo caso), y además exponían las histopatologías encontradas. En el estudio de Groot 2006 el paciente presentaba CMT multifocal con metástasis nodal y no consiguieron la cura bioquímica tras la intervención. En el estudio de van Heurn 1999, los dos niños MEN2B presentaban CMT bilateral pero tras la intervención se normalizaron sus niveles de CT y tras 2 años de seguimiento no volvieron a presentar indicios de enfermedad.

Los otros dos grupos de riesgo 1 y 2 engloban al mayor número de individuos con mutaciones en el gen *RET*.

En el artículo de Carli 2001 no mencionan a que grupo pertenecían los individuos intervenidos. Sólo se indicaban los exones donde se encontraron mutaciones por lo que se podría deducir que eran del grupo de riesgo 1 o 2.

En los estudios de Niccoli-Sire 1999 y Ramos 2005 había individuos de grupo de riesgo 1 y 2 pero no aportaban los resultados desglosados por lo que no se pudieron comparar.

En la tabla 7 se recoge la información de las histologías y la cura bioquímica correspondientes a los grupos de riesgo 1 y 2 aportada por cada estudio. Como se observa en los datos de la tabla, en el grupo de riesgo 2 la cura ocurrió entre 85-100% de los individuos intervenidos. Por el contrario

en el grupo 1 los datos fueron más heterogéneos variando el porcentaje de individuos curados entre el 48 y el 100%. Si bien hay que indicar que en el estudio de Niccoli-Sire 2003, con un porcentaje de individuos curados de tan sólo el 48%, se describían 18 individuos que presentaron niveles normales de CT basal pero que por no disponer de datos de CT estimulada con pentagastrina los autores no pudieron concluir si están curados o no.

| Tabla 7: Histologías y cura bioquímica relacionadas con los grupos de riesgo 1 y 2. |                   |            |     |     |           |                   |            |     |     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|-----|-----|-----------|-------------------|------------|-----|-----|-----------|
| Estudio                                                                             | Grupo de Riesgo 1 |            |     |     |           | Grupo de Riesgo 2 |            |     |     |           |
|                                                                                     | Edad<br>(años)    | Histología |     |     | Curados/% | Edad<br>(años)    | Histología |     |     | Curados/% |
|                                                                                     |                   | N          | CCH | CMT |           |                   | N          | CCH | CMT |           |
| Belli 2003                                                                          | -                 | -          | -   | -   | -         | <15               | 0          | 5   | 0   | 5         |
| Colombo 2002                                                                        | 6-38              | 0          | 3   | 0   | 3         | -                 | -          | -   | -   | -         |
| Frank-Raue 2006                                                                     | <20               | 2          | 7   | 2   | 11/100%   | <20               | 0          | 11  | 24  | 30/85,7%  |
| Kahraman 2003                                                                       | -                 | -          | -   | -   | -         | <14               | 1          | 4   | 8   | 13/100%   |
| Lombardo 2002                                                                       | 2-75              | 0          | 12  | 18  | 22/71%    | -                 | -          | -   | -   | -         |
| Niccoli-Sire 2001                                                                   | 4-78              | 1          | 14  | 54  | ¿?        | 4-78              | 0          | 1   | 16  | ¿?        |
| Niccoli-Sire 2003                                                                   | 6-78              | 3          | 22  | 51  | 36/48,6%  | -                 | -          | -   | -   | -         |
| Piolat 2006                                                                         | -                 | -          | -   | -   | -         | 2-5               | 0          | 2   | 3   | 5/100%    |
| Rodríguez 2002                                                                      | -                 | -          | -   | -   | -         | 5-36              | 0          | 7   | 15  | 21/95,5%  |
| Skinner 2005                                                                        | -                 | -          | -   | -   | -         | 3-19              | 4          | 13  | 33  | 44/88%    |
| Van Heurn 1999                                                                      | -                 | -          | -   | -   | -         | 2-6               | 0          | 0   | 3   | 3/100%    |
| De Groot 2006                                                                       | -                 | -          | -   | -   | -         | 1-18              | 1          | 5   | 13  | 17/89,5%  |
| Wallin 2001                                                                         | -                 | -          | -   | -   | -         | 6-43              | 0          | 9   | 11  | 20/100%   |
| N: tiroides normal                                                                  |                   |            |     |     |           |                   |            |     |     |           |
| CCH : Hiperplasia de la células C                                                   |                   |            |     |     |           |                   |            |     |     |           |
| CMT: Carcinoma medular de tiroides                                                  |                   |            |     |     |           |                   |            |     |     |           |
| ¿? No da datos de cura bioquímica por grupos de riesgo                              |                   |            |     |     |           |                   |            |     |     |           |

La edad a la que se debe realizar la tiroidectomía parece ser otro factor a considerar. En la tabla 8 se muestra la edad mínima a la que se detectó el CMT en los estudios incluidos y los distintos grupos de riesgo a los que pertenecían esos individuos.

En Niccoli-Sire 1999 se detectaron individuos MEN2A portadores de mutaciones (grupo de riesgo 1, 2 o no se especificaba grupo concreto) con CMT a una edad de 2 años.

Se observó una aparición de CMT a una edad más temprana en los grupos de riesgo 2 y 3, detectándose a una edad de tan sólo 2 y 1 años respectivamente. Por el contrario en el grupo de riesgo 1, la edad mínima descrita en los estudios incluidos en este informe fue de 12 años (tabla 8)

| Tabla 8: Edad mínima en años a la que se detectó el CMT y grupo de riesgo asociado |                   |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Estudio                                                                            | Grupo de Riesgo 1 | Grupo de Riesgo 2 | Grupo de Riesgo 3 |
| Belli 2003                                                                         | -                 | 5 <sup>1</sup>    | -                 |
| Frank-Raue 2006                                                                    | 16                | 6                 | -                 |
| De Groot 2006                                                                      | -                 | 3                 | -                 |
| Kahraman 2003                                                                      | -                 | 4                 | -                 |
| Lombardo 2002                                                                      | 12                | -                 | -                 |
| Piolat 2006                                                                        | -                 | 2                 | -                 |
| Ramos 2005                                                                         | -                 | 3                 | -                 |
| Rodríguez 2002                                                                     | -                 | 5                 | -                 |
| Skinner 2005                                                                       | -                 | 5                 | -                 |
| Van Heurn 1999                                                                     | -                 | 2                 | 1                 |
| Wallin 2001                                                                        | -                 | 6                 | -                 |
| <sup>1</sup> microcarcinomas                                                       |                   |                   |                   |

## Evaluación económica

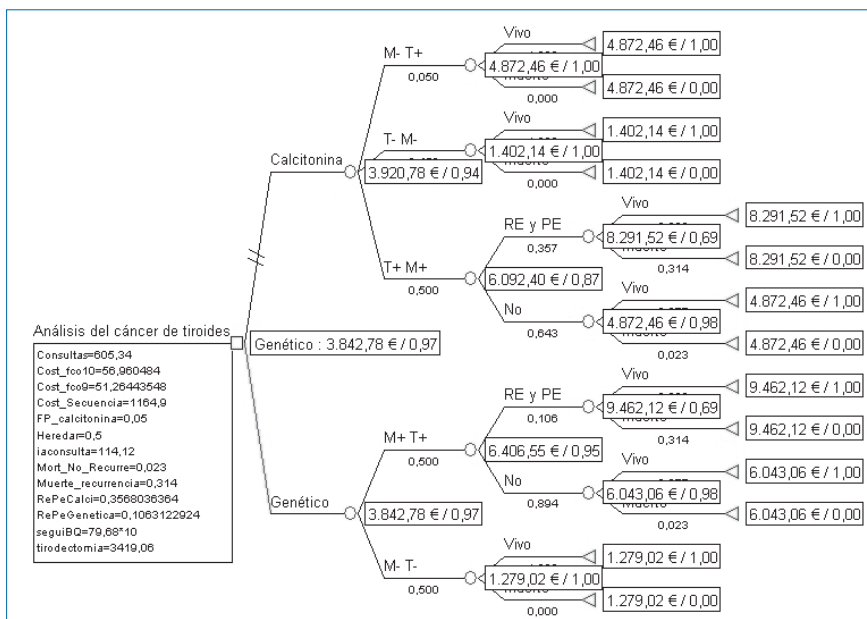
Los resultados obtenidos utilizando como medida de efectividad los casos vivos a los 10 años se muestran en la tabla 9.

**Tabla 9: Resultados con medida de efectividad casos vivos a los 10 años**

| Medida de efectividad | Estrategia | Coste €  | Coste incremental | Efectividad | Efectividad incremental | Coste efectividad | Coste/ Efectividad incremental |
|-----------------------|------------|----------|-------------------|-------------|-------------------------|-------------------|--------------------------------|
| C a s o s             | Genética   | 3.842,78 |                   | 0,97        |                         | 3.949,29          |                                |
| Vivos                 | Bioquímica | 3.920,78 | 78                | 0,94        | -0,04                   | 4.186,26          | Dominado                       |

El coste promedio de la estrategia diagnóstica mediante la prueba genética fue de 3.842,78 € y de 3.920,78 € para la bioquímica por paciente y una probabilidad de heredar la mutación del 50%. Se puede observar que la estrategia de diagnóstico y control mediante el análisis bioquímico resulta la estrategia dominada por el control genético, ya que muestra una mayor efectividad y un menor coste (figura 3).

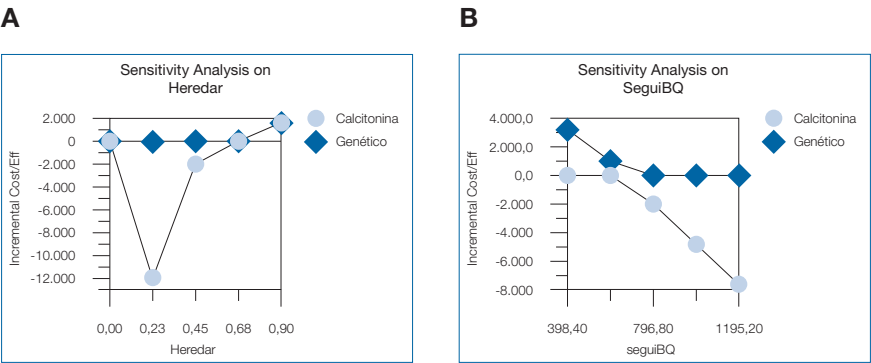
**Figura 3:** Medida de efectividad casos encontrados vivos. Fuente: elaboración propia. M+: portador de mutación; M-: no portador de mutación; T+: Test positivo; T-: Test negativo; RE: recurrencia, PE: persistencia; FP: falso positivo.



*Análisis de sensibilidad*

Los resultados obtenidos en los análisis de sensibilidad realizados, modificando la prevalencia y el coste de las pruebas bioquímicas que se realizan durante el control del MEN2, se muestran en las figuras 4 y 5. En el análisis de sensibilidad variando la probabilidad de heredar la mutación, se observó que para una prevalencia inferior al 68% el control y diagnóstico mediante pruebas bioquímicas se encuentra dominado por la prueba genética (figura 4A). En cuanto al análisis de sensibilidad variando el rango del valores estudiados para el coste de las pruebas del seguimiento bioquímico se observa que cuando el coste aumenta para los casos encontrados de 601€ el control genético se muestra como una estrategia dominante del control bioquímico (figura 4B).

**Figura 4 :** Análisis de sensibilidad de una vía en casos encontrados : A. modificando la prevalencia. B. modificando el coste de las pruebas bioquímicas con casos encontrados.



# Discusión

El hallazgo en el año 1993 de la asociación del CMT hereditario a mutaciones en el gen *RET*, supuso un paso decisivo para la identificación de aquellos individuos con antecedentes familiares que son portadores de mutaciones en dicho gen y por consiguiente, debido a la alta penetrancia de la enfermedad, están determinados a tener un carcinoma de tiroides.

Este diagnóstico genético abre la puerta a la realización de tratamientos o intervenciones de carácter preventivo a los individuos portadores de mutaciones en *RET* y así evitar la aparición de la enfermedad. Hasta el momento el único tratamiento tanto preventivo como terapéutico para el CMT es la cirugía, ya que este tipo de carcinoma no responde bien ni a la quimioterapia, ni a la radioterapia convencional.

Los artículos encontrados para la evaluación del tema fueron estudios con importantes limitaciones metodológicas, comenzando porque todos eran estudios observacionales sin grupo control y series de casos; si bien es importante resaltar que dadas las características de la población y de la enfermedad, la realización de un ensayo clínico con un grupo de control al que no se le realice la intervención representa actualmente un serio problema ético.

Estudios retrospectivos realizados con pacientes con CMT han estimado los factores pronóstico de dichos pacientes [17, 35]. Se ha observado que en poblaciones de pacientes con síntomas clínicos y con diferentes estadios de enfermedad, la tasa de supervivencia ajustada a los 10 años de los pacientes es de 64% [35] y 78% [17] tras un seguimiento medio de 13 y 4,9 años respectivamente. En el estudio de Modigliani 1998 [17] la mortalidad fue del 18,7% siendo el 70,7% de esas muertes causadas por CMT (la supervivencia pareció depender fuertemente del estadio de la enfermedad en el momento de la cirugía). En el mismo estudio la recurrencia de la enfermedad se presentó en un 4,9% de los pacientes. Así los autores mostraron que la cura bioquímica se veía afectada por dos factores importantes:

La edad a la que se realizó la intervención: cuanto más jóvenes eran los pacientes en el momento de la cirugía mayor fue el porcentaje de cura.

El estadio de la enfermedad: se observó un mayor porcentaje de cura bioquímica en aquellos pacientes que presentaban fases tempranas de la enfermedad. Existió un 77,2% de cura en ausencia de metástasis nodular frente al 21,3% de cura con metástasis nodular unilateral y al 7,8% de metástasis nodular bilateral.

Además de estos datos sobre el pronóstico de los enfermos de CMT, en dos de los trabajos incluidos en este informe se presentaban también datos

de pacientes intervenidos por síntomas clínicos. La histología encontrada en dichos pacientes era peor que la de los individuos asintomáticos. Así en Lombardo 2002 aunque sólo daba datos de 5 pacientes, todos presentaron CMT y encontraron metástasis en 3 de ellos. Por su parte en Niccoli-Sire 2001 en un grupo de 40 pacientes con síntomas, todos presentaron CMT, 22 de ellos metástasis nodular y 9 metástasis nodal.

La introducción del cribado bioquímico de la población de individuos pertenecientes a familias MEN2 supuso un avance en el manejo de esta población. El hecho de que los niveles de CT en plasma sean un marcador de CMT ha permitido realizar un seguimiento a los individuos en riesgo de padecer la enfermedad e intervenir cuando los niveles fueran anormales. Cuando se han comparado las histologías encontradas en individuos con CMT mediante pruebas clínicas y las de los individuos detectados por cribado; se ha comprobado que los pacientes diagnosticados por cribado mostraron menor frecuencia de metástasis nodular que los diagnosticados por pruebas clínicas. Además el 94,7% de los detectados por cribado permanecían libre de enfermedad tras un seguimiento medio de 8,6 años [36].

La introducción de pruebas genéticas en el diagnóstico de los individuos portadores de mutaciones en *RET* y determinados a tener CMT, ha supuesto otro avance al permitir la identificación de dichos individuos antes de que muestren síntomas clínicos e incluso antes de que presenten indicios bioquímicos de enfermedad. Los pacientes de los estudios incluidos en este informe y seleccionados por cribado genético están libres de síntomas clínicos. Las histologías de estos individuos mostraron que el cribado genético permite identificar portadores con tiroides sanos, aunque prácticamente la totalidad de los individuos asintomáticos presentaban alteraciones en las células C del tiroides (hiperplasia), incluso aquellos cuyos valores de CT basal o estimulada por pentagastrina estaban dentro de la normalidad. Es importante señalar que los tiroides sanos encontrados pertenecían a niños y adolescentes (<20 años).

Estas observaciones confirman los resultados de estudios anteriores. En el estudio realizado por Dralle y sus colaboradores en 1998 con 75 niños y adolescentes portadores de mutaciones en *RET* pero sin síntomas clínicos de CMT, se comprobaba que existía una correlación entre el grado de patología en el tiroides y la edad del individuo, a mayor edad mayor grado de patología en las células C [37]. Junto a todos estos datos de histopatología, en los estudios evaluados no se observó mortalidad en los individuos portadores y asintomáticos, la cura bioquímica ocurrió entre el 48,6% [33] y el 100% de los intervenidos [18-20,24,26,28,34] y la recurrencia de enfermedad apareció entre el 4,5% [25] y el 10% [31].

Toda esta información induce a pensar que la realización de tiroidectomías en edades tempranas favorecería las perspectivas de vida de

los individuos. Para intentar corroborar esta idea, en la revisión sistemática realizada por Szinnai 2003, se compararon los resultados obtenidos entre tiroidectomías tempranas (TTE: 1-5 años) y tardías (TTA: 6-20 años). Los datos que obtuvieron indicaron que la proporción de CMT más CMT metastásico (CMTM) es significativamente inferior en el grupo de la TTE que en el grupo de TTA. Existía una reducción de CMTM en el grupo de TTE desde 14% a 0% y un aumento significativo de CCH. Aunque las diferencias que encontraron no eran significativas, se observó que la proporción de persistencia y recurrencia de la enfermedad era mayor en pacientes con CMT o CMTM que en pacientes con CCH, por lo que la proporción de persistencia y recurrencia de la enfermedad era menor en el grupo de TTE que en el de TTA. Aunque como bien indicaban los autores el seguimiento es muy corto (2 años), y además no especificaban el tipo de intervención sufrida por los pacientes.

En los artículos aquí evaluados el seguimiento es insuficiente, y en los que el tiempo de seguimiento parece a priori aceptable, el rango de dicho tiempo de seguimiento es muy amplio. Por tanto, sólo disponemos de información adecuada del seguimiento en un número muy pequeño de pacientes. Esta falta de datos dificulta la posibilidad de conocer los resultados finales y reales de la intervención. Si bien no hay que olvidar que la asociación entre las mutaciones en el gen *RET* y el CMT se conoce desde 1993, es decir hace sólo 13 años, lo que explica que no se hayan podido realizar intervenciones basadas únicamente en el diagnóstico genético y con un seguimiento largo. Un tiempo de seguimiento insuficiente suele dar resultados más optimistas que los obtenidos tras un tiempo adecuado.

Teniendo en cuenta la información disponible la afirmación de que la tiroidectomía preventiva mejora las expectativas de vida de los individuos de riesgo es muy difícil de realizar.

El manejo de los portadores de mutaciones en el gen *RET* es muy complicado. La aparición de CMT en edades muy tempranas en individuos pertenecientes a los grupos de riesgo 2 y 3 (menos de 5 años y de 1 año respectivamente) y una penetrancia de prácticamente 100% de la enfermedad han hecho que especialistas sugieran que se realicen las tiroidectomías a una edad inferior a los 5 años, con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y la metástasis tanto nodular como distal.

Por otra parte es mucho más difícil estimar el momento óptimo de realizar la tiroidectomía en los portadores de mutaciones del gen *RET* pertenecientes al GR1. La edad media de diagnóstico en este grupo es mayor que en los de los GR2 y GR3, y la progresión desde CCH a CMT varía entre los grupos de riesgo. La aparición de CCH ocurre a una edad media de 8,3 años en los individuos del GR2 mientras que en los del GR1 ocurre a una edad media de 11,2 años; asimismo el diagnóstico de CMT sin metástasis

nodular aparece en el GR2 a una edad media de 10,2 años y en el GR1 a los 16,6 años. Por último, la edad media de diagnóstico de CMT con metástasis nodular es de 17,1 años en los individuos del GR2, mientras que en el GR1 los individuos no presentan metástasis en las dos primeras décadas de su vida [38]. Aunque en los estudios aquí evaluados la edad mínima a la que se encuentra CMT en este grupo son 12 años, se debe tener en cuenta que se han descrito casos de niños de 6 años con CMT y metástasis distal [39]. Por consiguiente es fundamental el momento de realizar la tiroidectomía profiláctica: debe ser lo suficientemente temprana para evitar el desarrollo o la metástasis del carcinoma medular y, sin embargo, lo más tardía posible para reducir los años de terapia hormonal sustitutiva.

Es difícil discernir si los beneficios de la tiroidectomía profiláctica justifican los riesgos que conlleva la intervención. Todos los datos expuestos indican que la identificación genética de individuos en riesgo de padecer CMT y la realización de la tiroidectomía en estadios muy tempranos de la enfermedad (antes de aparecer síntomas clínicos o indicios químicos) parecen favorecer las expectativas de cura bioquímica. Por otra parte que el tratamiento preventivo sea la realización de una intervención quirúrgica es un factor importante a considerar, ya que lleva asociado un riesgo de incremento en la morbilidad.

Los estudios evaluados aunque presentan una gran heterogeneidad en las intervenciones, no muestran un elevado porcentaje de individuos con complicaciones post-operatorias. Estas complicaciones están asociadas a la experiencia del cirujano [37]. Estos mismos resultados se han encontrado en otros estudios [37,40], donde la morbilidad de los individuos intervenidos no fue muy elevada y casi siempre transitoria.

Por consiguiente, son necesarios estudios con una práctica quirúrgica homogénea y con periodos de seguimiento más largo para disponer de información más precisa a la hora de tomar decisiones sobre el manejo de los individuos en riesgo de CMT.

Esta es una situación en la que compartir la información disponible con los pacientes se puede convertir en un asunto primordial, ya que en ella se cumplen las condiciones habituales de necesidad de Consejo Genético. La falta de solidez en cuanto a la evidencia científica de los estudios disponibles en la actualidad, así como la posibilidad de disponer de un diagnóstico genético presintomático exacto, plantea de forma seria la necesidad de comunicar al paciente la información existente, de una forma sencilla y objetiva. De esta manera se le permitirá disponer de las herramientas válidas y necesarias para poder evaluar el manejo y toma de decisiones de su enfermedad. Por otra parte, no hay que pasar por alto que este tipo de diagnósticos precoces puede plantear la necesidad de apoyo emocional a las personas afectadas.

La evaluación económica muestra que el cribado genético en la población de individuos en riesgo de CMT, por pertenencia a familias afectadas por el síndrome MEN2, es más efectivo y tiene menor coste que el cribado bioquímico de dicha población. Si bien, es importante remarcar algunas limitaciones del estudio económico realizado e incluido en este informe. El coste de la implementación y la atención del consejo genético no se tuvo en cuenta en los análisis realizados, aunque este posible incremento en el coste de la prueba genética podría verse contrarrestado por el hecho de que una vez identificada la mutación en una familia el análisis genético de los demás miembros de la misma resulta mucho más económico. Teniendo en cuenta estas consideraciones, no puede descartarse la posibilidad de un cambio en la estrategia con mejor ratio coste-efectividad incremental.

Dado que no se disponían de datos sobre la probabilidad de las complicaciones de la tiroidectomía, éstas no se tuvieron en cuenta en los análisis económicos

La probabilidad de presentar recurrencia o persistencia de la enfermedad se obtuvo de la media ponderada de diferentes artículos. Esto hace que se tenga que asumir que todos los pacientes de los diferentes artículos sean iguales, este hecho podría presentar una pequeña variación en la probabilidad aquí utilizada.



# Conclusiones

## *Objetivo principal*

Respondiendo al *objetivo 1* planteado en este informe sobre si el cribado genético permite identificar a los portadores de las mutaciones en fases de enfermedad más tempranas que las obtenidas por cribado bioquímico podemos concluir:

- La prueba bioquímica de medida de calcitonina en plasma, tanto basal como estimulada por pentagastrina, es un buen indicador de la existencia de una alteración histológica del tiroides, pero no sirve para diferenciar CCH de CMT. La prueba de estimulación con pentagastrina da una información más precisa de la alteración en las células C del tiroides que la medida de calcitonina basal en plasma. Hay que tener en consideración que la prueba bioquímica presenta un alto porcentaje de falsos negativos. Se han descrito portadores de mutaciones en *RET* con valores normales de calcitonina tanto basal como estimulada y que sin embargo presentaban alteraciones histológicas del tiroides.
- Las histologías de los individuos intervenidos en base a análisis genéticos y sin alteraciones en los niveles de calcitonina, tanto basal como estimulada con pentagastrina, presentan estadios más tempranos de la enfermedad que las histologías encontradas en los individuos con alteraciones bioquímicas o con síntomas clínicos. Los pacientes con síntomas de enfermedad padecen con mayor frecuencia metástasis nodular y distal.

Respondiendo al *objetivo 2* del informe sobre las posibles ventajas de la tiroidectomía en base a cribado genético frente a otros métodos de cribado:

- Se observa una proporción muy alta de cura bioquímica en todos los estudios evaluados. Si bien es de resaltar que los resultados de todos los estudios indican que la realización de la intervención a una edad temprana, antes de que aparezcan indicios bioquímicos de desórdenes en las células C, mejora las perspectivas de curación bioquímica y disminuye probabilidad de recurrencia de la enfermedad. La falta de calidad metodológica de estos estudios no permite la recomendación de esta propuesta de una forma estricta. Son necesarios estudios de mayor calidad metodológica y de mayor tiempo de seguimiento para

poder evaluar de forma más fundamentada los beneficios (reducción de mortalidad del grupo y calidad de vida de sus individuos) de este tipo de intervención preventiva en el grupo de riesgo.

#### *Objetivo secundario*

La estrategia de control y diagnóstico del síndrome MEN2 mediante la prueba genética se muestra como la estrategia dominante frente a la de control y diagnóstico mediante pruebas bioquímicas

# Recomendaciones

Aunque los resultados obtenidos en los estudios son favorables a la realización de tiroidectomía, la falta de calidad metodológica de estos estudios y las dificultades para realizarlos no permite la recomendación de esta propuesta de una forma generalizada, especialmente por el riesgo de dañar el nervio recurrente del cuello y las glándulas paratiroides durante la intervención, sobre todo en pacientes muy jóvenes.

Respecto a la estrategia de diagnóstico, es recomendable el diagnóstico genético de los individuos pertenecientes a familias afectadas por el síndrome MEN2, al permitir la identificación precoz de individuos portadores de mutaciones en *RET*.



# Referencias

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *CANCER Principles and Practice of Oncology*. Vol. 2.5 th ed. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia-New York. 1997.
2. Eng C. RET Proto-Oncogene in the development of Human Cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Jan; 17(1):380-93.
3. Wiesner GL, Snow-Bailey K. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (Updated 7 March 2005). Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2006. Available at <http://www.genetests.org>.
4. Hubner RA, Houlston RS. Molecular advances in medullary thyroid cancer diagnostics. *Clinica Chimica Acta* 2006; 370:2-6.
5. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec; 86(12):5658-71.
6. Quayle FJ, Moley, JF. Medullary thyroid carcinoma: Including MEN2A and MEN2B syndromes. *J. Surg. Oncol*. 2005; 89(3):122-9.
7. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993 Jun; 363 (6428):458-60.
8. de Grot JWB, Links TP, Plukker JTM, Lips CJM, Hofstra RMW. *RET* as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocrine Reviews*. 2006; 27(5): 535-60.
9. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview: RET: Normal and Abnormal Functions. *Endocrinology*. 2004; 145(12):5448-51.
10. Marsh DJ, McDowall D, Hyland VJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL et al. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN2A families. *Clin Endocrinol*. 1996; 44(2):213-220
11. Lips C, Landsvater RM, Hoppener J, Geerdink RA, Blijham G, Jansen-Schillhorn van Veen et al. Clinical Screening as Compared with DNA Analysis in Families with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *N Engl J Med*. 1994 Sep 29; 331(13):828-35.
12. Dralle H, Gimm O, Simon D, Fank-Raue K, Görtz G, Niederle B et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 Children and Adolescents with Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma: German and Austrian Experience. *World J Surg*. 1998; 22:744-751

13. Wells SA, Chi DD, Toshima K, Dehner LP, Eng C, Gardner E et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Annals of surgery*. 1994 sep; 220(3): 237-50.
14. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD et al. Early Malignant Progression of Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16; 349(16):1517-25.
15. National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma. Practice Guidelines in Oncology-v.2. 2006 NCCN Inc.
16. Orden 14 octubre de 2005. BOJA número 210:46-83.
17. van Heurn LW, Schaap C, Sie G, Haagen AA, Gerver WJ, Freling G et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia type 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J Pediatr Surg*. 1999; 34(4):568-71.
18. 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. *Clin Endocrinol*. 1998; 48(3): 265-73.
19. Carli AF, Mariani F, Di Cosmo L, Giuli R, Neri A. Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC). Study of one family (treatment criteria). *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27(2):162-64.
20. Belli S, Storani ME, Dourisboure RJ, Podesta EJ, Solano AR. Estudio del protooncogen RET en neoplasia endocrina multiple 2A y en carcinoma medular de tiroides familiar. Hallazgos clínico-patológicos en portadores asintomáticos.. *Medicina*. 2003; 63(1):41-5.
21. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics*. 2003; 111(2): 132-9.
22. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Franc S, Chabrier G, Baldet L et al. Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine RET mutations : phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(8): 3746-53.
23. Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, Henry JF, Proye C, Bigorgne JC et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol*. 1999; 141(5):468-74.
24. Colombo-Benkmann M, Bramswig J, Hoppner W, Gellner R, Hengst K, Bocker W et al. Surgical strategy in a kindred with a rare RET protooncogene mutation of variable penetrance with regard to multiple endocrine neoplasia. *World J Surg*. 2002; 26(10):1286-90.

25. Rodriguez Gonzalez JM, Balsalobre M, Pomares F, Torregrosa N, Rios A, Carbonell P et al. Prophylactic thyroidectomy in MEN 2<sup>a</sup> syndrome: Experience in a single center. *J Am Coll Surg.* 2002; 195(2): 159-166.
26. Kahraman T, de Groot JWB, Rouwe C, Hofstra RMW, Links TP, Sijmons RH et al. Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29(4):331-5.
27. Ramos C, Ojeda D, cohn D, wohlk N. Tiroidectomía profiláctica en niños y jóvenes con cáncer medular tiroideo hereditario: experiencia chilena. *Rev Med Chil.* 2005; 133(9):1029-36.
28. Piolat C, Dyon J-F, Sturm N, Pinson S, Bost M, Jouk P-S et al. Very early prophylactic thyroid surgery for infants with a mutation of the RET proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of international guidelines for MEN type 2 in a single centre. *Clin Endocrinol.* 2006; 65(1): 118-24.
29. de Groot JWB, Links TP, Rouwe CW, van der Wal JE, Hofstra RMW, Plukker JTM. Profylactische thyreoïdectomie bij kinderen die dragger zijn van een mutatie van multiële endocrine neoplasie type 2: beschrijving van 20 caussen en aanbevelingen opo grond van de literatuur. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006 Feb 11; 150(6): 311-8.
30. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, Klar E, Senninger N, Weber T et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155(2): 229-36.
31. Skinner MA, Jeffrey A, Moley A, Dilley W, Owzar K, DeBenedetti MK et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl Med.* 2005; 353(11): 1105-13.
32. Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, Arturi F, Bardet S, caillou B et al. Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4): 1674-80.
33. Niccoli-Sie P, Murat A, Rohmer V, Gibelin H, Chabrier G, Conte-Devolz B et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations?. *Surgery* 2003; 134(6): 1029-36.
34. Wallin G, Bondesson AG, Farnebo LO, Hallegren B, Hamberger B, Jansson S et al. Ärfllig tyreoidcancer kan botas med profylaktisk kirurgi. *Läkartidningen* 2001; 98(25): 3024-8.
35. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, Schroder S, Roher HD, Deckart H et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *Clin Invest.* 1993 Jan; 71(1): 7-12.

36. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary Thyroid Carcinoma: Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000 March 1; 88(5): 1139-48.
37. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Görtz G, Nierdele B et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: german and austrian experience. *World J Surg.* 1998 July; 22(7): 744-51.
38. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16; 349(16): 1517-25.
39. Frohnauer MK, Decker RA. Update on the MEN2A c804 *RET* mutation: Is prophylactic thyroidectomy indicated?. *Surgery* 2000; 128(6): 1052-8.
40. Ukkat J, Lorenz K, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex *RET* germline carriers. . *World J Surg.* 2001 Jun; 25(6): 713-7.

# Anexos

## Anexo 1

### Estrategia de búsqueda:

#### **MEDLINE (de 1999 hasta agosto 2006)**

SilverPlatterASCII 3.0WINNBases de datos seleccionadas

- #1 “Multiple-Endocrine-Neoplasia-Type-2a”/ congenital , diagnosis, epidemiology ,etiology ,genetics ,mortality ,pathology ,prevention-and-control , psychology , surgery
- #2 “Multiple-Endocrine-Neoplasia-Type-2b”/ congenital , diagnosis, epidemiology ,etiology ,genetics ,mortality ,pathology ,prevention-and-control , psychology , surgery
- #3 “Thyroid-Neoplasms”/ congenital , diagnosis , epidemiology , etiology , genetics , mortality , pathology , prevention-and-control , psychology , surgery
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 “Carcinoma-Medullary”/ congenital , diagnosis , epidemiology , etiology , genetics , mortality , pathology , prevention-and-control , psychology , surgery
- #6 #4 or #5
- #7 “Proto-Oncogene-Proteins-c-ret”/ all subheadings
- #8 #6 and #7
- #9 “Thyroidectomy”/ all subheadings
- #10 #8 and #9
- #11 ((cancer or neoplasm\* or carcinoma or tumor\*) and thyroid\*) in ti
- #12 ((cancer or neoplasm\* or carcinoma or tumor\*) near1 thyroid\*) in ab
- #13 #11 or #12
- #14 ret
- #15 (thyroidectomy in ti,ab) or (surgery in ti)
- #16 #13 and #14 and #15
- #17 (preventive or prophylactic or (early near3 surgery) or management or primary or presymtomatic or timing) in ti
- #18 #16 and #17
- #19 #10 or #18

## EMBASE desde 1999 hasta agosto 2006

- #1 multiple AND endocrine AND ('neoplasia'/exp OR 'neoplasia') AND type2 AND [1999-2006]/py
- #2 multiple AND endocrine AND ('neoplasia'/exp OR 'neoplasia') AND type2a AND [1999-2006]/py
- #3 multiple AND endocrine AND ('neoplasia'/exp OR 'neoplasia') AND type2b AND [1999-2006]/py
- #4 ('thyroid'/exp OR 'thyroid') AND ('neoplasms'/exp OR 'neoplasms') AND [1999-2006]/py
- #5 ('carcinoma'/exp OR 'carcinoma') AND medullary AND [1999-2006]/py
- #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
- #7 protooncogen AND ret AND [1999-2006]/py
- #8 'protein ret'
- #9 #7 OR #8
- #10 #6 AND #9
- #11 thyroidectomy AND [1999-2006]/py
- #12 #10 AND #11
- #13 ((cancer:ti,ab OR neoplasm\*:ti,ab OR carcinoma:ti,ab OR tumor\*:ti,ab) AND thyroid\*:ti,ab) AND [1999-2006]/py
- #14 ret:ti,ab AND [1999-2006]/py
- #15 #13 AND #14
- #16 thyroidectomy:ti,ab AND [1999-2006]/py
- #17 surgery:ti,ab AND [1999-2006]/py
- #18 #16 OR #17
- #19 #15 AND #18
- #20 preventive:ti OR prophylactic:ti OR management:ti OR primary:ti OR presymptomatic:ti OR timing:ti AND [1999-2006]/py
- #21 'early \*3 surgery':ti
- #22 #20 OR #21
- #23 #19 AND #22
- #24 #12 OR #23
- #25 #12 OR #23 AND [embase]/lim AND [1999-2006]/py

## Anexo 2

### Glosario

**Adenoma:** Tumor epitelial benigno en el que las células forman estructuras glandulares o provienen del epitelio glandular.

**ADN.** Abreviatura del ácido desoxirribonucleico.

**Calcitonina:** Hormona peptídica que interviene en el metabolismo del calcio y del fósforo. La calcitonina está producida por las células C de la glándula tiroides.

**Carcinoma:** Neoplasia maligna constituida por células epiteliales que tiende a infiltrar los tejidos adyacentes y origina metástasis.

**Codón:** Secuencia de tres bases nitrogenadas del ADN que codifican un aminoácido.

**Codón de terminación:** codón que no codifica un aminoácido y que indica que la proteína se acabó.

**Deleción.** Tipo especial de mutación que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma. La deleción de material genético puede afectar desde un solo nucleótido (deleción puntual) a grandes regiones visibles citogenéticamente.

**Duplicación.** Presencia de un segmento adicional de ADN que da lugar a copias repetidas de una parte de un gen, un gen entero o una serie de genes, que está causada normalmente por un entrecruzamiento desigual durante la replicación de los genes cuando se forman los gametos en la meiosis.

**Exon:** Cada una de las regiones de un gen que contiene la información para producir la proteína codificada en el gen. Cada exón codifica una parte específica de la proteína completa.

**Fenotipo.** El fenotipo es el conjunto de rasgos o características observables de un organismo. Es la manifestación física resultante de la interacción entre un genotipo y el entorno físico en el que se expresa. El fenotipo puede ser una característica bioquímica, fisiológica, o bien ser un rasgo físico específico.

**Gen.** Unidad básica de herencia de los seres vivos.

**Genotipo.** Conjunto o dotación genética de un individuo. Conjunto de los genes existentes en cada uno de los núcleos celulares de los individuos pertenecientes a una determinada especie vegetal o animal.

**Hiperplasia:** Es el aumento en la producción de células en un órgano o tejido normales. Un exceso de tejido normal.

**Metástasis:** Es el movimiento o diseminación de las células cancerosas de un órgano o tejido a otro, por lo general a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático.

**Mutación.** Alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que puede producir un cambio de características (fenotipo). Se presenta súbita y espontáneamente y que se puede transmitir a la descendencia.

**Mutación autosómica dominante:** Mutación en un cromosoma autosómico (no involucrado en la determinación del sexo) que si está presente se manifiesta fenotípicamente.

**Oncogen:** Gen anormal o activado que procede de un gen normal llamado proto-oncogen y que es capaz de hacer que las células normales se conviertan en células cancerosas

**Penetrancia.** Proporción de individuos que presentan un genotipo causante de un rango distintivo o enfermedad y que expresan el fenotipo distintivo o patológico en una población. Cuando esta proporción es inferior al 100%, se considera que el genotipo patológico tiene una penetrancia *reducida* o *incompleta*.

**Prevalencia.** Proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento o periodo de tiempo determinado.

**Proto-Oncogenes:** Genes que codifica proteínas implicadas en la proliferación y diferenciación celular, su expresión está estrictamente regulada. Su activación o mutación los transforman en oncogenes.

**Síndrome hereditario:** Grupo de síntomas que se presentan juntos, asociados a un genotipo específico presente en la línea germinal y que por consiguiente se transmite de padres a hijos.







9 788496 990180

Precio: 6,00 €



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

[www.msc.es](http://www.msc.es)