



MARTES CLINICO

MARGOOT CUBA CORDOVA
R₃ ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA
UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

VARON DE 31 AÑOS

Natural: Pucallpa

Procedencia : Curimana- Padre Abad

Fecha Ingreso: 03/06/2013

Ocupación: Agricultor

Masa cervical anterior de crecimiento progresivo, y con dolor episódico

Nódulos en región cervical, retroauricular, axilar y dolor abdominal cólico; en C.S. le encuentran PA alta inician captopril

Diarrea s/m s/s, baja de peso; hospitalizado en H.Amazónico, con tratamiento Metronidazol, floratil No mejoría

Tumoración de cuello fue aumentando, cefalea global pulsátil 3/10 sensación de calor en el rostro, palpitaciones por 5-10 min

Referido a oncología - emergencia

5 años

7 mai

3 mai

1 mai

FUNCIONES BIOLÓGICAS

Apetito: Disminuido

Sueño: Alterado x diarrea

Orinas: Aumentado

Sed: Aumentada

Peso: 20 kg en 7 m

Deposición: 5 v/d

ANTECEDENTES

PATOLOGICOS

- Al nacer tétanos neonatal

HOSPITALIZACIONES

- Por cuadro de tétanos neonatal
- Hace 15 años H. Pucallpa, por quemadura con fuego con necesidad de injerto
- Hace 6 años H. Pucallpa por mordedura de serpiente

FAMILIARES

- Madre 55 años DM2, bocio
- Padre 60 años , sano
- Hermanos (1V,2M) con bocio
- Abuela Murió a los 40 años, tenia bocio , HTA
- Tía Bocio
- Hija 3 años Aparentemente sana

EXAMEN FISICO

FUNCIONES VITALES:

PA:170/90

FC: 84 X' FR: 18x SO2: 98% FiO2:21%

Peso: 37Kg

Talla: 1.58m

IMC: 14.8

PIEL y LAM: T-H- pálida++/+++ , cicatriz retráctil en mmss izq. y tronco, adenopatías múltiples cervicales, axilares induradas , poco móviles

TCSC: Disminuido, no edemas

Cabeza y cuello: Bocio gigante , superficie nodular indurada

T Y P: MV pasa en ACP no ruidos agregados

CV: RC rítmicos normofonéticos

ABD: Excavado, RHA (+) , no masas, no VMG, PPL(-)

SNC: Despierto, Glasgow 15, no sg meningeos, no focalización, ROT 3/4.

SOMA: Atrofia muscular marcada



AL MOMENTO

BOCIO

CEFALEA

ADENOPATIAS

**PACIENTE
VARON
JOVEN**

HIPERTENSIÓN

POLIDIPSEA

PALPITACIONES

POLIUREA

BAJA DE PESO

DIARREA

EXAMENES AUXILIARES

	03/06	24/06
Hb	14.5	11.4
VCM	78.8	81.5
HCM	26.9	25.7
HMC	34.1	331.6
Leucocitos	8060	5750
Plaquetas	356 000	370 000
INR	1.36	

	03/06
Glucosa	126
Urea	30.6
Creatinina	0.7
Calcio	13.5
Sodio	133
Potasio	4.34
Cloro	99
Prot. total	9.4
albumina	5.3



Ritmo sinusal
QT CORTO

BOCIO

ADENOPATIAS

POLIDIPSEA

POLIUREA

**PACIENTE
VARON
JOVEN**

DIARREA

CEFALEA

HIPERTENSIÓN

PALPITACIONES

BAJA DE PESO

BOCIO

Paciente joven
Bocio gigante
nodular pétreo
irregular

Adenopatías
cervicales,
axilares

Características clínicas a favor de malignidad

Historia

<20 años ó > 60 años

Varón

Irradiación a cuello durante la niñez o adolescencia

Crecimiento rápido

Cambios resientes en el habla, respiración, disfagia

Historia familiar de cáncer tiroideo maligno o de neoplasia endocrina múltiple

Examen físico

Nódulo de consistencia duro, irregular, fijado a tejido subyacente

Parálisis de cuerda vocal

Adenopatías linfáticas regionales

BOCIO NODULAR

H CI ,
Ex.físico, TSH

Ecografía

Paciente
TSH 0.078uU/ml
T4L 0.95ng/dl(VN 0,82-2)
T3 125ng/dl (86-190)

American Thyroid Association , Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.THYROID ,vol 19,num 11, 2009

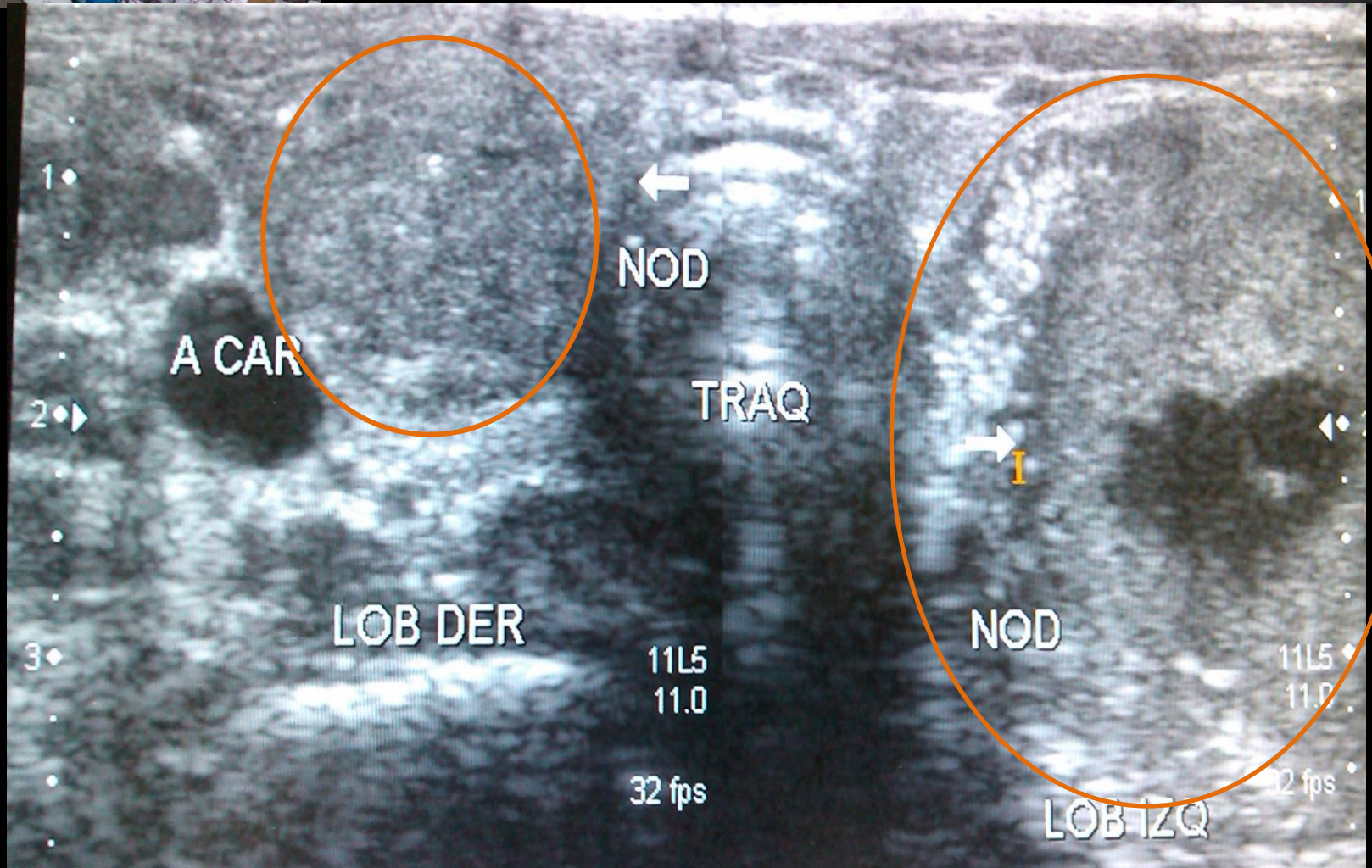
CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS

NODULO MALIGNO	NODULO BENIGNO
Hipoecogénico Ausencia de halo Márgenes irregulares Microcalcificaciones	Hiperecoico o anecoico Uniforme, halo delgado Márgenes regulares Calcificación en cáscara de huevo

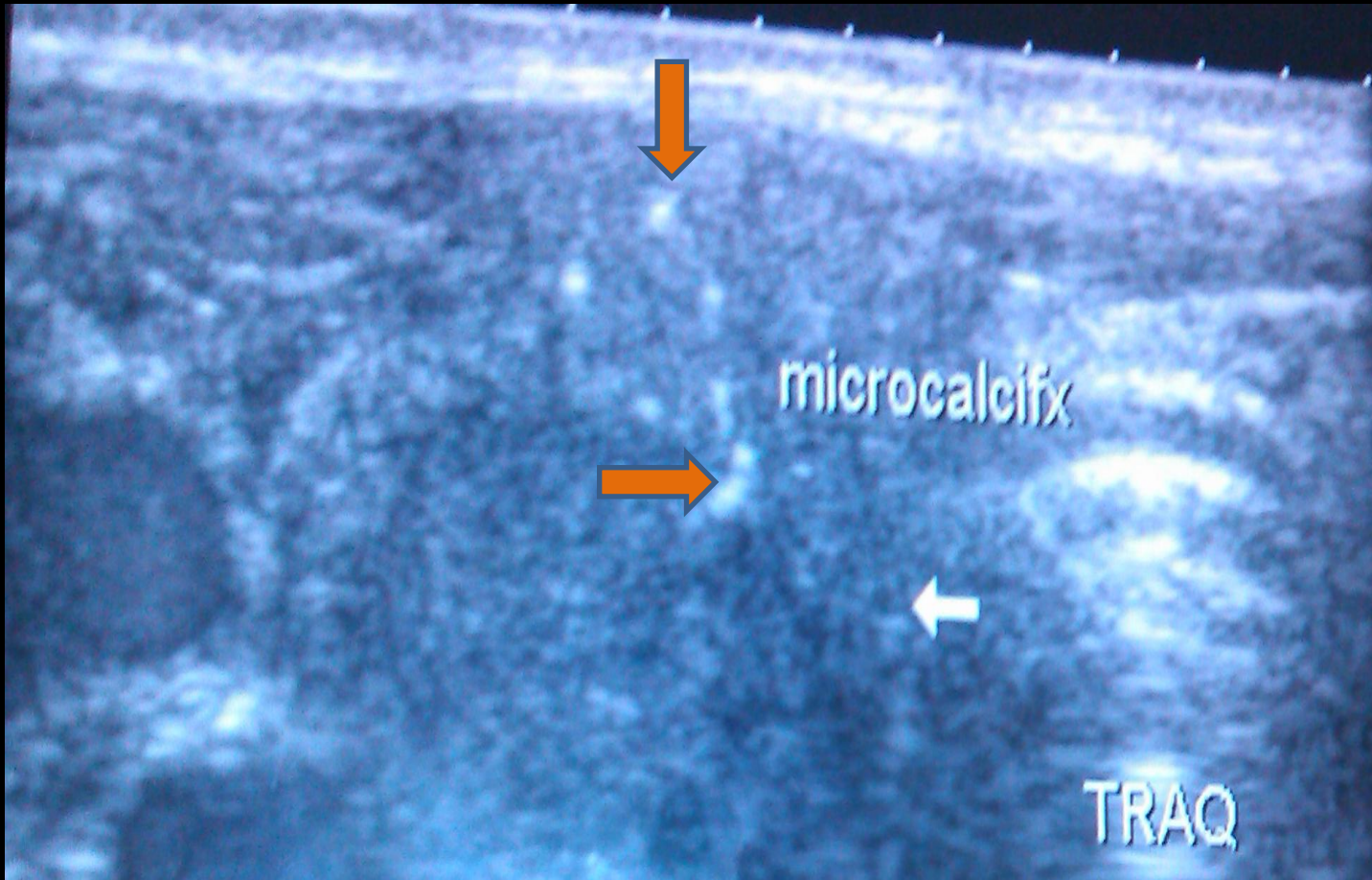
SIGNOS SUGESTIVOS DE MALIGNIDAD POR ECOGRAFIA

PATRON	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %	VPP %	VPN %
Microcalcificaciones	6 - 59	85- 95	24- 70	41- 94
Hiperecogenicidad	26- 87	43- 94	11- 68	73- 93
Márgenes irregulares o ausencia de halo	17- 77	38- 85	15- 27	88- 92
Sólido	26- 87	43- 94	11- 68	73- 93
Vascularidad intranodular	54- 74	78- 80	24- 41	85- 97
Alto más que ancho	32	92	66	74

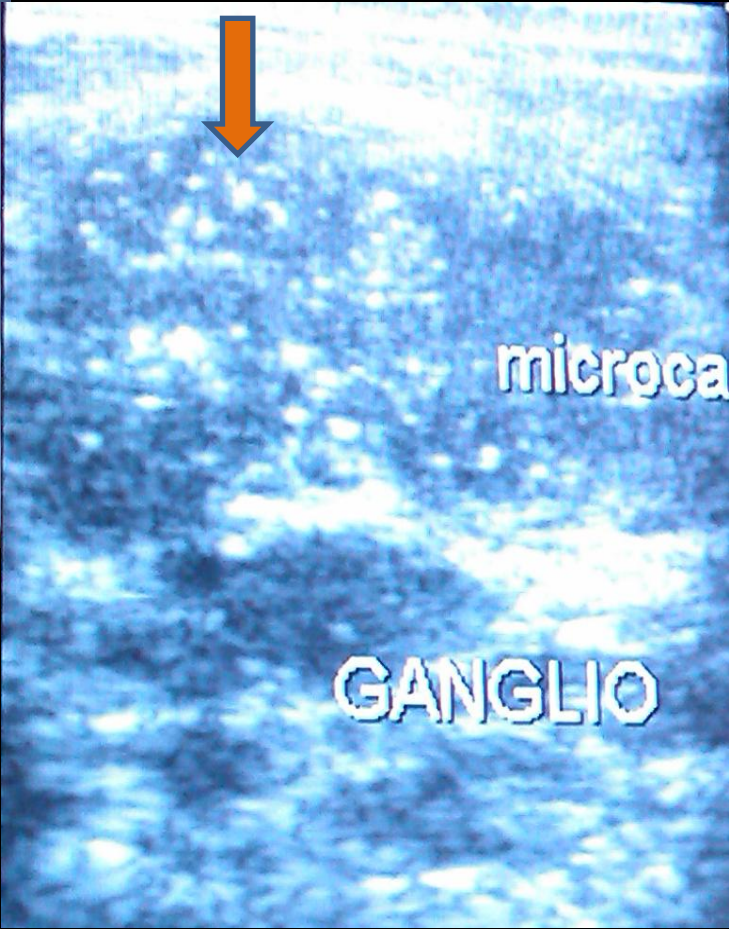
ECOGRAFIA



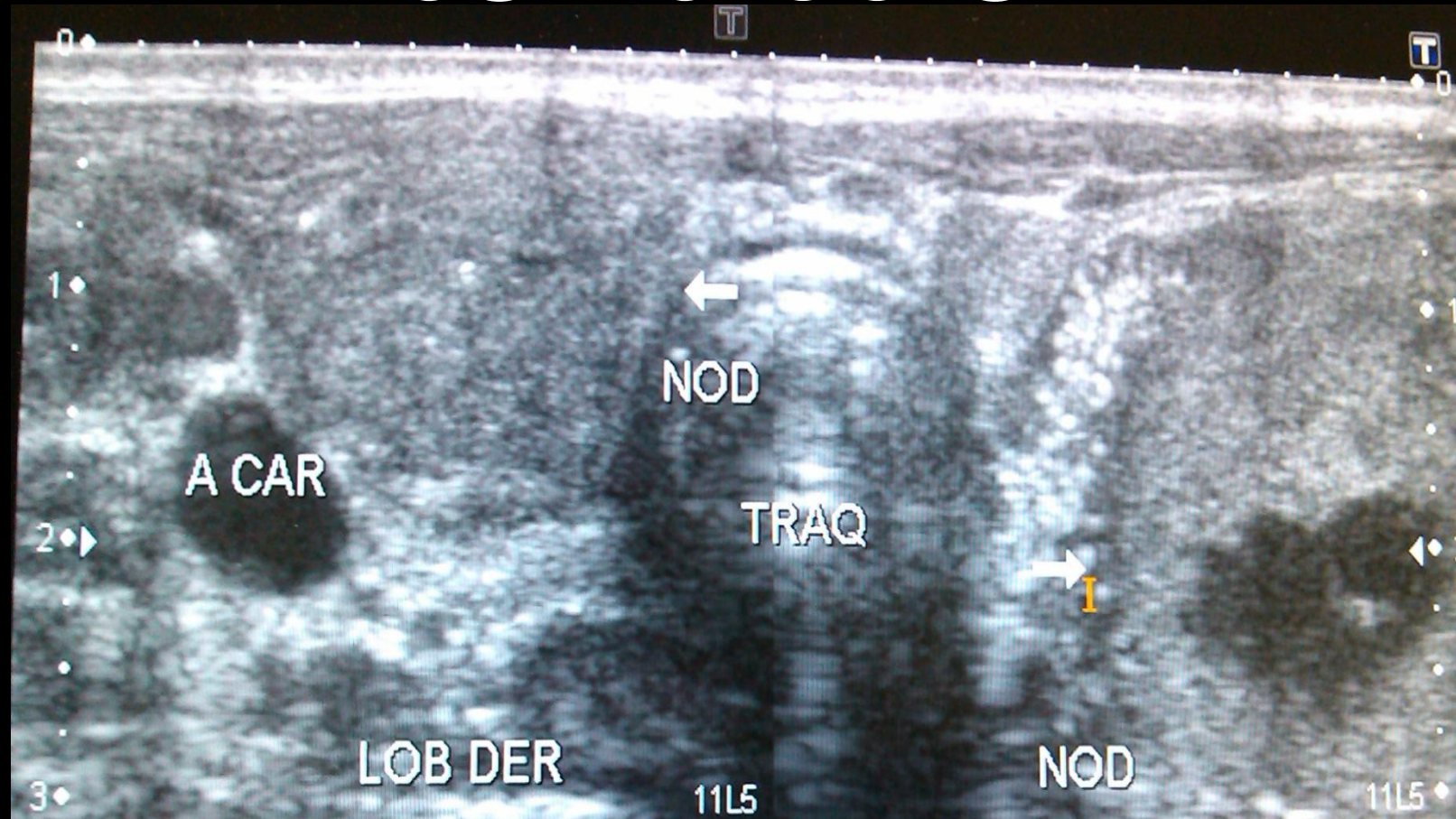
NODULO



GANGLIOS



CONCLUSION

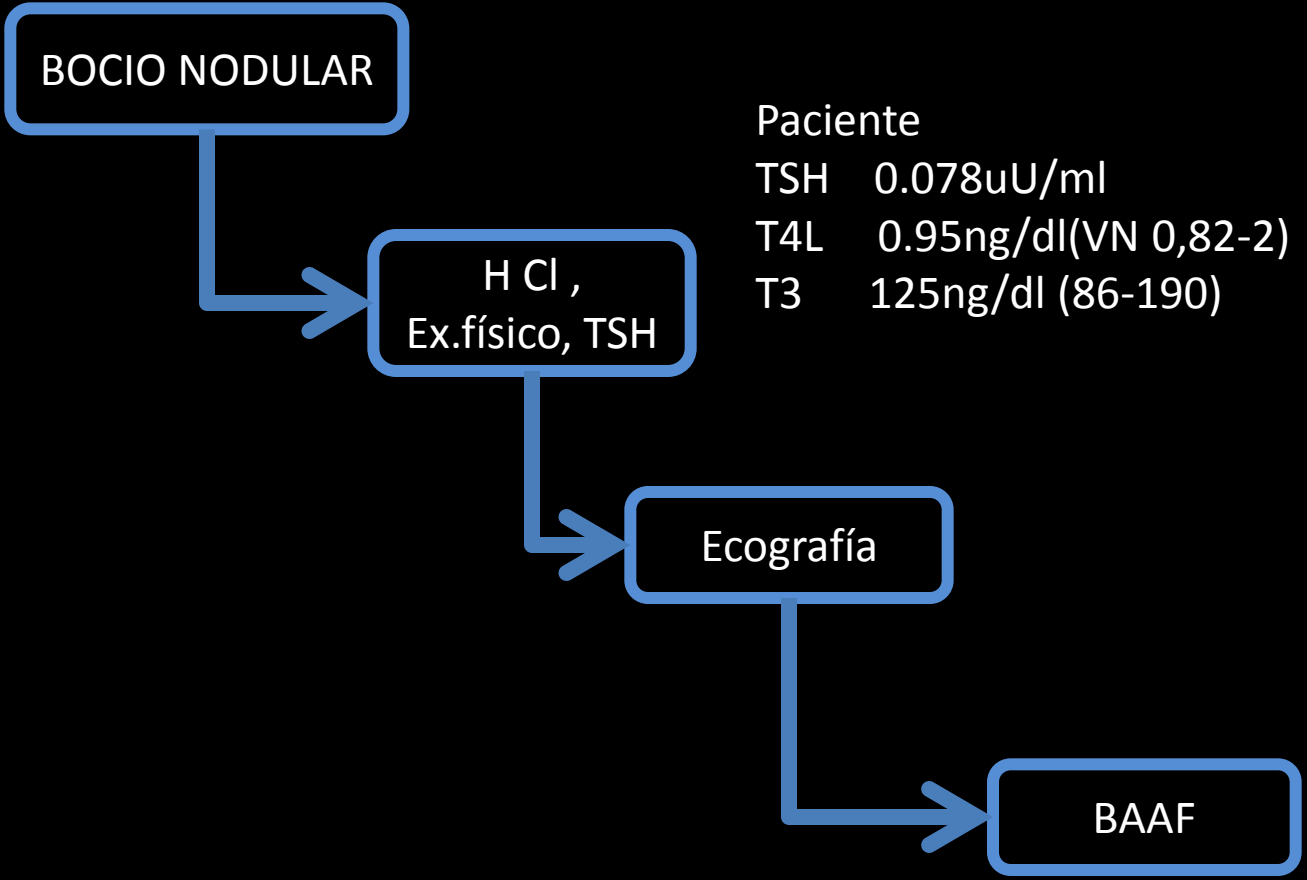


Bocio multinodular

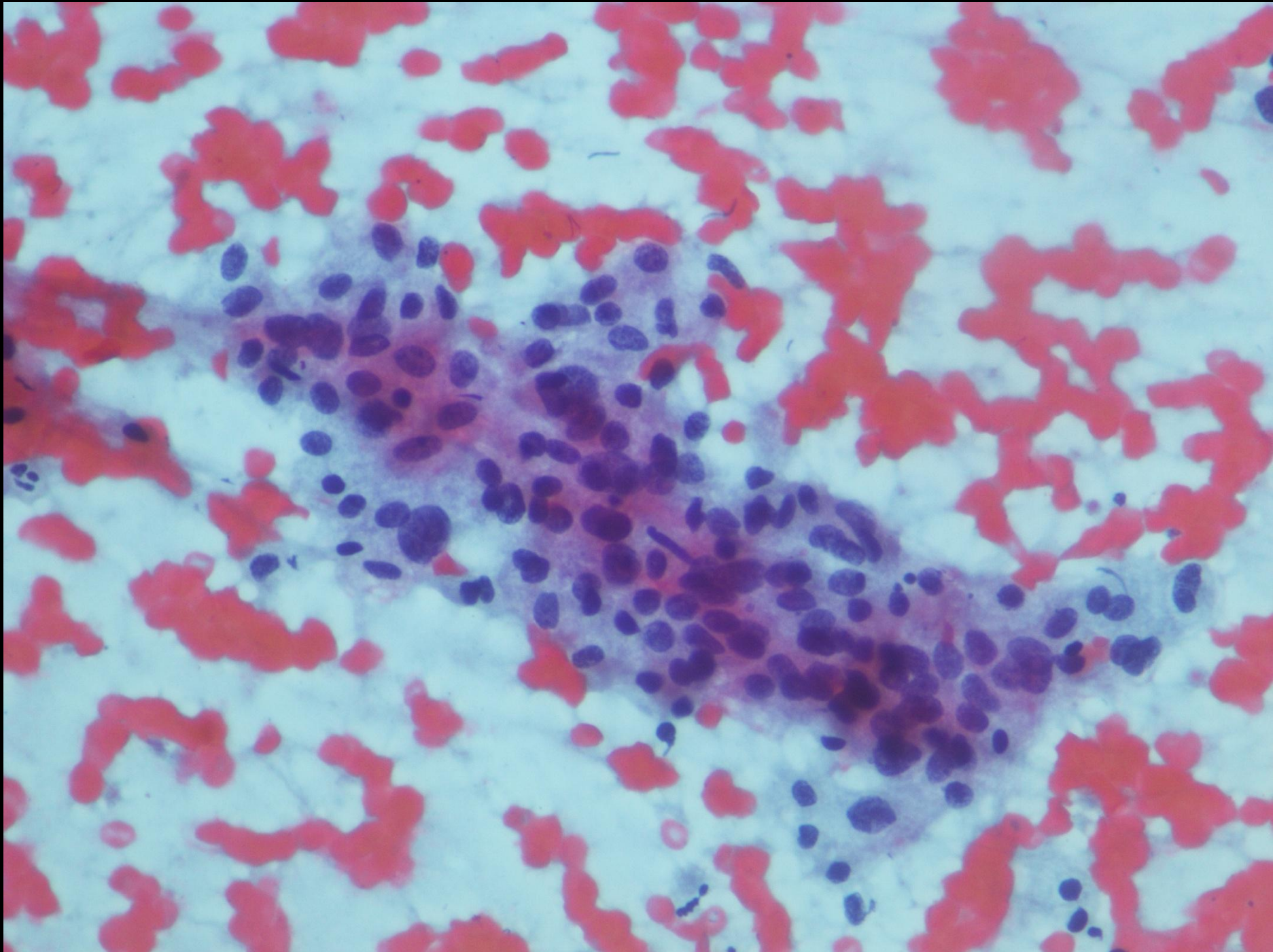
Hallazgos sugerentes de cáncer papilar vs medular

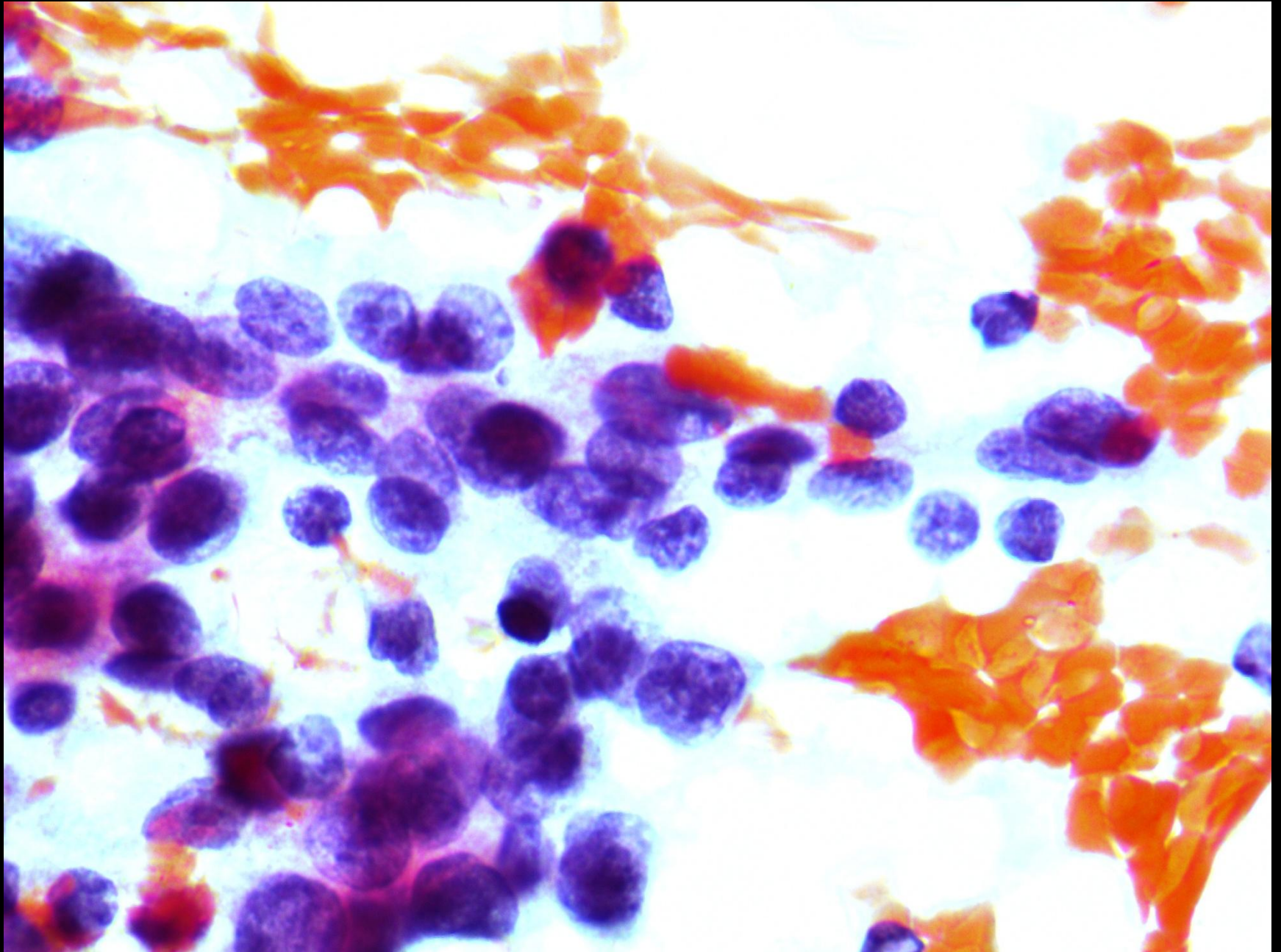
Luz traqueal desviada a la derecha

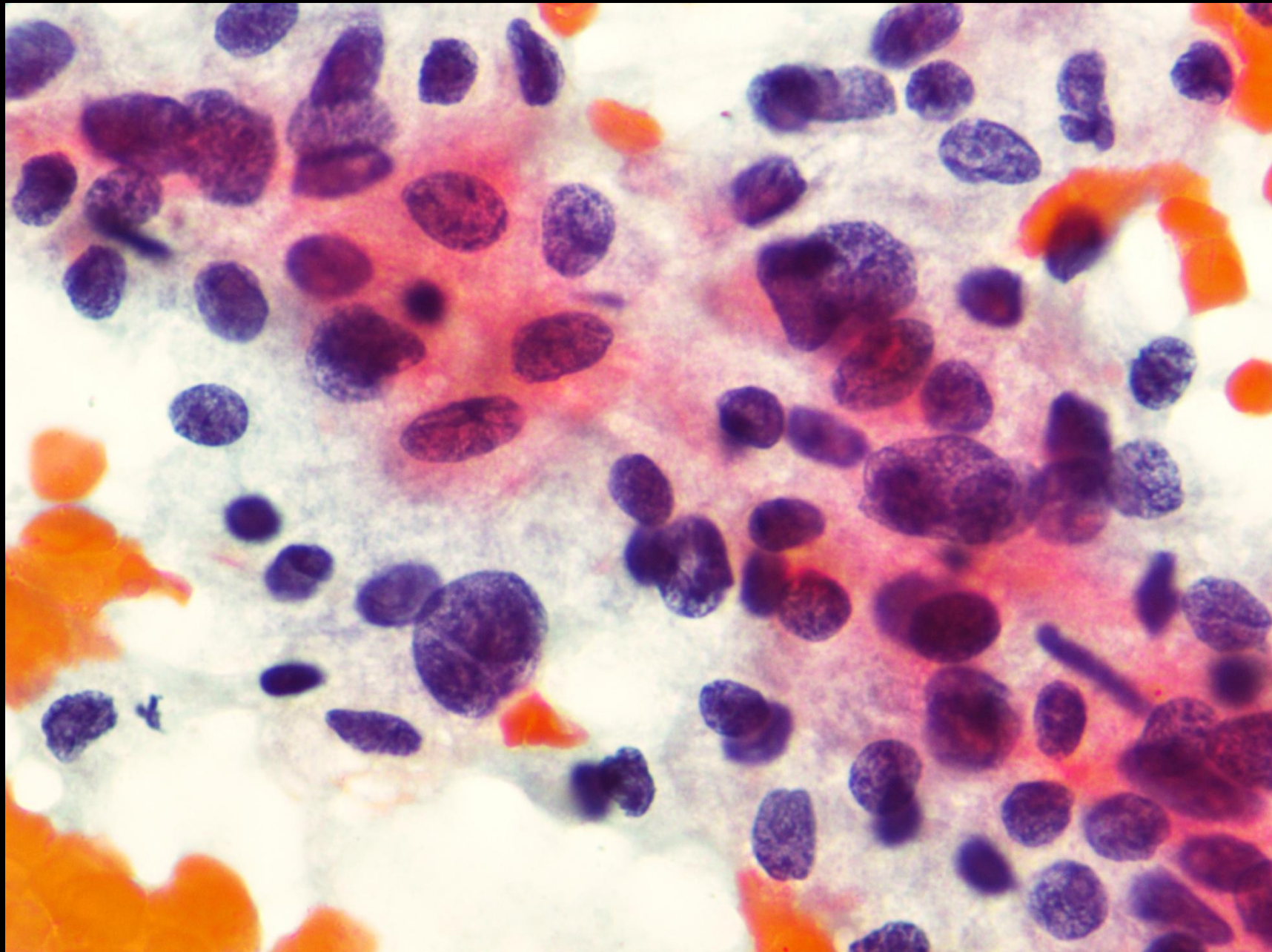
Adenomegalias sugerentes de compromiso metastásico



American Thyroid Association , Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.THYROID ,vol 19,num 11, 2009







BAAF DE TIROIDES

Citología de neoplasia maligna , el diagnóstico diferencial incluye **carcinoma medular de tiroides** y como segunda posibilidad carcinoma papilar de tiroides.

CLASIFICACIÓN DE NEOPLASIAS DE TIROIDES

TUMORES EPITELIALES PRIMARIOS

Tumor de células foliculares

Benigno: adenoma folicular

Malignos: Carcinoma

Diferenciado

Papilar

Folicular

Pobremente diferenciado

Indiferenciado(anaplásico)

Tumor de células C

Carcinoma medular

Tumor de células foliculares y C

Carcinoma mixto folicular-medular

TUMORES NO EPITELIALES PRIMARIOS

Linfomas malignos

Sarcoma

Otros

TUMORES SECUNDARIOS

FRECUENCIA DE CANCER TIROIDEO MALIGNO

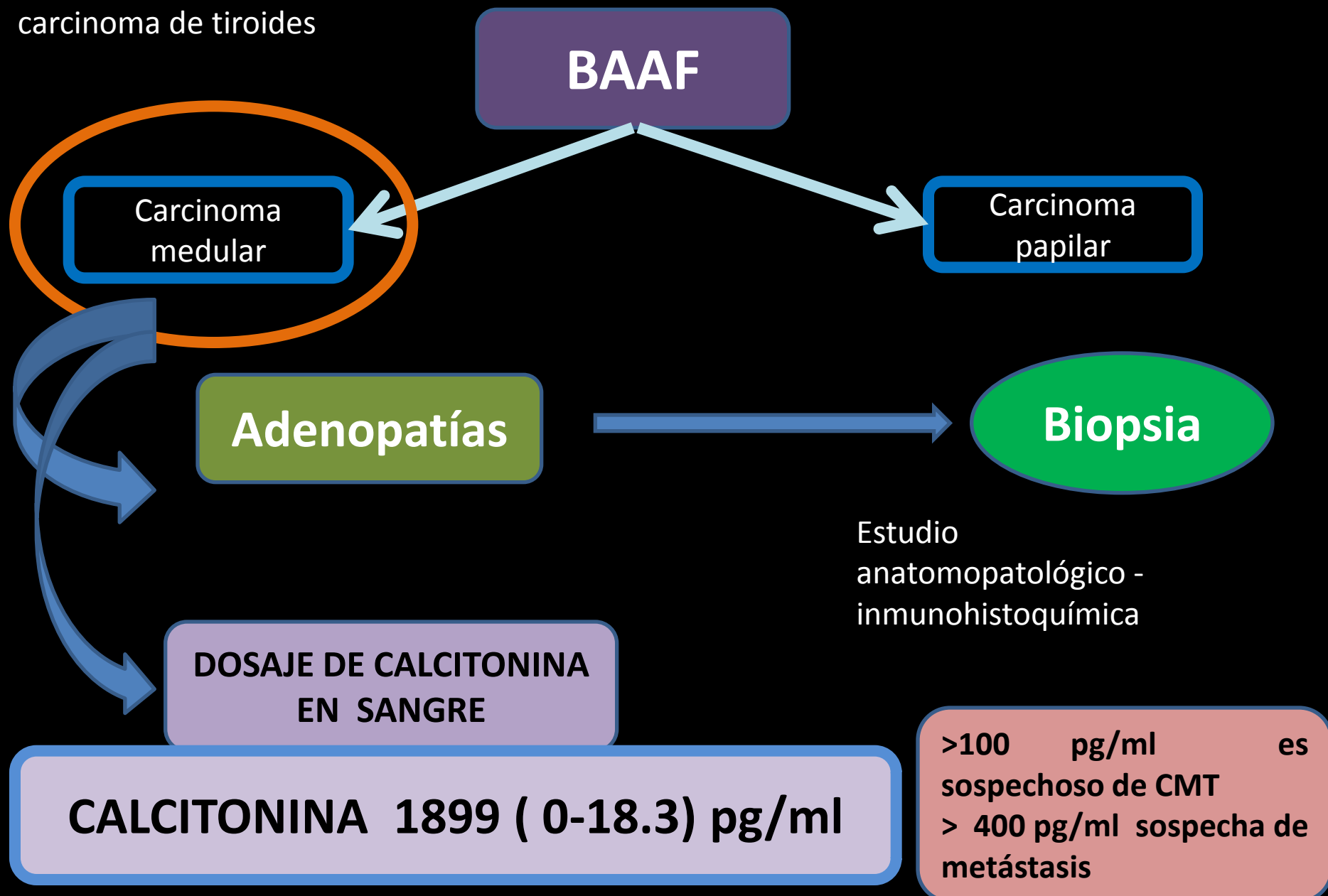
Carcinoma papilar	80%
Carcinoma folicular	10%
Carcinoma medular	5%
Carcinoma indiferenciado	3%
Otros (linfoma, fibrosarcoma, carcinoma de cell escamosas)	1%

Carcinoma medular de tiroides

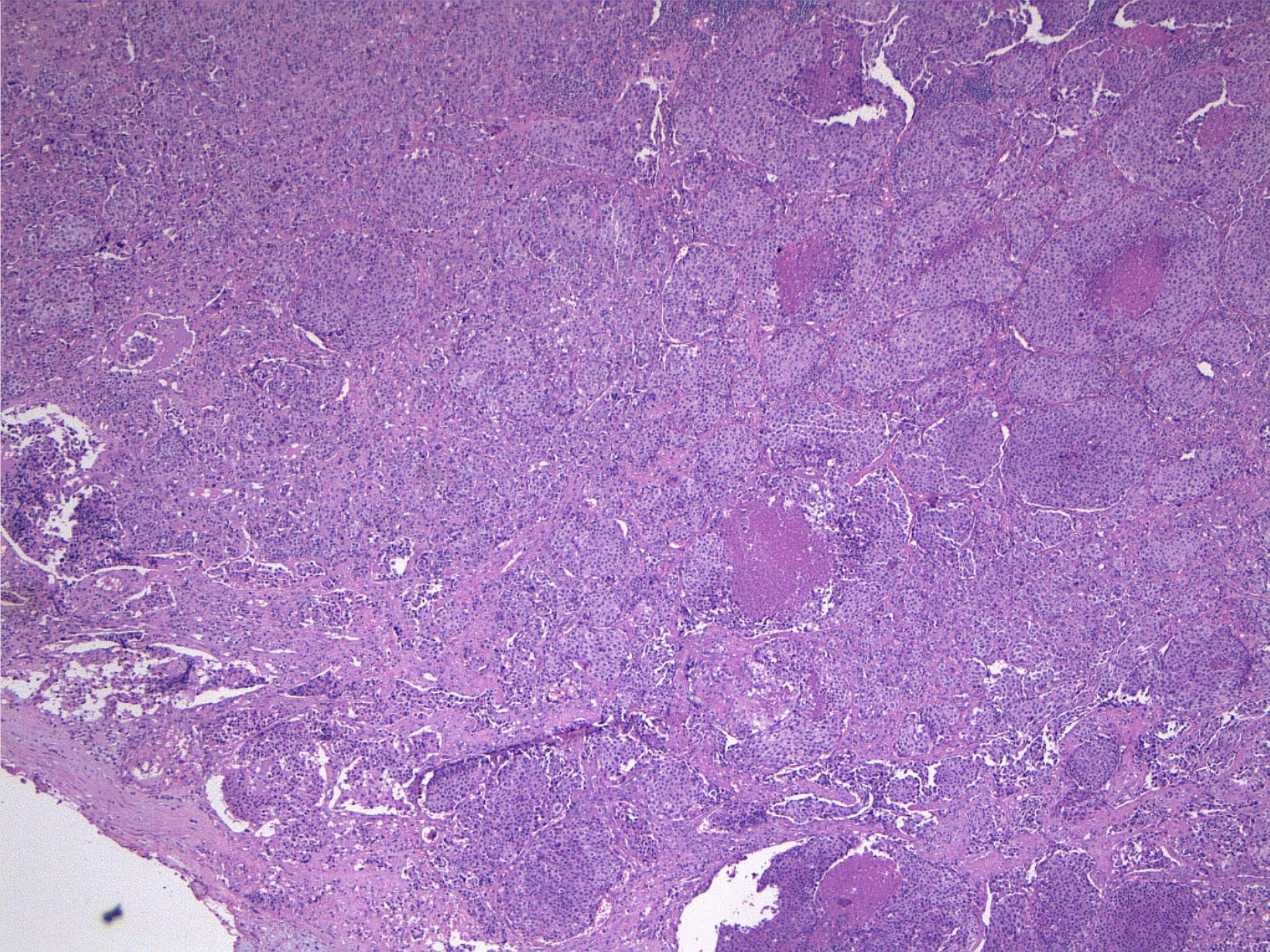
- El producto principal de secreción es la **CALCITONINA**, la cual es un excelente marcador del tumor, ya sea basal o estimulada por pentagastrina, calcio o ambas.

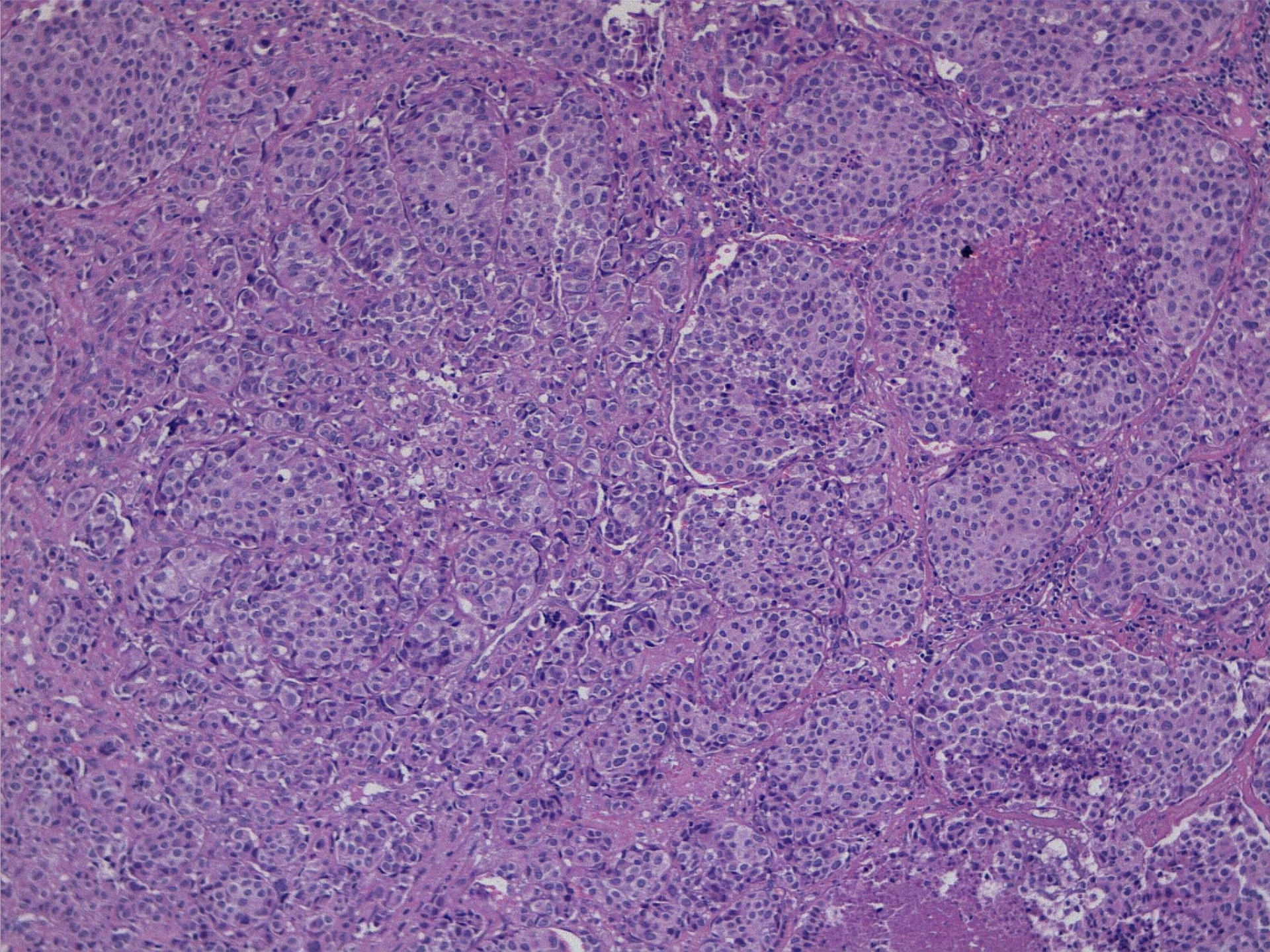
Una variedad de sustancias son secretadas incluyendo antígeno carcinoembrionario (CAE), cromogranina A, péptido relacionado al gen de la calcitonina, ACTH, amiloide, somatostatina, serotonina, VIP

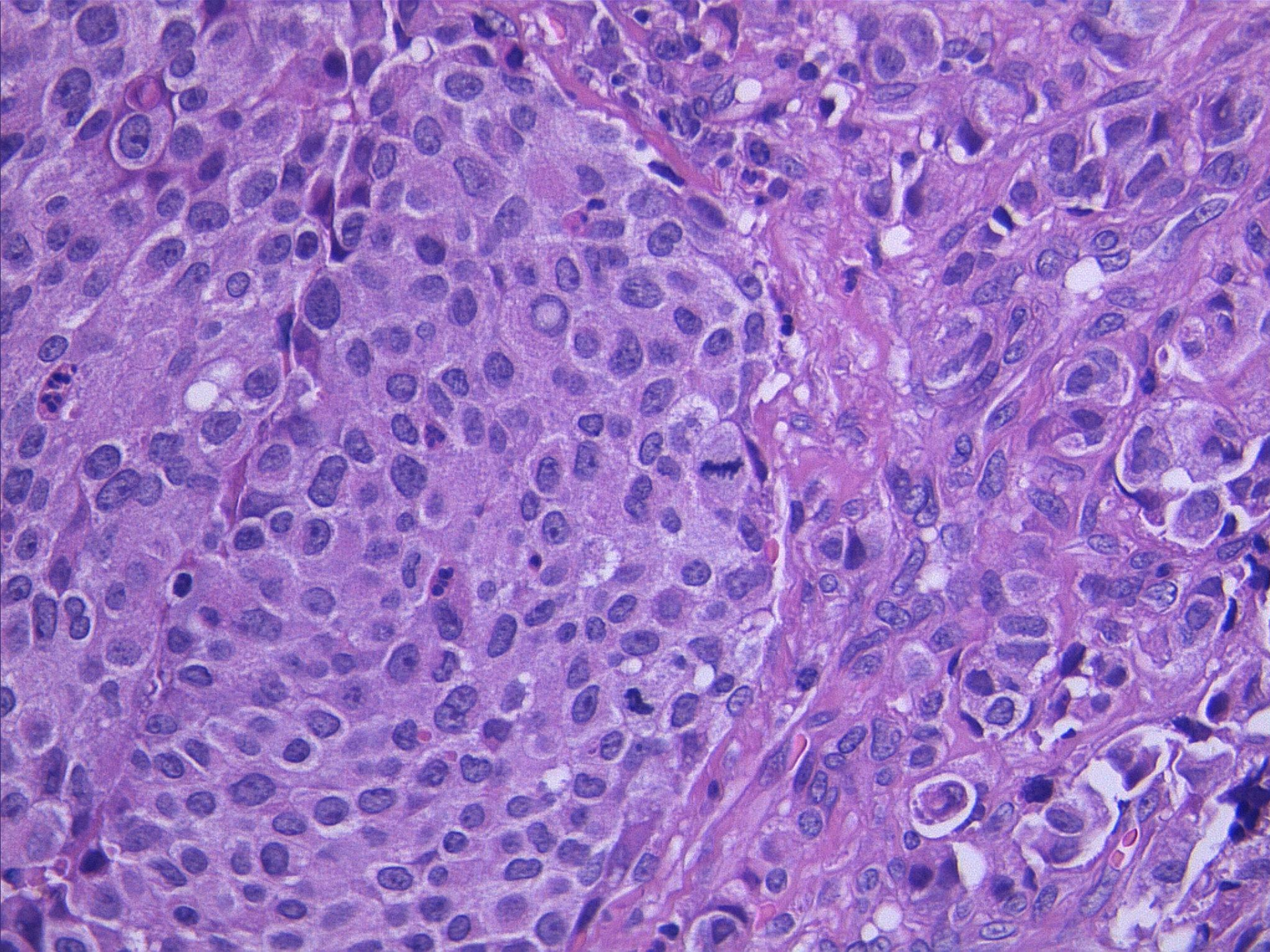
Bocio grande
BAAF sugerente de
carcinoma de tiroides



BIOPSIA DE GANGLIO

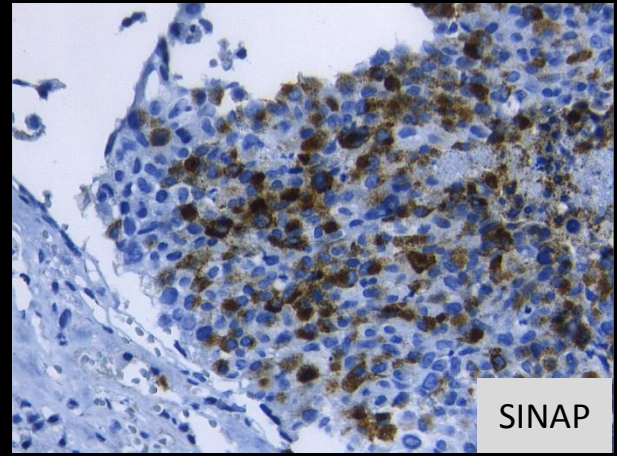
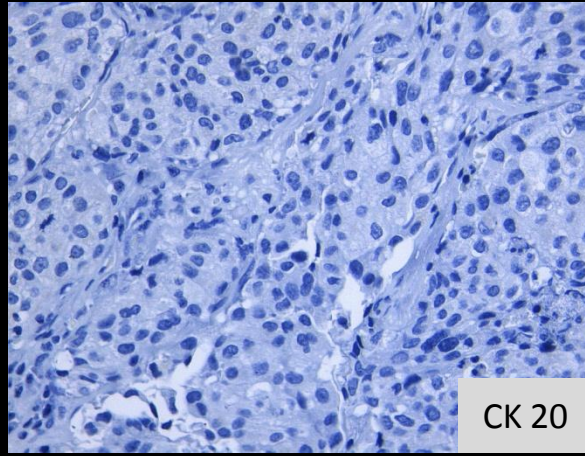
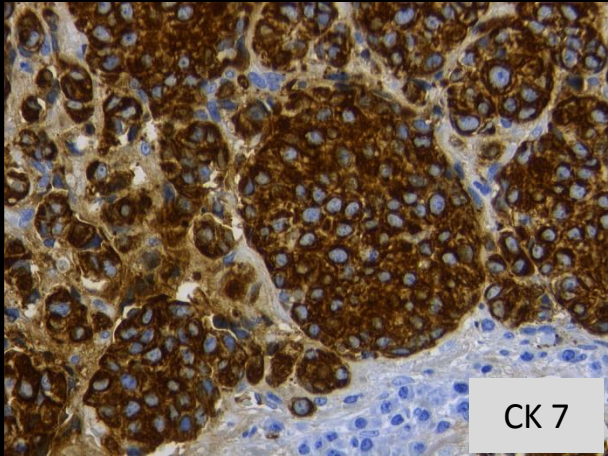




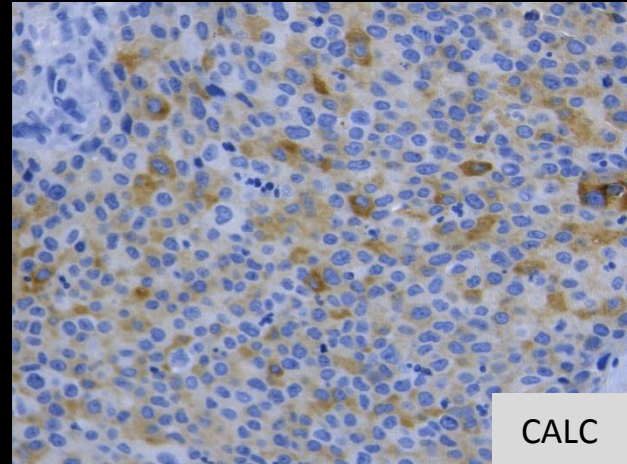
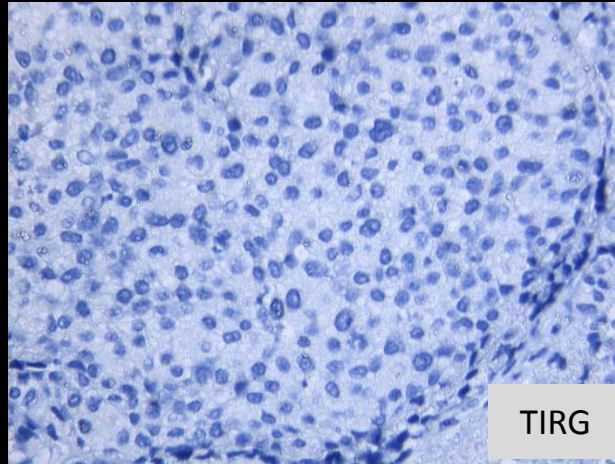
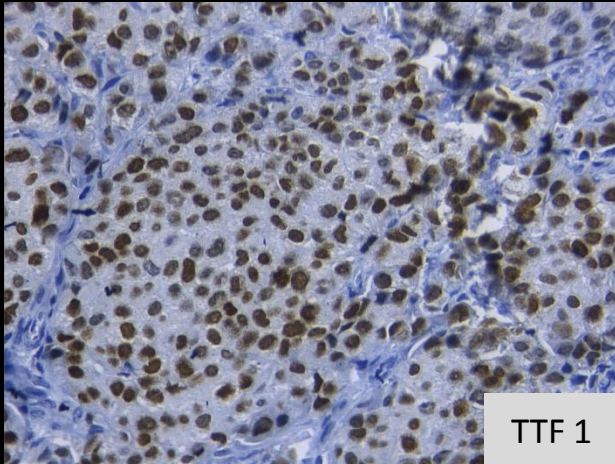


PATOLOGIA DE GANGLIO CERVICAL

- Macrometástasis a ganglio linfático de neoplasia maligna de células epiteliales de patrón sólido con focos de necrosis tumoral.
- Hallazgos son compatibles con carcinoma metastásico



INMUNOHISTOQUIMICA

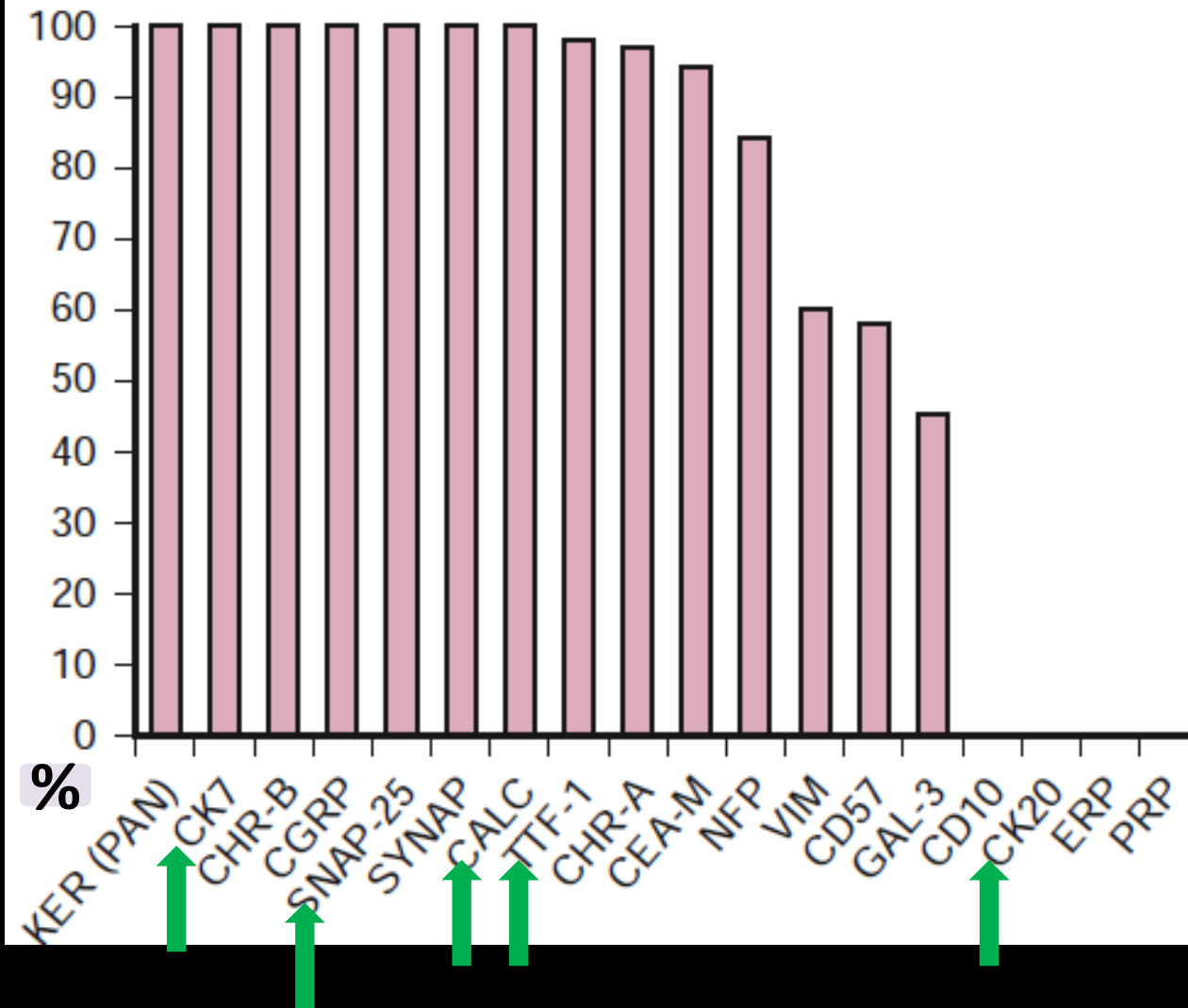


INMUNOHISTOQUIMICA

- Ganglio cervical
- Metastasis de carcinoma neuroendocrino
- Inmunohistoquímica
- CK 7 (citoqueratina) Positivo
- CK 20 (citoqueratina) Negativo
- Sinaptofisina Positivo
- TTF1(factor de transcripción tiroideo) Positivo
- Tiroglobulina Negativo
- Calcitonina Positivo focal

INMUNOHISTOQUIMICA DE CANCER MEDULAR DE TIROIDES

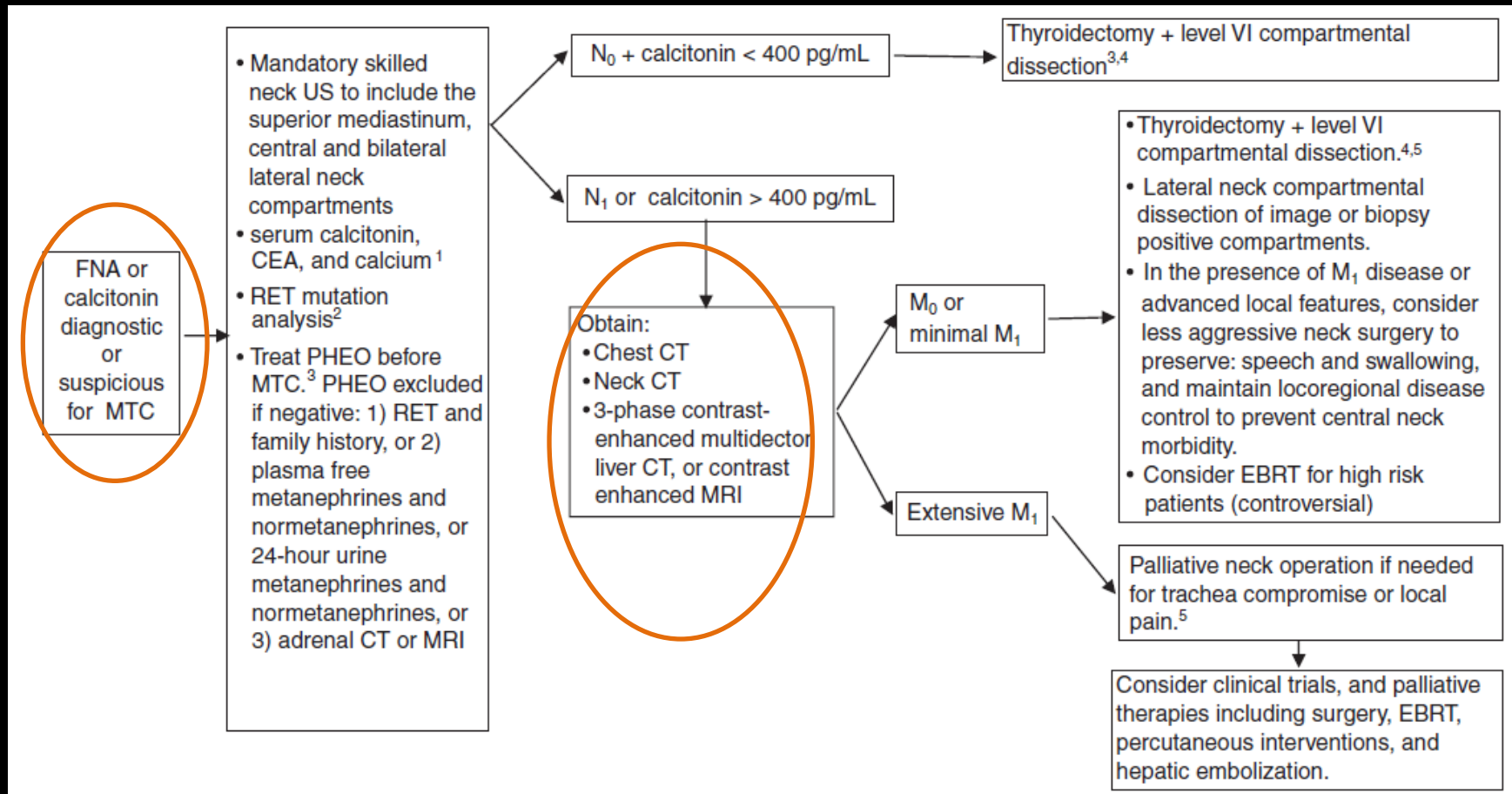
Dabbs inmunohistochemistry 3ª ed. 2010

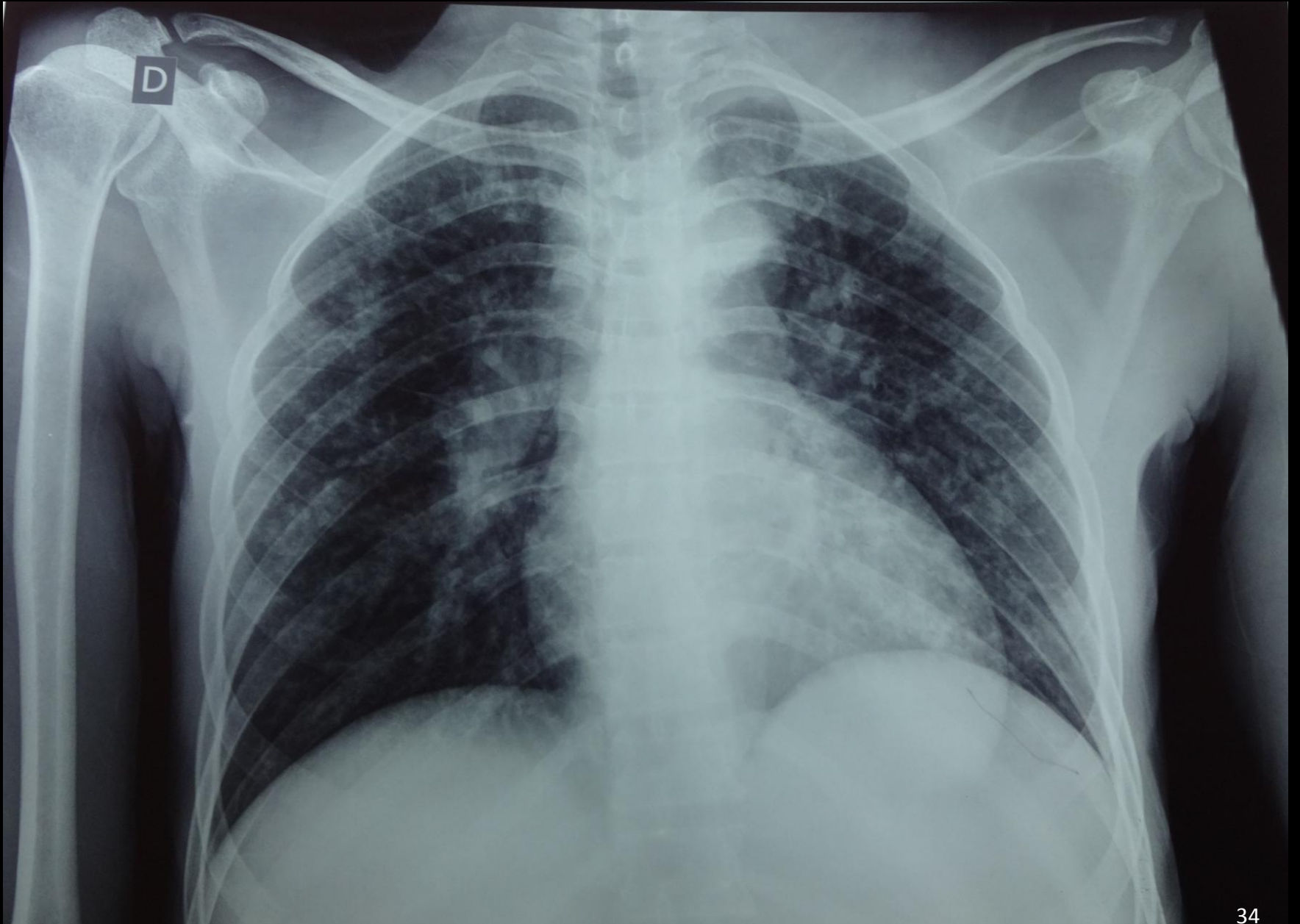


- KER(PAN) Pancitoqueratina
- CK7 citoqueratina
- CHR-B cromogranina B
- CGRP proteína relacionada a la calcitonina
- SNAP-25 prot asociada sinaptosomal
- CALC calcitonina
- TTF 1 factor de transcripción tiroideo

- CHR-A cromogranina
- CEA-M monoclonal CEA
- NFP proteína neurofilamento
- VIM vimentina
- GAL-3 galectina
- ERP proteína receptor de estrógeno
- PRP proteína receptor de progesterona

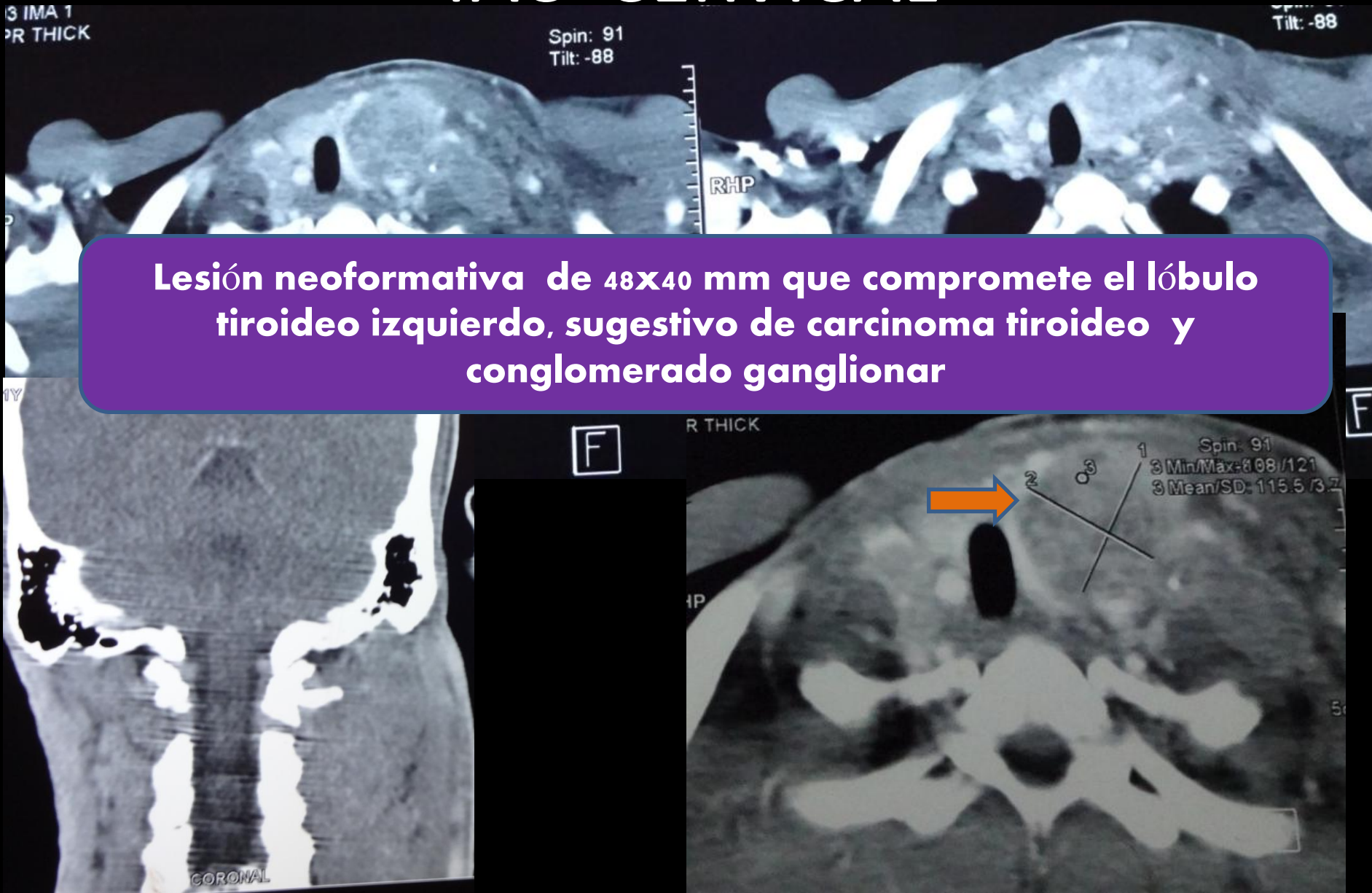
CARCINOMA MEDULAR





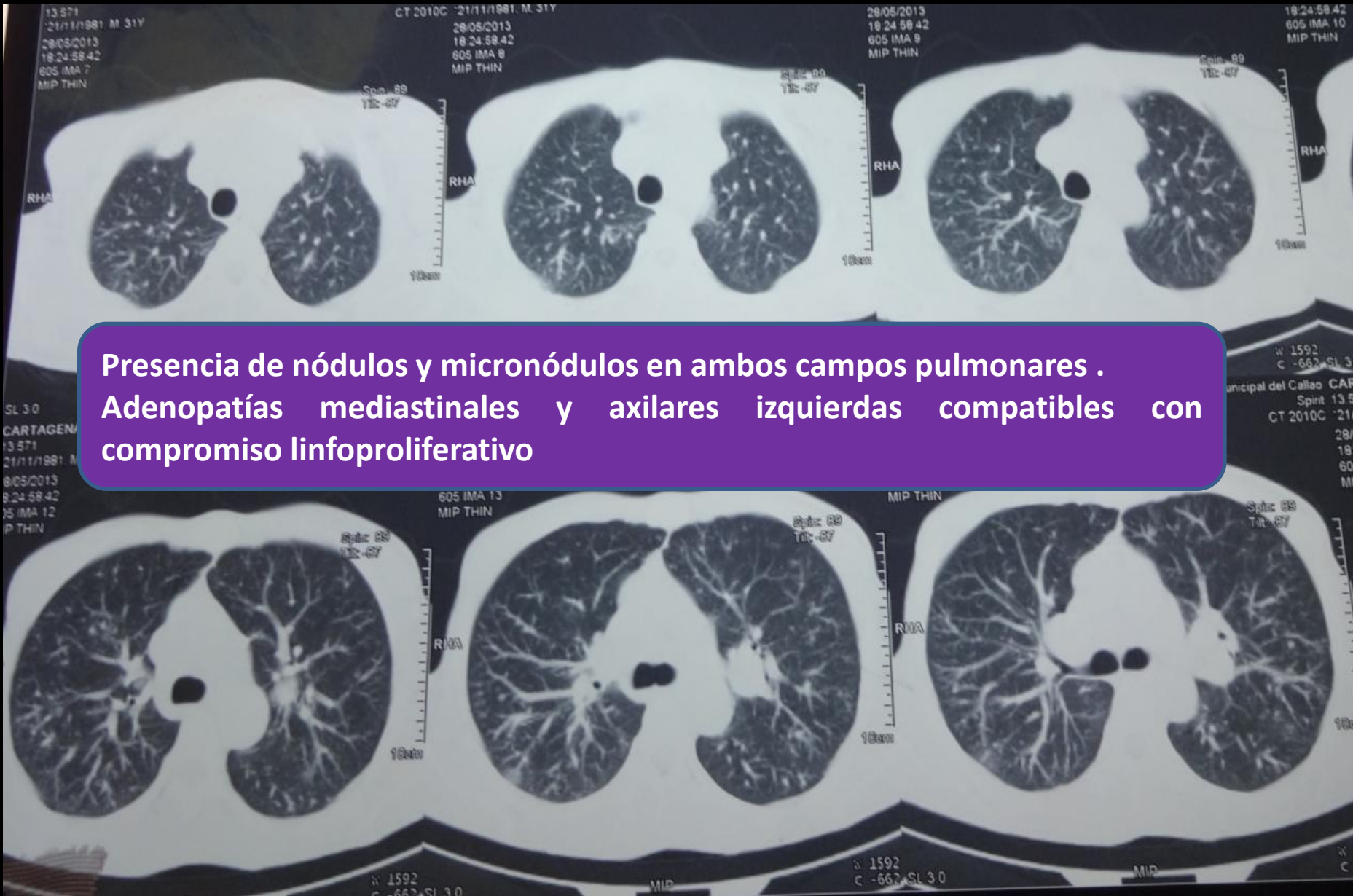
TAC CERVICAL

Lesión neoplásica de 48x40 mm que compromete el lóbulo tiroideo izquierdo, sugestivo de carcinoma tiroideo y conglomerado ganglionar

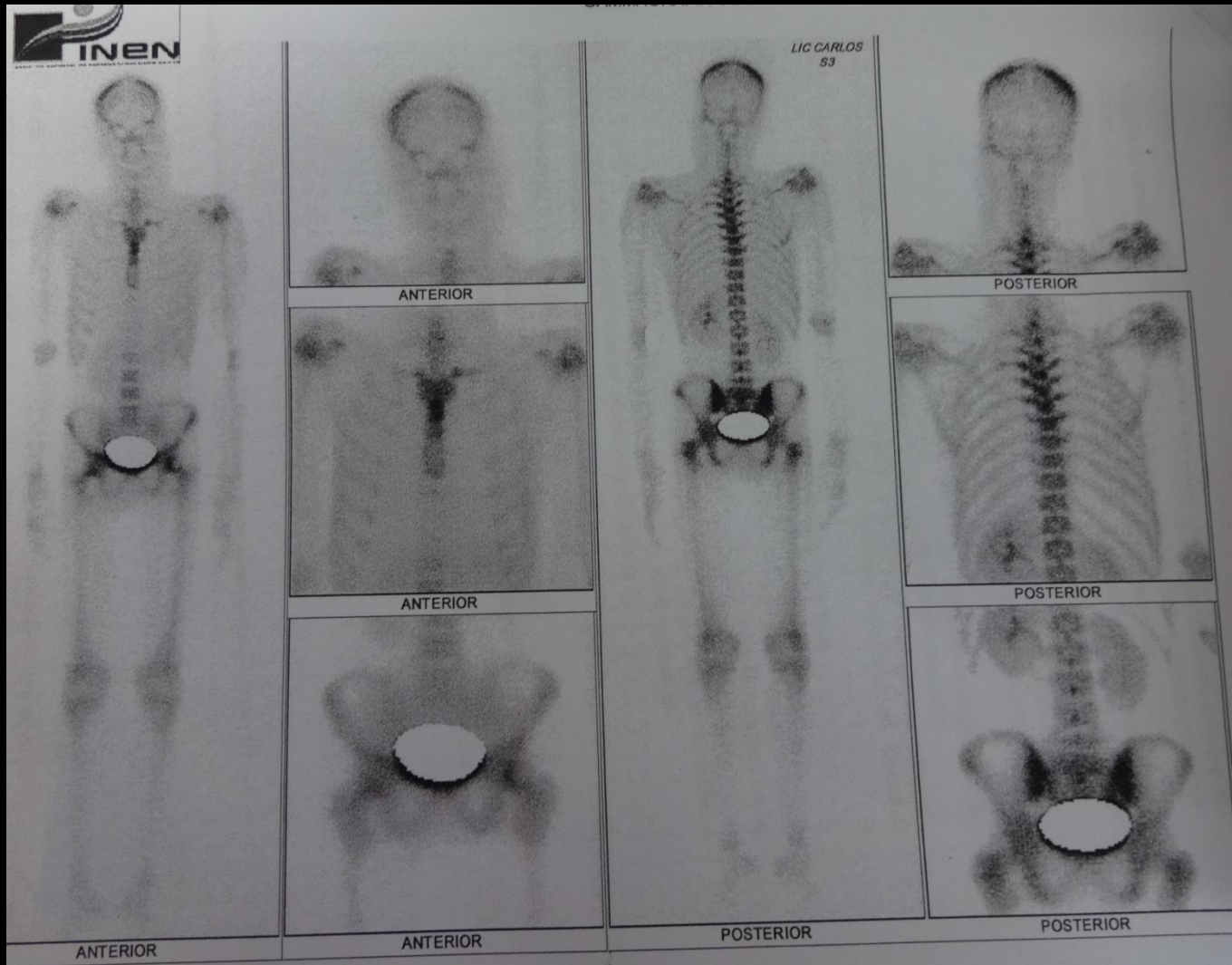


TAC DE TORAX

Presencia de nódulos y micronódulos en ambos campos pulmonares .
Adenopatías mediastinales y axilares izquierdas compatibles con
compromiso linfoproliferativo



GAMMAGRAFIA OSEA MDP Tc99m



- Aumento leve de captación de D3-D6 y en el cuerpo esternal ³⁷

CANCER MEDULAR DE TIROIDES

Stage grouping:

Separate stage groupings are recommended for papillary or follicular (differentiated), medullary, and anaplastic (undifferentiated) carcinoma.

Papillary or Follicular (differentiated)

Under 45 Years

Stage I Any T Any N M0

Stage II Any T Any N M1

Papillary or Follicular

45 Years and Older

Stage I T1 N0 M0

Stage II T2 N0 M0

Stage III T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Stage IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

Stage IVB T4b Any N M0

Stage IVC Any T Any N M1

Medullary Carcinoma (all age groups)

Stage I T1 N0 M0

Stage II T2 N0 M0

T3 N0 M0

Stage III T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Stage IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

Stage IVB T4b Any N M0

Stage IVC Any T Any N M1

Anaplastic Carcinoma

All anaplastic carcinomas are considered Stage IV

Stage IVA T4a Any N M0

Stage IVB T4b Any N M0

Stage IVC Any T Any N M1

Histopathologic Type

There are four major histopathologic types:

- Papillary carcinoma (including follicular variant of papillary carcinoma)
- Follicular carcinoma (including Hürthle cell carcinoma)
- Medullary carcinoma
- Undifferentiated (anaplastic) carcinoma

BOCIO

CEFALEA

ADENOPATIAS

**PACIENTE
VARON
JOVEN**

HIPERTENSIÓN

POLIDIPSEA

PALPITACIONES

POLIUREA

BAJA DE PESO

DIARREA

DIARREA EN CMT

- La diarrea asociada a CMT esta provocado probablemente por un producto de la secreción de las células C transformadas
- La diarrea es de tipo acuosa

Williams Textbook of Endocrinology 12th 2011

- Presente en el 30%

MEN 2A Y CMTF: update ,J Clin Endocrinol Metab, August 2013, 98(8):3149-3164

Esta asociada a hipercalcitoninemia y es un indicador de pobre pronóstico.

Surg Clin N Am 88 (2008) 863–895

EXAMENES DEL PACIENTE

- ENDOSCOPIA normal
- COLONOSCOPIA normal
- Biopsia de íleon y colon de características normales

TRATAMIENTO

- Se dio tratamiento con octreotide y loperamida.

BOCIO

ADENOPATIAS

POLIDIPSEA

POLIUREA

**PACIENTE
VARON
JOVEN**

DIARREA

CEFALEA

HIPERTENSIÓN

PALPITACIONES

BAJA DE PESO

CAUSAS DE HIPERTENSION ENDOCRINA

CAUSAS DEPENDIENTES ADRENALES

Feocromocitoma

Aldosteronismo primario

Hiperdeoxicorticosterismo

 Hiperplasia adrenal congénita

 Tumor productor de deoxicorticosterona

 Resistencia a cortisol primaria

Síndrome de Cushing

DEFICIENCIA DE AME/11B-HSD

Genético

Adquirido

CAUSAS DEPENDIENTES DE TIROIDES

Hipotiroidismo

hipertiroidismo

CAUSAS DEPENDIENTES DE PARATIROIDES

Hiperparatiroidismo

CAUSAS DEPENDIENTES DE HIPOFISIS

Acromegalia

Síndrome de Cushing

Paciente joven

Cáncer medular de tiroides

HIPERTENSIÓN

CAUSAS DE HTA NO ENDOCRINA

CARDIOVASCULAR

Falla cardiaca

Arritmia

Enfermedad isquémica cardiaca

Alteración barorreflejo

NEUROLOGICO

Migraña

Stroke

Epilepsia diencefálica

Meningioma

Síndrome de taquicardia postural ortostática

MICELANEA

Porfiria

Desordenes de pánico o ansiedad

Desordenes facticios (uso de drogas como efedrina)

Medicación (inhibidores de monoaminooxidasa, simpáticomiméticos)

Drogas ilegales(cocaína)

TUMORES RED FLAG

CANCER MEDULAR DE
TIROIDES

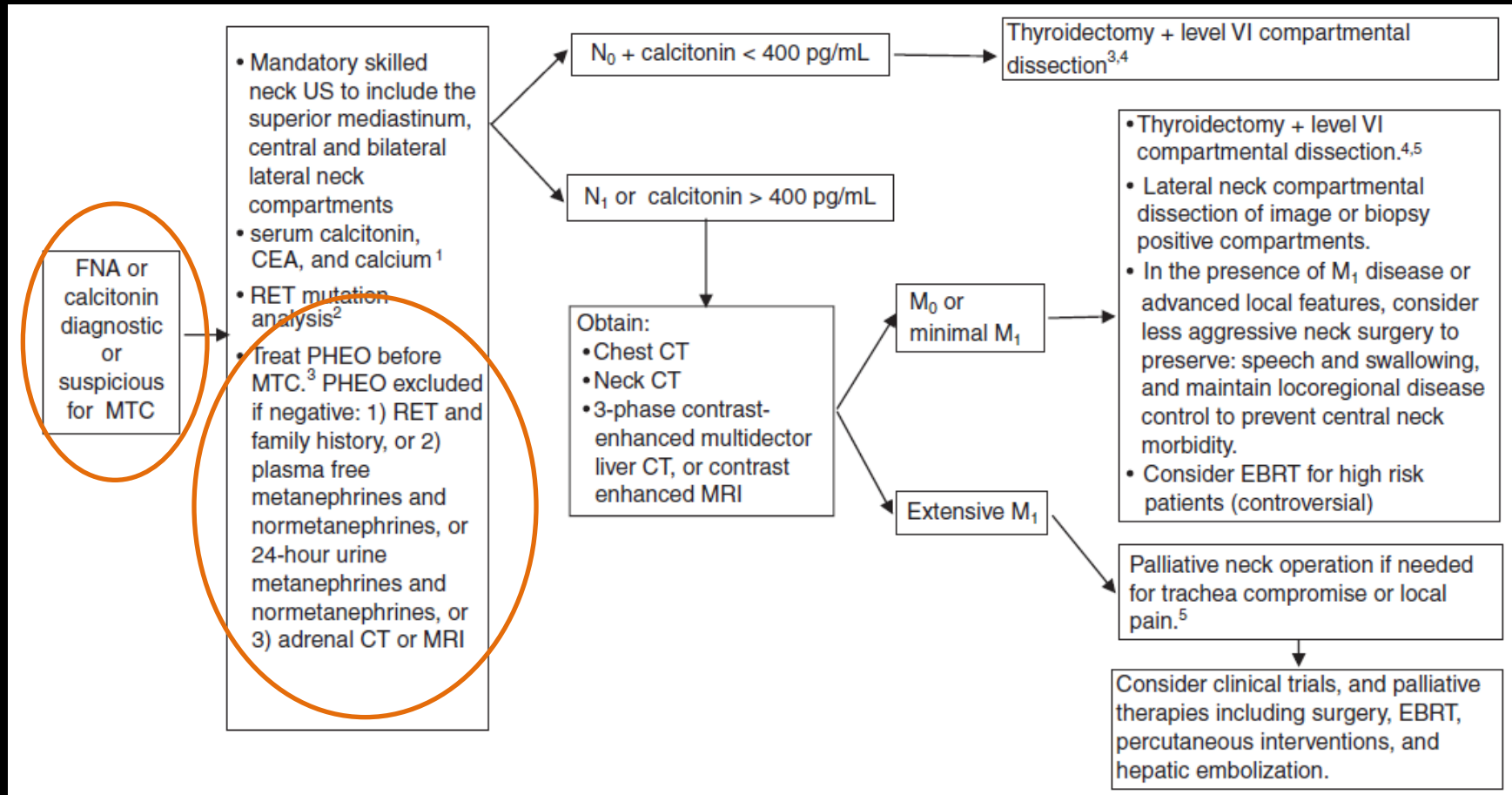
PARAGANGLIOMA

BASE
GENETICA
SUBYACENTE

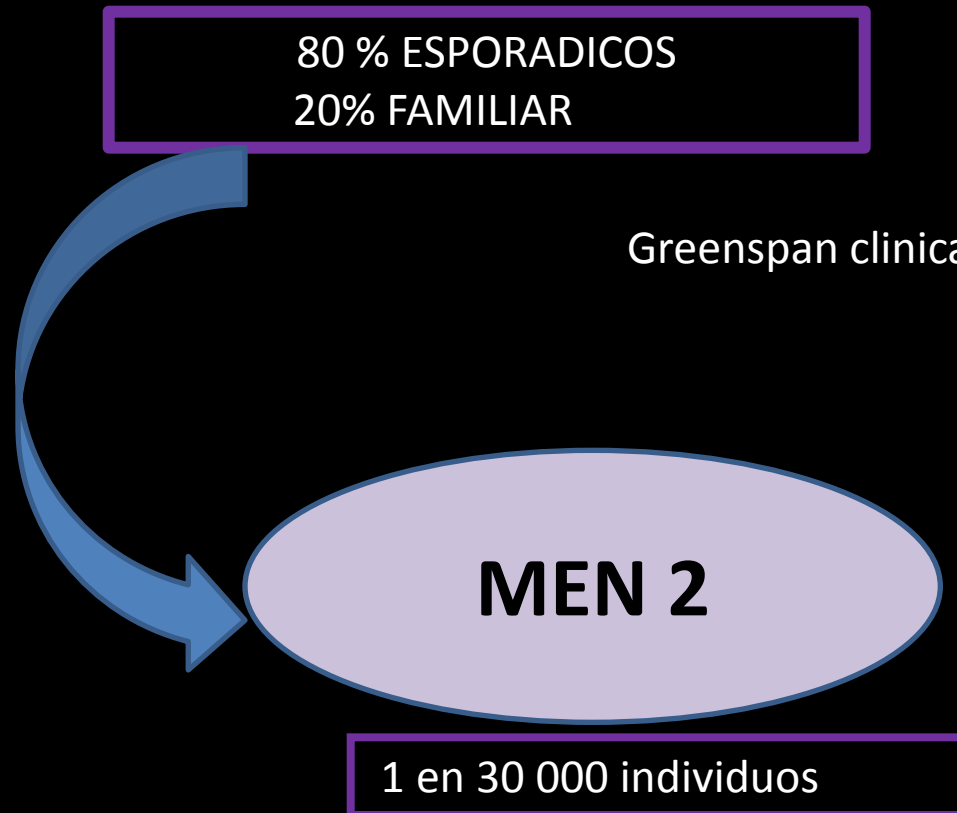
FEOCROMOCITOMA

CARCINOMA
PARATIROIDEO

CARCINOMA MEDULAR



- Cáncer medular de tiroides



Greenspan clinical endocrinology 8ed.



Abraham Lincoln

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

TIPO 2 A (MEN 2 A)

Carcinoma medular de tiroides 100%

Feocromocitoma 50%

Neoplasia de paratiroides 10-35%

VARIANTE DEL MEN 2 A

MEN2 A con amiloidosis liquemóide cutánea

MEN2 A con CMTF con enf. Hirschsprung

Carcinoma medular de tiroides familiar (CHMF)

TIPO 2 B (MEN 2 B)

Carcinoma medular de tiroides 100%

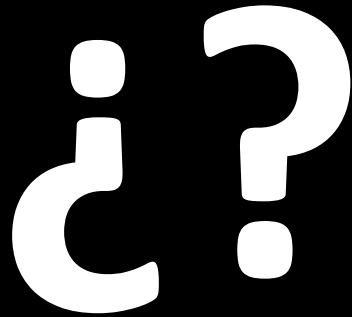
Feocromocitoma 50%

Ausencia de enfermedad paratiroidea

Hábito marfanoide > 95%

Ganglioneurofibromatosis intestinal y neuromas mucosos > 98%

Williams Textbook of Endocrinology 12th 2011



CEFALEA

HIPERTENSIÓN

PALPITACIONES

Presencia de feocromocitoma en paciente con hipertensión 0.1-0.6%

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE

TIPO 2 A (MEN 2 A)

Carcinoma medular de tiroides 100%

Feocromocitoma 50%

Neoplasia de paratiroides 10-35%

VARIANTE DEL MEN 2 A

MEN2 A con amiloidosis liquemoides cutánea

MEN2 A con CMTF con enf. Hirschsprung

Carcinoma medular de tiroides familiar (CHMF)

TIPO 2 B (MEN 2 B)

Carcinoma medular de tiroides 100%

Feocromocitoma 50%

Ausencia de enfermedad paratiroidea

Hábito marfanoide > 95%

Ganglioneurofibromatosis intestinal y neuromas mucosos > 98% Williams Textbook of Endocrinology 12th 2011

FRECUENCIA DE LOS SINTOMAS EN FEOCROMOCITOMA

	FRECUENCIA
 Cefalea	60-90%
 Palpitaciones	50-70%
Sudoración	55-75%
 Palidez	40-45%
Nauseas	20-40%
 Flushing	10-20%
 Perdida de peso	20-40%
Cansancio	25-40%
 Síntomas psicológicos(ansiedad, pánico)	20-40%
 Hipertensión sostenida	50-60%
Hipertensión paroxística	30%
Hipotensión ortostática	10-50%
Hiperglicemia	40%

Evaluación por
psiquiatría

Animo
depresivo-
ansioso

DIAGNÓSTICO

TEST DE DX	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Metanefrinas libres en plasma	99%	89%
Catecolaminas plasmáticas	84%	81%
Catecolaminas urinarias	86%	88%
Metanefrinas urinarias fraccionadas	97%	69%
Metanefrina urinaria total	77%	93%
Acido vanilmandelico	64%	95%

En feocromocitoma familiar la sensibilidad es menor que en feocromocitoma esporádico, al revés sucede con la especificidad

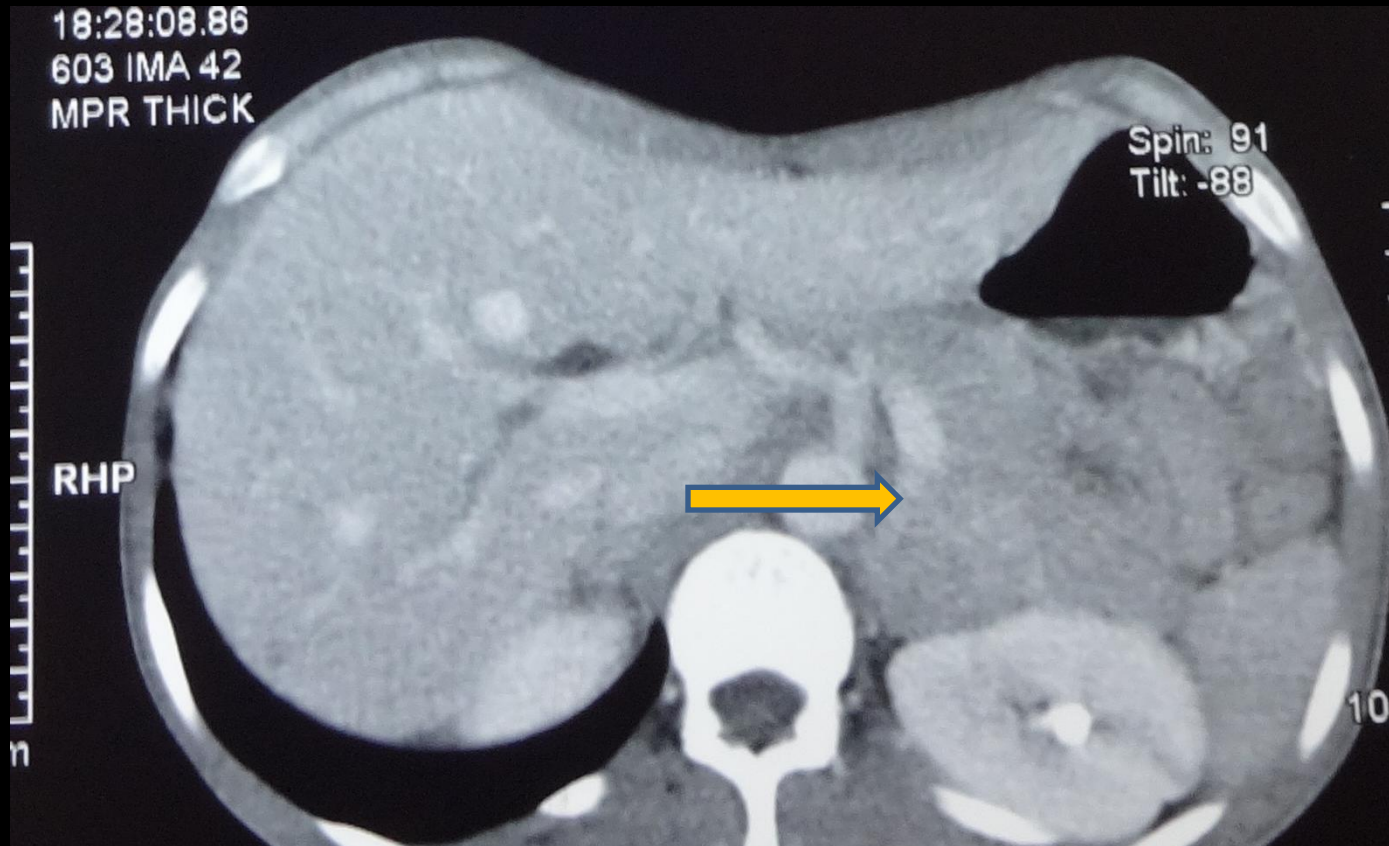
	Presence of phaeochromocytoma		
	Unlikely*	Possible	Likely†
Urine tests			
Catecholamines (HPLC)			
Norepinephrine (nmol/24 h)	<500	500-1180	>1180
Epinephrine (nmol/24 h)	<100	100-170	>170
Fractionated metanephrines (HPLC)			
Normetanephrine (nmol/24 h)	<3000	3000-6550	>6550
Metanephrine (nmol/24 h)	<1000	1000-2880	>2880
Total metanephrines (spectrophotometry)			
Total of normetanephrine and metanephrine (μmol/24 h)	<6	6-12.7	>12.7
VMA (spectrophotometry)			
VMA (μmol/24 h)	<40	40-55	>55
Blood tests			
Catecholamines (HPLC)			
Noradrenaline (nmol/L)	<3.00	3.00-7.70	>7.70
Adrenaline (nmol/L)	<0.45	0.45-1.20	>1.20
Free metanephrines (HPLC)			
Normetanephrine (nmol/L)	<0.60	0.60-1.40	>1.40
Metanephrine (nmol/L)	<0.30	0.30-0.42	>0.42

METANEFRINAS PLASMATICAS 303 (110-195) pg/ ml

METANEFRINAS EN ORINA 6.57 (0.05-1.0) mg/ 24 H



TAC ABDOMINAL



Imágenes nodulares hepáticas sugestivas de secundarismo
Lesión neoplásica que compromete glándula suprarrenal
izquierda de 40 mm de diámetro mayor sugestivo de secundarismo.

BOCIO

ADENOPATIAS

POLIDIPSEA

POLIUREA

Hipercalcemia

**PACIENTE
VARON
JOVEN**

DIARREA

CEFALEA

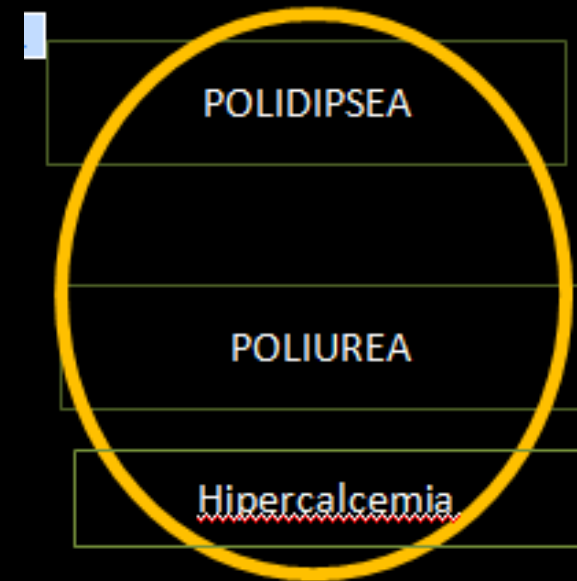
HIPERTENSIÓN

PALPITACIONES

BAJA DE PESO

PACIENTE con CMT + FEOCROMOCITOMA

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE
TIPO 2 A (MEN 2 A)
Carcinoma medular de tiroides 100%
Feocromocitoma 50%
Neoplasia de paratiroides 10-35%
VARIANTE DEL MEN 2 A
MEN2 A con amiloidosis liquemoides cutánea
MEN2 A con CMTF con enf. Hirschsprung
Carcinoma medular de tiroides familiar (CHMF)
TIPO 2 B (MEN 2 B)
Carcinoma medular de tiroides 100%
Feocromocitoma 50%
Ausencia de enfermedad paratiroidea
Hábito marfanoide > 95%
Ganglioneurofibromatosis intestinal y neuromas mucosos > 98%



Gastrointestinal

Nauseas, vómitos
Anorexia, pérdida de peso
Constipación
Dolor abdominal
Pancreatitis
Enfermedad ulcera péptica

Neuromuscular

Alteración de la concentración y memoria
Confusión, estupor, coma
Letargia y fatiga
Debilidad muscular
Calcificación corneal (queratopatía en banda)

CUADRO CLINICO HIPERCALCEMIA

Esquelético

Dolor óseo
Artritis
Osteoporosis
Osteitis fibrosa quística
(resorción subperióstica,
quistes óseos)

Cardiovascular

Hipertensión
QT corto en EKG
Arritmias cardiacas
Calcificaciones vasculares

Renal

Nefrolitiasis
Diabetes Insípida nefrogénica
Deshidratación
Netrocalcinosis

Otros

Escozor
Queratitis, conjuntivitis

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

HIPERCALCEMIA

Determinación de Ca total
o ionizado

Normal

Hemoconcentración o
anormalidad proteica
sérica

Evaluación clínica
Antecedentes, examen físico,
electrolitos, urea, creatinina,
fosfato, fosfatasa alcalina.

Signos y
síntomas de
malignidad

Medición de PTH intacta

Normal o
elevado

Hipercalcemia
dependiente de PTH

Disminuida

Hipercalcemia
independiente de PTH

**Búsqueda de
neoplasia oculta**
RX tórax
Inmuno-electrofo-
resis en suero y
orina
Mamografía
TAC abdominal -
tórax

Otras causas

HIPERCALCEMIA
CALCIO 13.5 mg/ dl

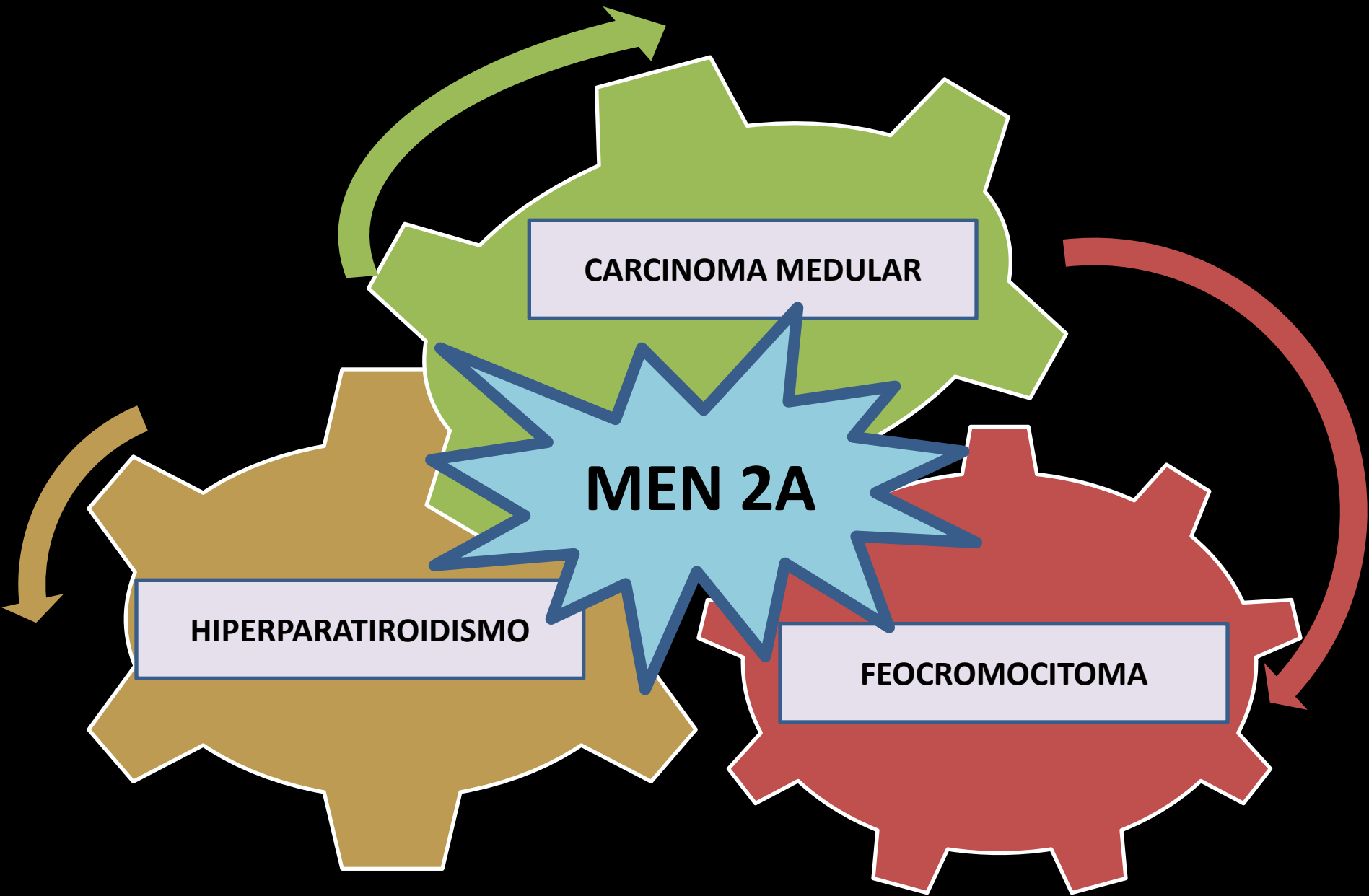
PTH

18 pg/ ml (15-65pg/ml)

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

HIPERPLASIA

ADENOMA



CANCER MEDULAR DE TIROIDES

Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC.

Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA Jr.

Division of Human Molecular Genetics, Washington University School of Medicine, St Louis, MO 63110.

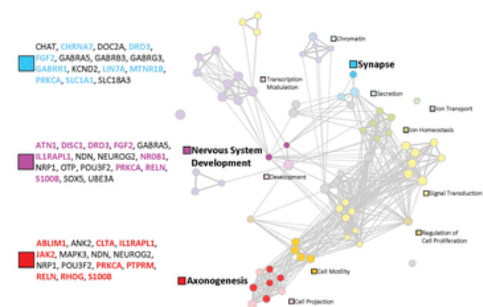
Abstract

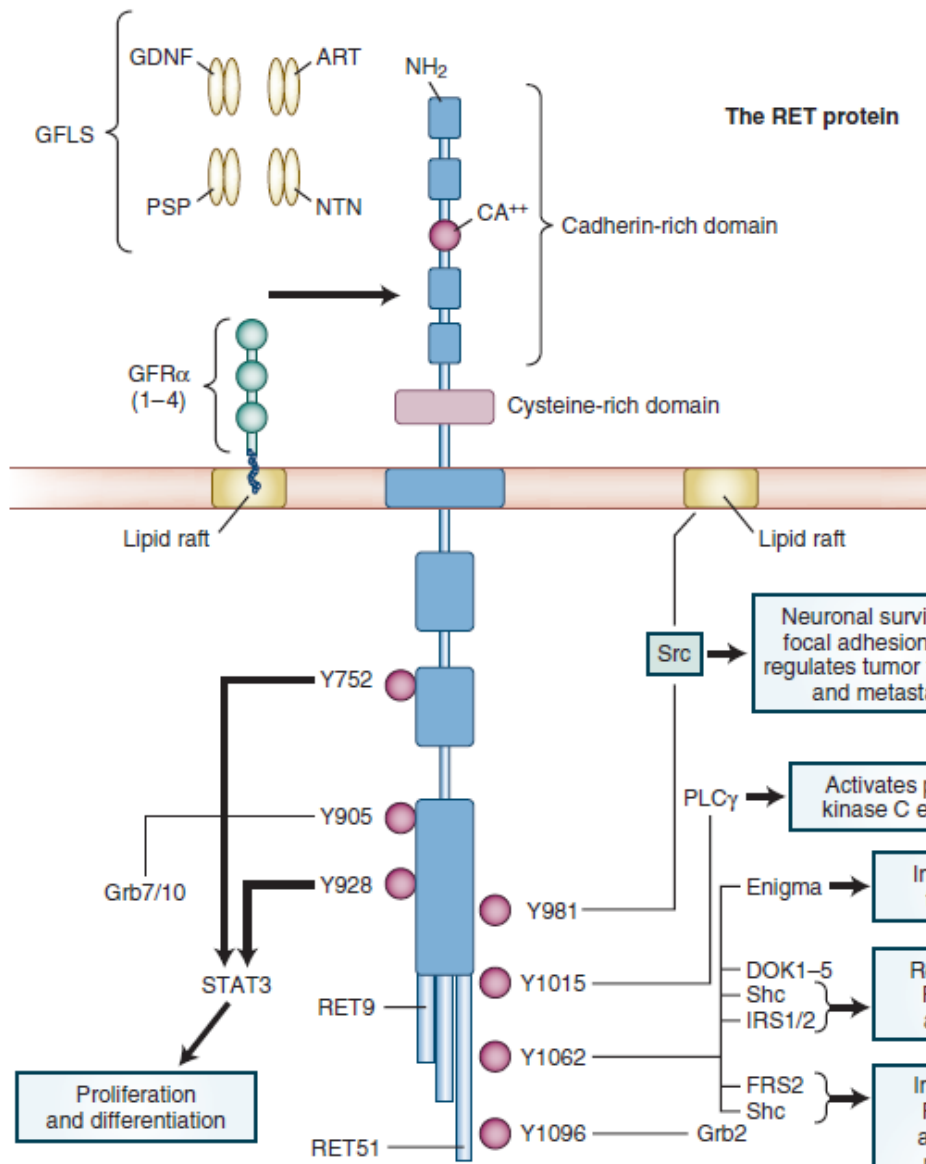
Multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A) and familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) are dominantly inherited conditions which predispose to the development of endocrine neoplasia. Evidence is presented that sequence changes within the coding region of the RET proto-oncogene, a putative transmembrane tyrosine kinase, may be responsible for the development of neoplasia in these inherited disorders. Single strand conformational variants (SSCVs) in exons 7 and 8 of the RET proto-oncogene were identified in eight MEN 2A and four FMTC families. The variants were observed only in the DNA of individuals who were either affected or who had inherited the MEN2A or FMTC allele as determined by haplotyping experiments. The seven variants identified were sequenced directly. All involved point mutations within codons specifying cysteine residues, resulting in nonconservative amino acid changes. Six of the seven mutations are located in exon 7. A single mutation was found in exon 8. Variants were not detected in four MEN 2B families studied for all exon assays available, nor were they detectable in 16 cases of well documented sporadic medullary thyroid carcinoma or pheochromocytoma that were tested for exon 7 variants. Coinheritance of the mutations with disease and the physical and genetic proximity of the RET proto-oncogene provide evidence that RET is responsible for at least two of the three inherited forms of MEN 2. Neither the normal function, nor the ligand of RET are yet known. However, its apparent involvement in the development of these inherited forms of neoplasia as well as in papillary thyroid carcinoma suggest an important developmental or cell regulatory role for the protein.

ORIGEN

HUMAN MOLECULAR GENETICS

Volume 22 Number 11 15 November 2003
www.oxfordjournals.org





EXPRESION DE PROTEINA RET

Arcos branquiales	Paratiroides
Cresta neural	Cerebro, ganglios simpáticos y parasimpáticos, cell C de tiroides, medula adrenal y ganglios entéricos
Sistema urogenital	

GFLs — Glial derived neurotrophic factor family ligands
 GFRα(1-4) — GDNF family alpha receptors
 GDNF — Glial derived neurotrophic factor
 ART — Artemin, NTN-Neurturin, PSP-Persephin

Src → Neuronal survival with focal adhesion kinase regulates tumor formation and metastases

PLCγ → Activates protein kinase C enzyme

Enigma → Intracellular transport

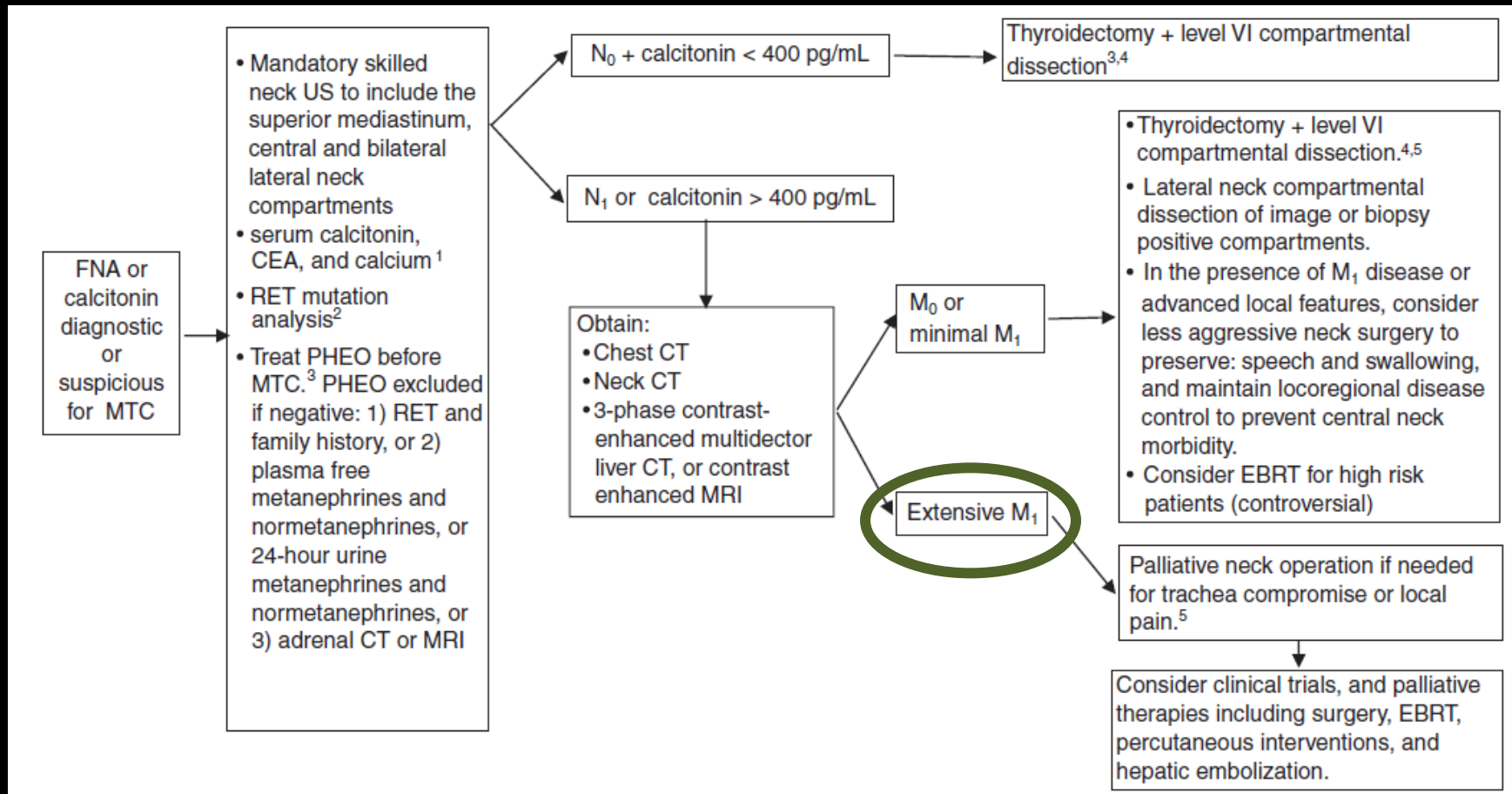
DOK1-5, Shc, IRS1/2 → Required for PI3K/AKT activation

FRS2, Shc → Induction of RAS/ERK and MAPK pathways which contribute to cellular differentiation and proliferation

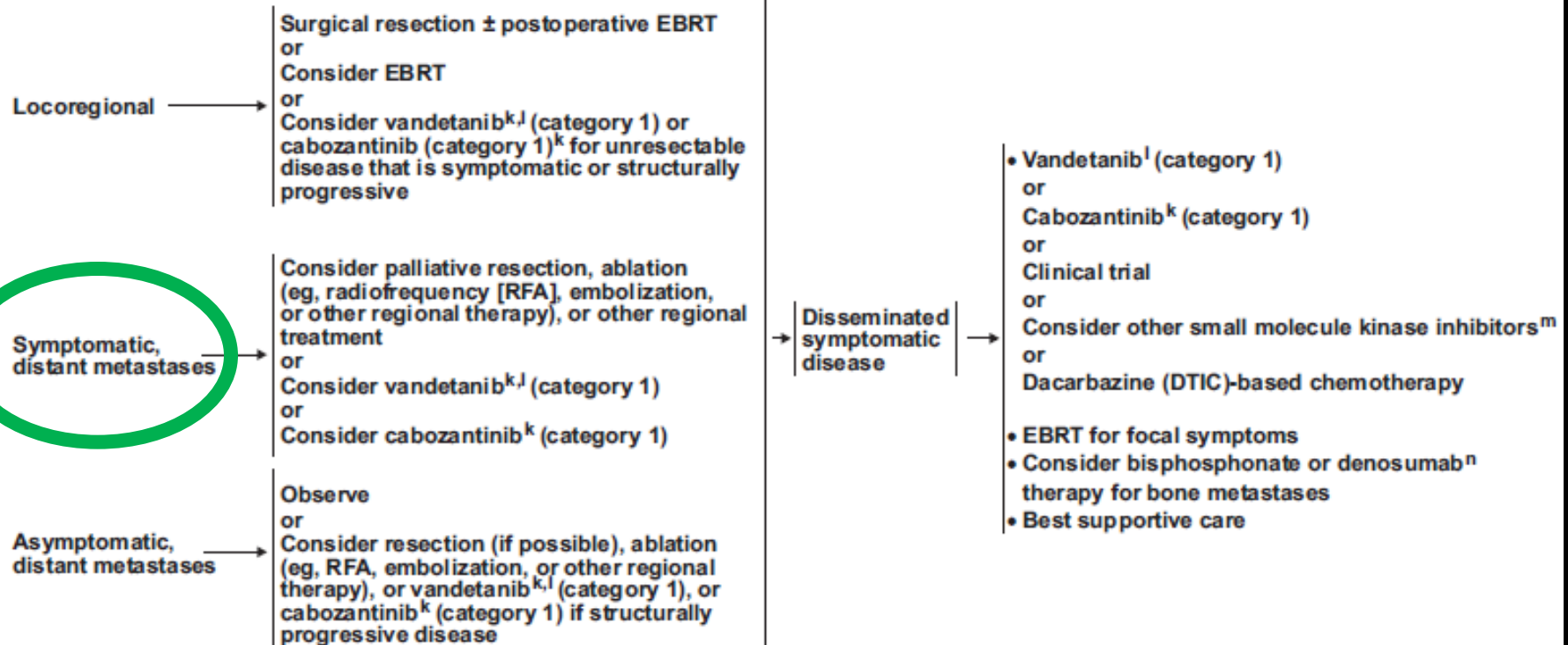
Grb2

Síndrome MEN 2 tiene un patrón autosómico dominante
Cerca de 1000 familias con esta endocrinopatía han sido identificadas.

CARCINOMA MEDULAR



RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE



^kIncreasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with vandetanib or cabozantinib.

^lOnly health care professionals and pharmacies certified through the vandetanib Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program, a restricted distribution program, will be able to prescribe and dispense the drug.

^mWhile not FDA approved for treatment of thyroid cancer, other commercially available small molecule kinase inhibitors (such as sorafenib or sunitinib) can be considered if clinical trials, vandetanib or cabozantinib are not available or appropriate, or if the patient progresses on vandetanib or cabozantinib.

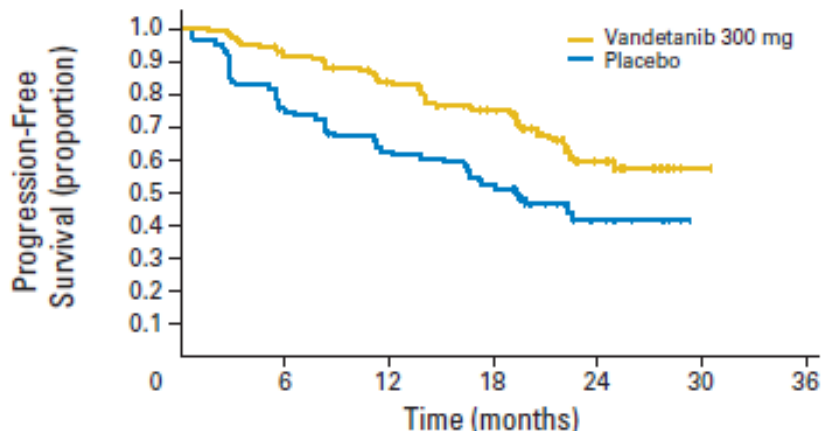
ⁿDenosumab can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial

Samuel A. Wells Jr, Bruce G. Robinson, Robert F. Gagel, Henning Dralle, James A. Fagin, Massimo Santoro, Eric Baudin, Rossella Elisei, Barbara Jarzab, James R. Vasselli, Jessica Read, Peter Langmuir, Anderson J. Ryan, and Martin J. Schlumberger



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
Vandetanib 300 mg	231	196	169	140	40	1	0
Placebo	100	71	57	45	13	0	0

n:331

**Promedio de 11 meses de
sobrevida libre de progresión
HR 0.46**

FDA aprueba uso de Vandetanib y Cabozantinib

QUE TRATAMIENTO SE DIO AL PACIENTE?

- Se le ofreció quimioterapia paliativa con 5-fluracilo, epirrubicina, dacarbacina y radioterapia.
- Paciente solo acepto radioterapia.

FEOCROMOCITOMA

50% de
penetrancia

FEOCROMOCITOMA

- El diagnóstico es hecho después de CMT en 50% de casos, simultáneamente en 40% de casos .
- El tumor es casi siempre benigno y confinado a la glándula adrenal.
- 65% de los casos son multicéntricos y bilaterales.
- Rara vez dan metástasis

Generalmente el feocromocitoma debe ser retirado antes que el CMT

- Si es unilateral se realiza la resección, si es bilateral debe retirarse ambas, con tratamiento previo con corticoides.
- Previo a la cirugía debe darse bloqueo alfa adrenérgico y si es necesario bloqueo beta.

The Characterization of Pheochromocytoma and Its Impact on Overall Survival in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2

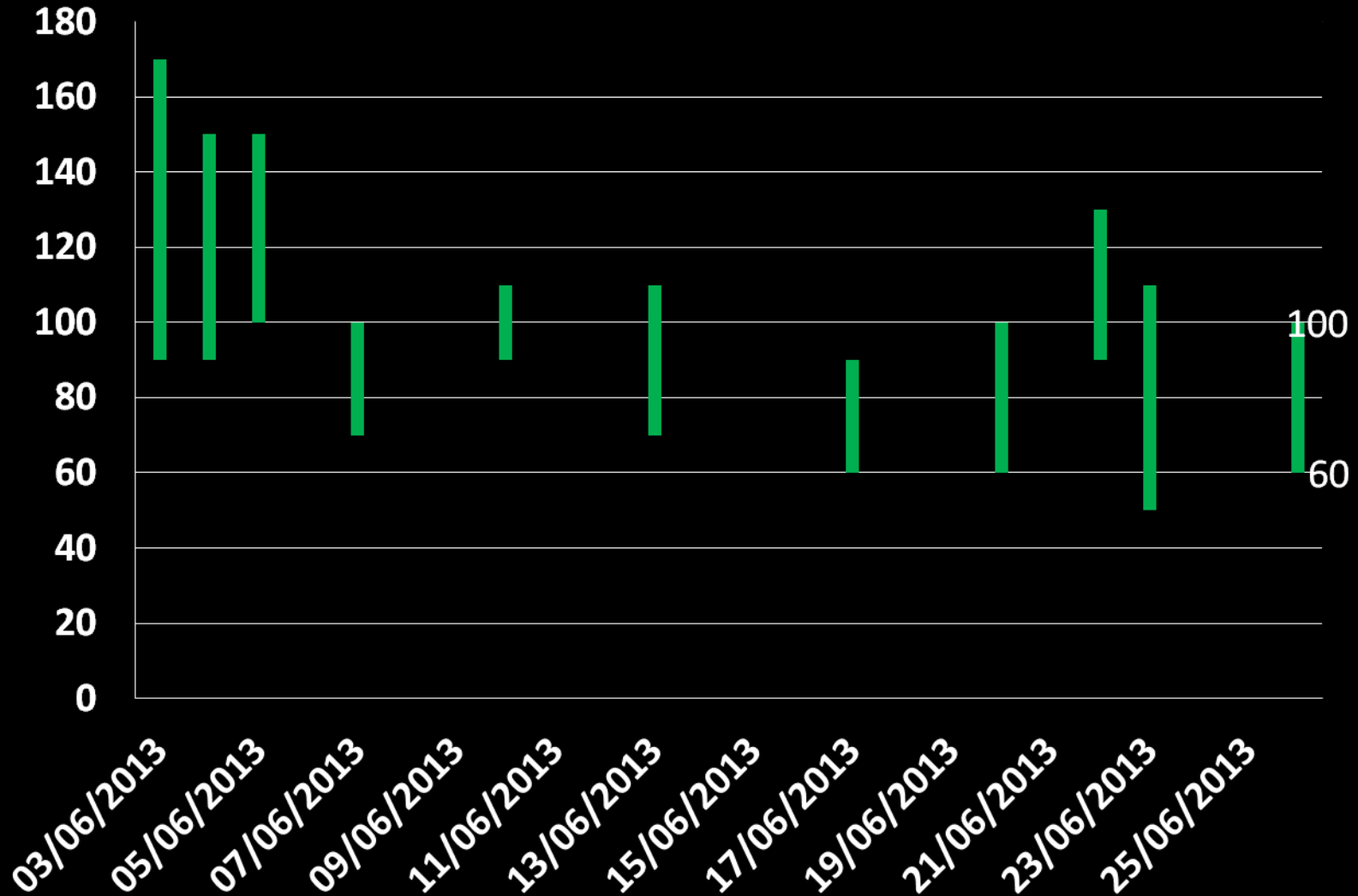
Sonali Thosani, Montserrat Ayala-Ramirez, Lynn Palmer, Mimi I. Hu, Thereasa Rich, Robert F. Gagel, Gilbert Cote, Steven G. Waguespack, Mouhammed Amir Habra, and Camilo Jimenez

The Department of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders (S.T., M.A.-R., M.I.H., R.F.G., G.C., S.G.W., M.A.H., C.J.), Division of Internal Medicine, University of Texas–MD Anderson Cancer Center; The Department of Biostatistics (L.P.), University of Texas–MD Anderson Cancer Center; and Clinical Cancer Genetics Program (T.R.), University of Texas–MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Context: Pheochromocytoma (PHEO) occurs in 50% of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2). It is unknown if association with PHEO is associated with more aggressive medullary thyroid cancer (MTC).

Conclusión: Feocromocitoma en MEN2 suelen ser bilaterales y poco probable que sea metastásico. El análisis de subgrupo de los pacientes con mutaciones RET 634 con y sin PHEO mostró que no era PHEO asociada con una etapa más avanzada de MTC al momento del diagnóstico o una supervivencia más corta.

EVOLUCION DE PA



Terazosina 1.25 mg c/24h
Carvedilol

HIPERPARATIROIDISMO

20-30 %
penetrancia

HIPERPARATIROIDISMO

- La mayor parte de casos es diagnosticado simultáneamente con el CMT .
- Usualmente es leve y 85% es asintomático.
- Puede optarse por paratiroidectomía subtotal y preservación de alguna de las glándulas, optando incluso el autotransplante

INDICACIONES PARA CIRUGIA EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Manifestaciones clínicas evidentes de la enfermedad

Nefrolitiasis o nefrocalcinosis

Fracturas o hallazgos radiográficos clásicos de osteitis fibrosa

Enfermedad neuromuscular clásica

Hipercalcemia sintomática o que amenace la vida

Calcio sérico >1 mg/dl por encima del límite superior normal

Depuración de creatinina < 60 ml/min

Densidad mineral ósea baja (score T ≥ -2.5)

Historia de fractura por fragilidad

Edad < 50 años

Panorama incierto de monitoreo médico adecuado

mg/ dl

CALCIO

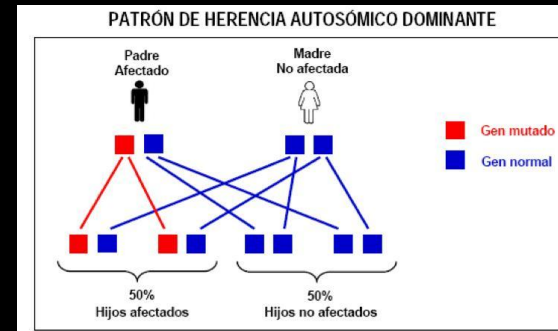
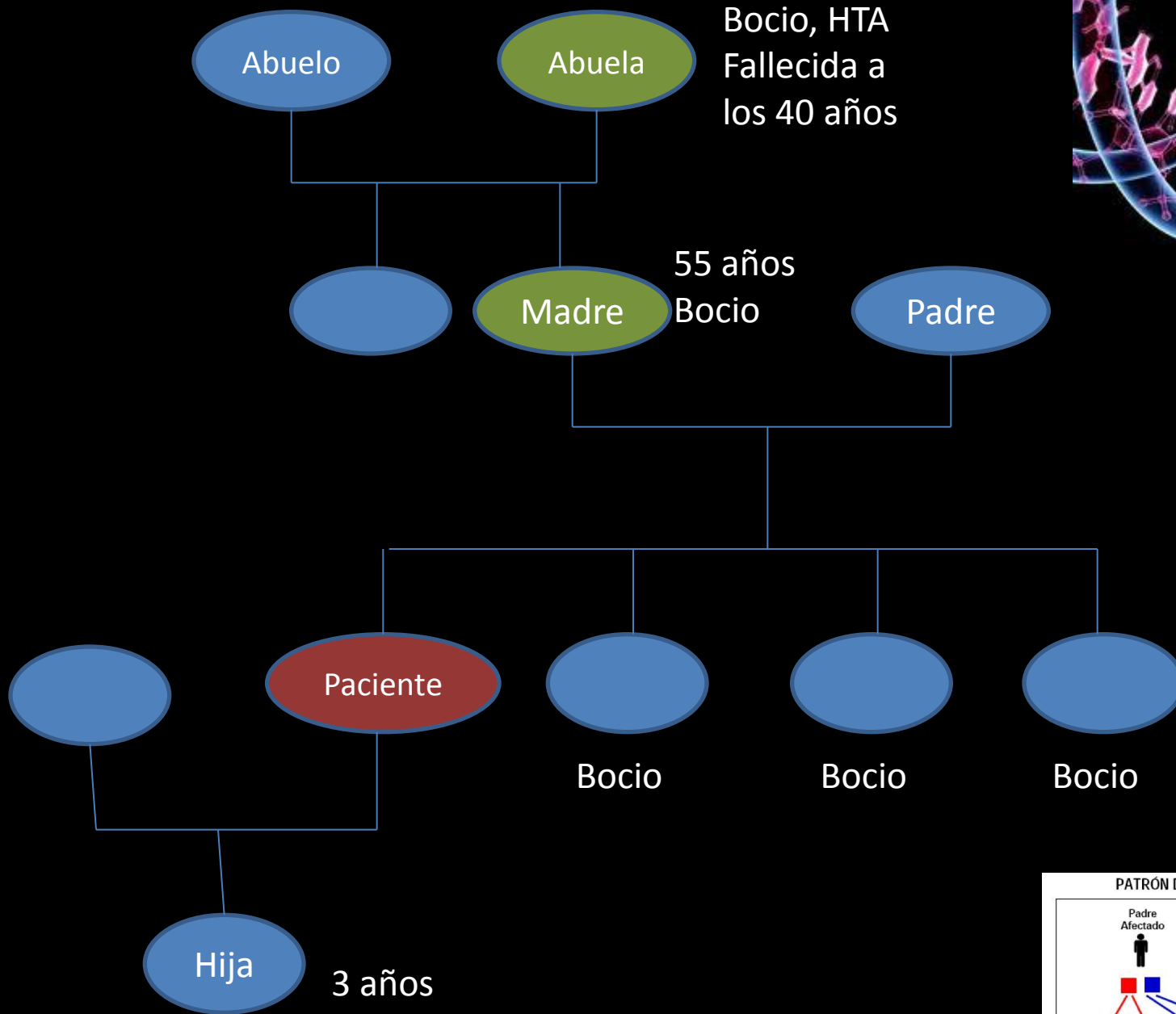


Hidratación
Furosemida

Pamidronato
90 mg



MEN 2 A
ENFERMEDAD GENETICA



Test Diagnóstico para portador MEN 2

- Determinación de portador MEN 2 es uno de los pocos ejemplos de test genético que determina la efectividad de una intervención clínica.

La decisión de tiroidectomía debe estar basada predominantemente en el resultado de la mutación genética de RET mas que el test de calcitonina.

PORQUE TEST RET

La detección e intervención temprana puede alterar el curso clínico de cáncer medular

La tiroidectomía es bien tolerada

Test de calcitonina determina falsos positivos hasta en 5-10%

Test de RET tiene un alto % de verdaderos positivos y bajo % de falsos positivos y falsos negativos que calcitonina

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN MEN 2

Subtipo MEN	Mutación de codón RET	Nivel de riesgo para desarrollo y agresividad de CMT	Edad antes de la cual tiroidectomía profiláctica es recomendada
MEN 2A o CMTF	768, 790, 791, 804, 891	1 bajo riesgo	5-10 años
MEN2A o CMTF	609, 611, 618, 620, 630, 634	2 riesgo intermedio	5 años
MEN 2B	883, 918, 922	3 riesgo alto	6 meses

Data from Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(12):5658–71; and Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. J Intern Med 2005; 257(1):50–9.

Consensus Document: 7 th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia(1)	American Thyroid Association(5) 2009	The North American Neuroendocrine Tumor Society(7) 2010	National Cancer Centers Network (6) 2010
RISK LEVEL	RISK LEVEL		RISK LEVEL
3 (highest) Thyroidectomy within the first months, preferably within the first month of life, in patients with MEN2B and/or <i>RET</i> mutations in codons: 883, 918, or 922	D (highest) Thyroidectomy in the first year of life in patients with <i>RET</i> mutations in codons: M918T, A883F, and the compound heterozygous <i>RET</i> mutations V804M+E805K, V804M+Y806C, and V804M+S904C	C (higher) Thyroidectomy before 5 years of age in patients with <i>RET</i> mutations in codons: C634F/G/R//S/W/Y	(highest) Thyroidectomy in the first year of life or at the time of diagnosis in patients with MEN2B, or <i>RET</i> mutations in codons: 918 or 883, or compound heterozygous <i>RET</i> mutations: V804M + E805K, V804M + Y806C. or 804M+S904C
2 (high) Thyroidectomy before 5 years of age in patients with <i>RET</i> mutations in codons: 611, 618, 620, or 634	B (high) Thyroidectomy may be delayed beyond 5 years of age in the setting of a normal annual basal and stimulated serum calcitonin, normal annual neck ultrasound, and less aggressive MTC family history, and family preference. This includes patients with <i>RET</i> mutations in codons: C609F/G/R/S/Y, C611F/G/R/S/W/Y, C618F/G/R/S/Y, C620/F/G/R/S/W/Y, C630F/R/S/Y, D631Y, 633/9 base pair duplication, 634/12 base pair duplication, and V804+V7881 double mutation.	A (least high) Thyroidectomy may be delayed beyond 5 years of age in the setting of a normal annual basal and stimulated serum calcitonin, normal annual neck ultrasound examination, less aggressive MTC family history, and family preference. This includes patients with <i>RET</i> mutations in codons: G321R, C515S, G533C, R600Q, K603Q, Y606C, S649L, K666E, E768D, N777S, L790F, Y791F, V804L, V804M, E819K, R833C, R844Q, R886W, S891A, and R912P, and the 531/9 base pair duplication, and the 532 duplication.	2 (higher) Thyroidectomy by age 5 years in patients with <i>RET</i> mutations in codons: 611, 618, 620, 634
1 (least high) Thyroidectomy between 5-10 years of age, or as indicated by Calcitonin testing in patients with <i>RET</i> mutations in codons 609, 768, 790, 791, 804, and 891			1 (high) Thyroidectomy by 5 or 10 years of age in patients with <i>RET</i> mutations in codons: 609, 630, 768, 790, 791, 804, and 891
			Annual basal calcitonin testing and ultrasound are recommended; total thyroidectomy and central node dissection may be deferred if these tests are normal, there is no family history of aggressive MTC, and the family agrees. Patients with <i>RET</i> mutations in codons: 768, 790, 791, 804, 891

MUY ALTO
Antes del
1 año de
edad

RIESGO
ALTO
Antes de
los 5 años

RIESGO
MENOS
ALTO
A los 5-
10 años

PRONOSTICO

- El CMT con metástasis a distancia es ominoso ya que la sobrevida desde el diagnóstico:

al año es 51%
26% a los 5 años
10% a los 10 años

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

- Paciente acepto uso de radioterapia.
- Se evidenció disminución del volumen del bocio parcialmente.
- Los episodios diarreicos mejoraron levemente.
- Paciente fue dado de alta.

CONCLUSIONES

- En CMT es importante descartar la presencia de otras neoplasias asociadas.
- MEN 2A es un cáncer autosómico dominante por lo que la consejería familiar genética es importante.



GRACIAS