



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

ARTÍCULO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE

Carcinoma medular de tiroides: genética, diagnóstico, opciones terapéuticas y seguimiento

Medullary Thyroid Cancer: Genetics, Diagnosis, Therapeutic Options and Follow-Up

Pedro Pineda MD^a✉

^a Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre. Santiago, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 19/05/2025

Aceptado: 12/08/2025

Keywords:

Medullary Thyroid Cancer;
Thyroid Cancer; Calcitonin;
Kinase Inhibitors.

Palabras clave:

Cáncer Medular de Tiroides;
Cáncer de Tiroides;
Calcitonina; Inhibidores de
Quinasas.

RESUMEN

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino maligno poco frecuente y presenta importantes desafíos en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El diagnóstico preoperatorio se basa en la sospecha clínica, la medición de los niveles de calcitonina (Ct) y un análisis cuidadoso de la citología obtenida mediante aspiración con aguja fina. Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar el estudio genético del protooncogén *RET* para definir el pronóstico, realizar estudios complementarios y ofrecer consejo genético. La etapificación pre y postoperatoria es esencial para implementar un adecuado tratamiento. La cirugía cervical inicial es el único tratamiento potencialmente curativo para el CMT. El seguimiento debe ser sistemático, con la medición de los niveles de Ct y CEA y las imágenes adecuadas según la estadificación de la enfermedad. La terapia sistémica debe evaluarse de forma individualizada, considerando la evolución y la progresión de la enfermedad. Dado que se trata de un tumor maligno de baja frecuencia y comportamiento variable, se recomienda que estos casos sean manejados por equipos multidisciplinarios con experiencia. El objetivo de este artículo es describir las principales características de esta neoplasia, destacando sus aspectos genéticos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y alternativas de tratamiento y seguimiento actuales.

ABSTRACT

Medullary thyroid cancer (MTC) is an infrequent neuroendocrine malignant tumor that presents significant challenges in its diagnosis, therapy, and follow-up. The preoperative diagnosis is based on clinical suspicion, measurement of calcitonin (Ct) levels, and careful analysis of cytology obtained by fine needle aspiration. Once the diagnosis is confirmed, genetic testing of *RET* proto-oncogene should be performed to define prognosis, complementary studies and genetic counseling. Pre and postoperative staging is essential to perform adequate therapy. Cervical surgery is the only potentially curative therapy for MTC. Follow-up should be systematic, with measurement of Ct and CEA levels and appropriate imaging according to disease staging. Systemic therapy should be

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: ppineda@hcuch.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.08.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



evaluated on an individual basis, considering the evolution and progression of the disease. As this is a low-frequency malignant tumor with variable behavior, it is recommended that these cases should be managed by experienced multidisciplinary groups.

The objective of this article is to describe the main characteristics of this neoplasia, highlighting its genetic aspects, clinical manifestations, diagnostic methods, and current treatment and follow-up options.

INTRODUCCIÓN

El cáncer medular de tiroides (CMT) se origina en las células C parafooliculares que se localizan alrededor del folículo tiroideo. Dichas células tienen un origen embriológico distinto a las células foliculares, ya que la mayoría migra desde la cresta neural, y por tanto esta neoplasia debiera considerarse como un tumor neuroendocrino¹. La característica funcional fundamental de las células C es su capacidad de sintetizar calcitonina (Ct), hormona hipocalcemiante relevante en el metabolismo fosfo-cálcico de algunos vertebrados, pero que en el humano adulto tiene un rol regulatorio menor².

El CMT representa un porcentaje relativamente bajo de las neoplasias malignas que afectan a esta glándula. Su frecuencia depende de las poblaciones estudiadas; en EE.UU. su incidencia y mortalidad ha presentado una tendencia al aumento en los últimos 20 años³. En Chile la frecuencia relativa según distintas series oscila entre el 0,8 y el 5,6%⁴⁻⁶. Sin embargo, es responsable de hasta un 13% de las muertes por cáncer de tiroides⁷.

El objetivo de este artículo es describir las principales características de esta neoplasia, destacando sus aspectos genéticos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y alternativas de tratamiento y seguimiento actuales.

Genética

La proliferación de la célula parafoolicular está regulada, entre otros genes, por la expresión del protooncogén *RET*. Desde la década de los 80, se ha descrito que alteraciones en la expresión de este gen, principalmente por mutaciones puntuales, se asocian a la aparición de hiperplasia y neoplasias malignas originadas en estas células.

Las mutaciones o variantes patogénicas del protooncogén *RET* generan la activación constitutiva de este receptor de membrana, estimulando múltiples vías de señalización intracelular como fosfolipasa C, proteína quinasa C, quinasas c-Jun, MAP quinasas y AKT, que participan en vías de señalización cuya activación aberrante puede favorecer la proliferación anormal de las células C⁸.

Se calcula que el 25% de los casos de CMT tienen un patrón de herencia autosómico dominante, producido por mutaciones germinales del protooncogén *RET*, el que puede manifestarse sólo como un cáncer de tiroides (cáncer medular familiar), o asociarse a otras patologías neoplásicas, constituyendo parte de los síndromes de Neoplasias Endocrinas Múltiples (NEM) tipo 2. En estos casos, el CMT se puede asociar a un feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario (MEN 2A) o a un feocromocitoma y otras manifestaciones como hábito marfanoide y neuromas mucosos (MEN2B o 3).

En los casos de CMT asociados a NEM existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo entre el tipo de mutación y la expresión clínica del tumor. Así, al conocer la mutación responsable, es posible predecir la presentación clínica, la agresividad del CMT, la asociación con otras neoplasias endocrinas u otras manifestaciones clínicas (tabla 1). La variante patogénica más frecuente en NEM2A se localiza en el exón 11 en la posición 634⁹.

En los casos de CMT esporádico, también se han detectado mutaciones somáticas del protooncogén *RET* en el tejido tumoral, y con menor frecuencia variantes patogénicas de *RAS*. Además, se ha pesquisado la sobreexpresión de otros factores epigenéticos, como miR-183 y miR-375¹⁰.

DIAGNÓSTICO

Clínico

La presentación clínica más habitual del CMT es en la forma de un nódulo tiroideo, aunque respecto al cáncer diferenciado de tiroides (CDT) la frecuencia de adenopatías cervicales sincrónicas es más elevada (>50% al diagnóstico), al igual que las metástasis a distancia (10%). El CMT puede manifestarse excepcionalmente con un síndrome paraneoplásico (diarrea crónica, síndrome de Cushing).

Bioquímico

En el diagnóstico del CMT, una herramienta fundamental es la medición de la concentración plasmática de Ct, cuyo valor absoluto también guarda estrecha relación con la extensión de la enfermedad. Los niveles de Ct que permiten hacer el diagnóstico preope-

| Mutación RET | Exón | Riesgo de CMT agresivo | Feocromocitoma | Hiperparatiroidismo primario | Amiloidosis cutánea liquenoide | Enfermedad de Hirschsprung |
|-----------------|------|------------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| G553C | 8 | Moderado | ~10% | - | No | No |
| C609F/G/R/S/Y | 10 | Moderado | ~10%-30% | ~10% | No | Sí |
| C611F/G/S/Y/W | 10 | Moderado | ~10%-30% | ~10% | No | Sí |
| C618F/R/S | 10 | Moderado | ~10%-30% | ~10% | No | Sí |
| C620F/R/S | 10 | Moderado | ~10%-30% | ~10% | No | Sí |
| C630R/Y | 11 | Moderado | ~10%-30% | ~10% | No | No |
| D631Y | 11 | Moderado | ~50% | - | No | No |
| C634F/G/R/S/W/Y | 11 | Alto | ~50% | ~20%-30% | Sí | No |
| K666E | 11 | Moderado | ~10% | - | No | No |
| L790F | 13 | Moderado | ~10% | - | No | No |
| V804L | 14 | Moderado | ~10% | ~10% | No | No |
| V804M | 14 | Moderado | ~10% | ~10% | Sí | No |
| A883F | 15 | Alto | ~50% | - | No | No |
| S891A | 15 | Moderado | ~10% | ~10% | No | No |
| M918T | 16 | Muy alto | ~50% | - | No | No |

Abreviaciones: CMT: cáncer medular de tiroides

Tabla 1. Incidencia de tumores asociados a la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 según el tipo de variante patogénica en el protoncogén RET⁹.

ratorio de CMT han sido objeto de discusión; se consideran diagnósticos cuando son superiores a 100 pg/ml, y de alta sospecha si son > 30 pg/ml en mujeres y 60 pg/ml en hombres¹¹. Existen otras patologías que también pueden elevar levemente los niveles de Ct (tiroiditis crónica, bocio multinodular, otros tumores neuroendocrinos, enfermedad renal o hepática crónica avanzadas).

Otra forma de presentación es con un ascenso de los niveles plasmáticos de antígeno carcinoembrionario (CEA), que tiene menor especificidad en el diagnóstico preoperatorio.

Ecotomografía cervical

El CMT frecuentemente se localiza en los polos superiores de la tiroides, dada la mayor densidad de células parafoliculares en esa localización.

La ecotomografía habitualmente muestra nódulos de tamaño variable, usualmente hipocogénicos, en ocasiones con micro o macrocalcificaciones, y también permite detectar enfermedad tumoral extratiroidea, especialmente compromiso ganglionar cervical de los compartimientos centrales y laterales. Sin embargo, no existe un patrón ecográfico característico del CMT.

Citología

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) permite realizar el análisis citológico de la muestra obtenida, la que en el caso

del CMT puede mostrar grupos de células formando agregados microfoliulares o nidos celulares. Las células pueden tener forma en huso (*spindle*), plasmocitoide, con cromatina en “sal y pimienta” y frecuentemente presentan amiloide en el fondo. Sin embargo, en un porcentaje importante de casos (10-20%) la citología puede ser informada como neoplasia folicular (Bethesda IV)¹². Si la sospecha clínica de CMT es alta, también es posible realizar estudio de inmunohistoquímica para Ct en la muestra obtenida, o incluso medirla en el aspirado.

Estudio genético

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico o citológico de CMT, la detección de variantes patogénicas del protoncogén *RET* actualmente se considera un requisito indispensable antes de la terapia quirúrgica del CMT. Esto debido a la fuerte relación genotipo-fenotipo ya descrita, que permite determinar la presencia de una neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B, y la necesidad de descartar especialmente un feocromocitoma, el que debe ser tratado previo a la cirugía del CMT.

En la presencia de mutaciones de alto riesgo, también puede predecir el curso clínico de la enfermedad.

El resultado del estudio genético permite además planificar la frecuencia y edad de inicio del tamizaje de feocromocitoma e hiperparatiroidismo en los pacientes con NEM2. La detección

de variantes patogénicas en el *RET* es fundamental para poder realizar un adecuado consejo genético al paciente y sus familiares. Como ejemplo, existen mutaciones con muy alto riesgo de desarrollar un CMT agresivo (M918T) que implica la recomendación de realizar una tiroidectomía profiláctica en el primer año de vida a los portadores de dicha variante patogénica⁹.

En Chile este estudio se realiza a través de la amplificación del ADN del protooncogén *RET* mediante PCR y la posterior secuenciación de los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16.

Etapificación

Luego del diagnóstico, es necesario hacer una adecuada etapificación, ya que la detección de metástasis tanto ganglionares cervicales como a distancia, permite guiar el tratamiento.

Los niveles plasmáticos de calcitonina preoperatorios pueden predecir la extensión tumoral. Así, niveles <500 pg/ml sugieren enfermedad tumoral de localización cervical, y cifras mayores a 500 pg/ml, especialmente asociadas a enfermedad metastásica ganglionar hacen altamente probable la presencia de metástasis a distancia¹³.

La ecotomografía de etapificación preoperatoria permite analizar los distintos compartimientos cervicales donde exista presencia de ganglios linfáticos comprometidos por la neoplasia.

Este examen puede complementarse con una tomografía computada (TC) de cuello con contraste, para completar la evaluación de los compartimientos ganglionares cervicales.

Cuando se sospecha enfermedad extracervical, por clínica o niveles elevados de calcitonina, la recomendación es realizar un estudio exhaustivo que permita evaluar los sitios de mayor frecuencia de metástasis (pulmón, hígado, hueso y otros). Para ello, existen diversas técnicas que incluyen un TC de tórax, TC de abdomen trifásico, asociado a una resonancia magnética (RM) de columna vertebral¹³. Otra alternativa es la tomografía de emisión de positrones asociado a una tomografía computada (PET/CT), utilizando radiofármacos que detectan expresión de receptores de somatostatina, como 18F-AIF-NOTA-Octreotide (FAN) actualmente disponible en nuestro país, u otros como 68Ga-DOTATATE o 18F-FDOPA¹⁴.

TRATAMIENTO

Cirugía

La resección completa del tumor y de las eventuales metástasis ganglionares locoregionales es actualmente el único tratamiento curativo de la enfermedad.

El tipo de cirugía dependerá de las características y extensión del tumor. La terapia quirúrgica clásica es la tiroidectomía total + disección ganglionar cervical del grupo central (VI), ampliándola a disecciones de grupos ganglionares cervicales laterales (II, III, IV y V) si se evidencia compromiso ganglionar lateral o niveles elevados de Ct o CEA¹⁵.

Recientemente se ha descrito como alternativa la lobectomía tiroidea, recomendada en casos de enfermedad tumoral circunscrita a la tiroides, en nódulos menores de 2 cm, sin evidencias de metástasis ganglionares, con estudio genético que demuestre ausencia de variantes patogénicas del protooncogén *RET*¹⁶.

En caso de enfermedad metastásica ganglionar lateral, la técnica recomendada es la disección completa de los compartimientos ipsilaterales, o bilaterales si la Ct es >200 pg/ml.

PRONÓSTICO

El curso clínico de la enfermedad es extremadamente variable, en ocasiones con una evolución indolente, sin embargo, en otros casos se observa progresión bioquímica y estructural, la que empeora el pronóstico a largo plazo.

La anatomía patológica puede mostrar elementos que determinan un peor pronóstico (conteo mitótico, índice Ki-67 y presencia de necrosis), los que deben añadirse a los criterios habituales de etapificación TNM (tabla 2)¹⁷.

SEGUIMIENTO

La herramienta de seguimiento postoperatorio fundamental en el CMT es la medición de Ct, que debiera realizarse inicialmente 1-3 meses después de la cirugía, y luego a intervalos regulares según el riesgo de recidiva o la tendencia en el tiempo de sus valores.

La medición de antígeno carcinoembrionario también puede utilizarse como marcador de tejido tumoral, y tiene relación inversa con el grado de diferenciación del tumor.

Ambas mediciones pueden presentar cambios durante el seguimiento, los que tienen relación directa con la masa tumoral y con el pronóstico de supervivencia del CMT. Así, es posible establecer "tiempos de doblaje" de ambos parámetros, que consideren la medición sucesiva de ellos en al menos 4 oportunidades, para determinar el lapso de tiempo en que su concentración se duplica, y que tiene relación con el avance de la enfermedad y específicamente con la mortalidad asociada. Para calcular el tiempo de doblaje de Ct y CEA existen herramientas disponibles en la web¹⁸.

T—Tumor primario

- T1: Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión, limitado a la tiroides
 T1a Tumor ≤ 1 cm
 T1b Tumor >1 cm y ≤ 2 cm
- T2: Tumor >2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado a la tiroides
- T3: Tumor >4 cm en su mayor dimensión, limitado a la tiroides o con extensión extratiroidea macroscópica con invasión de sólo los músculos pretiroideos (esternohioideo, esternotiroides u omohioideo)
- T4a: Tumor con extensión extracapsular tiroidea, con invasión de cualquiera de los siguientes: tejido blando subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervio laríngeo recurrente
- T4b: Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o rodea la arteria carótida o vasos mediastínicos

N— Linfonodos regionales

- N0: Sin evidencia de metástasis ganglionares locoregionales
- N1a: Metástasis en grupo VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos/ganglio Delfiano) o mediastino superior
- N1b: Metástasis en otros compartimientos cervicales uni o bilaterales (grupos I, II, III, IV or V) o retrofaríngeos

M—Metástasis a distancia

- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Con metástasis a distancia

Etapificación TNM:

- T (Tumor primario) N (Linfonodos regionales)
 M (Metástasis a distancia)
- Etapia I: T1a, T1b N0 M0
- Etapia II: T2, T3 N0 M0
- Etapia III: T1–T3 N1a M0
- Etapia IVA: T1–T3 N1b M0
 T4 cualquier N M0
- Etapia IVB: T4b cualquier N M0
- Etapia IVC: Cualquier T o N M1

Otros factores histológicos a considerar en pronóstico

- Conteo mitótico ≥ 5 en 2 mm²
- Índice Ki-67 $\geq 5\%$
- Presencia de necrosis

Tabla 2. Clasificación TNM Union for International Cancer Control (UICC)¹⁷.

Recientemente se han descrito otros marcadores bioquímicos que pueden ser útiles en el seguimiento y pronóstico del CMT avanzado (procalcitonina, CA19-9)¹⁹.

El seguimiento también debe incluir la ecotomografía cervical periódica para detectar y controlar la enfermedad cervical. La solicitud de los otros exámenes imagenológicos descritos previamente dependerá de la etapificación inicial y de la sospecha clínica o bioquímica de progresión de la enfermedad.

Manejo de enfermedad metastásica

En caso de enfermedad extracervical detectada por imágenes, debe evaluarse la posibilidad de tratamiento local, considerando tamaño, localización y extensión. Las herramientas disponibles para terapia local son múltiples (cirugía, radioterapia, radiofrecuencia, embolización) y deben utilizarse considerando la experiencia del equipo tratante y la naturaleza de la lesión.

Si existe enfermedad metastásica no resecable de curso progresivo, hace más de 10 años se ha utilizado la terapia con inhibidores de quinasas (IK), la que ha evolucionado desde el uso de inhibidores multiquinasas (cabozantinib, vandetanib), que han demostrado aumento de la sobrevida libre de progresión pero no global, hacia terapias dirigidas (*target*) en pacientes con mutaciones del *RET* utilizando inhibidores específicos de la proteína quinasa RET como selipercatinib (estudios LIBRETTO) y pralsetinib (estudios ARROW), los que tienen un mejor perfil de efectos adversos que los inhibidores multiquinasas, con respuestas objetivas (OOR) en el 60–70% de los pacientes^{20,21}.

Una limitación de estas terapias es la aparición de resistencia a los IK durante el tratamiento. La detección de clones resistentes usando DNA tumoral circulante podría ser una herramienta para predecir su aparición y así ajustar la terapia²².

Terapia con radionúclidos (PPRT)

En tumores neuroendocrinos como el CMT que expresan receptores de somatostatina, el uso de radiofármacos asociados a análogos de somatostatina también ha demostrado respuesta bioquímica e imagenológica satisfactoria utilizando ¹⁷⁷Lu-DOTATATE y ^{90Y}-DOTATOC²³.

Síndrome paraneoplásico

El CMT, al ser un tumor neuroendocrino, puede tener manifestaciones clínicas en otros órganos, atribuibles a la síntesis de péptidos por el tumor. Son poco frecuentes, pero agregan morbilidad significativa. La diarrea, debida a la cosecreción de distintos péptidos (serotonina, prostaglandinas) tiene escasa respuesta a loperamida, y habitualmente requiere otras terapias como ondansetron y agonistas de somatostatina²⁴. La resección de masa tumoral es la más efectiva para aliviar este síntoma.

En casos de hipercortisolismo, es posible disminuir la hipersecreción de cortisol utilizando ketoconazol o terapias con inhibidores de la tirosina quinasa como vandetanib o selipercatinib. En los casos más severos y refractarios se podría considerar resecar una adrenalectomía bilateral.

CONCLUSIONES

En suma, el CMT presenta importantes desafíos en su diagnóstico, terapia y seguimiento, siendo fundamentales las siguientes consideraciones:

- El diagnóstico preoperatorio se basa en la sospecha clínica, la medición de los niveles de Ct, y el análisis cuidadoso de la citología obtenida por punción.
- Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar el estudio genético del protooncogén *RET* para definir el pronóstico, los estudios complementarios necesarios y realizar un adecuado consejo genético.
- La adecuada etapificación en el pre y postoperatorio es fundamental para decidir la indicación de las distintas terapias,

utilizando los niveles de Ct, CEA y exámenes de imágenes disponibles.

- Una adecuada cirugía cervical inicial es la única terapia potencialmente curativa del CMT.
- El seguimiento debe realizarse en forma sistemática con la medición de los niveles de Ct, CEA y las imágenes adecuadas según la etapificación de la enfermedad.
- El inicio de terapia sistémica debe considerarse en forma individual considerando la evolución y progresión de la enfermedad.
- Al ser un tumor de baja frecuencia y comportamiento variable, es recomendable que estos casos sean manejados por grupos centralizados multidisciplinarios con experiencia.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no presentar conflictos de interés para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forma A, Kłodnicka K, Pająk W, Flieger J, Teresińska B, Januszewski J, et al. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):5173. doi: 10.3390/ijms26115173.
2. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA. *Williams textbook of endocrinology*. Chapter 27, 1183. Elsevier. 2025.
3. Tao Z, Deng X, Guo B, Ding Z, Fan Y. Subgroup analysis of steadily increased trends in medullary thyroid carcinoma incidence and mortality in the USA, 2000–2020: a population-based retrospective cohort study. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31(5):e230319. doi: 10.1530/ERC-23-0319.
4. Sapunar Z J, Muñoz N S, Roa S J C. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile: Resultados del estudio INCATIR [Estimation of thyroid cancer incidence in Chile based on pathological reports]. *Rev Med Chil*. 2014;142(9):1099–1105. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872014000900002.
5. González M, Andrades P, Contreras O, Irrazábal V, Paladines P, Inturias R, et al. Sobrevida en cáncer de tiroides: seguimiento de 365 pacientes por un período de 37 años. *Rev Chil Cir*. 2002;54(4):329–225.
6. Sapunar Z J, Ferrer P. Epidemiología del cáncer de tiroides en un Instituto Oncológico. Efecto de las nuevas recomendaciones clínicas. [Incidence of thyroid cancer in an oncological clinic of Santiago, Chile]. *Rev Med Chil*. 2020;148(5):573–581. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872020000500573.
7. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88(5):1139–1148. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139::aid-cncr26.3.O.co;2-z.
8. de Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev*. 2006;27(5):535–560. doi: 10.1210/er.2006-0017.
9. Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab*. 2021;36:514–524. doi: 10.3803/EnM.2021.1082.
10. Fussey JM, Vaidya B, Kim D, Clark J, Ellard S, Smith JA. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):697–707. doi: 10.1111/cen.14060.
11. Zhang D, Liang N, Sun H, Frattini F, Sui C, Yang M, Wang H, Dionigi G. Critically evaluated key points on hereditary medullary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1412942. doi: 10.3389/fendo.2024.1412942.
12. Dyhdalo KS, Chute DJ. Barriers to the recognition of medullary thyroid carcinoma on FNA: Implications relevant to the new American Thyroid Association guidelines. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(6):397–405. doi: 10.1002/cncy.21990.
13. SOCHED. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Programa De Cáncer Del Adulto. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. 2020. Protocolo Clínico Cáncer Medular de Tiroides. Disponible en: <https://soched.cl/new/protocolo-ca-medular-de-tiroides/>
14. Jager EC, Brouwers AH, Metman MJH, Aykan D, de Vries LH, Lodewijk L, et al. The value of 18F-FDG PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in determining the initial surgical strategy of patients with medullary thyroid cancer: Preoperative PET/CT imaging for medullary thyroid cancer. *Cancer Imaging*. 2025;25(1):41. doi: 10.1186/s40644-025-00862-4.
15. Lin X, Huo J, Su H, Zhu C, Xu Y, Zhang F. Risk factors for cervical lymph node metastasis in the central or lateral cervical region in medullary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(2):547–561. doi: 10.1007/s00405-023-08249-6.
16. Lugaresi M, Moneta C, Saruggia G, Dionigi G, Gazzano G, Fugazzola L. Changing the paradigm: lobectomy for sporadic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2025;14(2):e250040. doi: 10.1530/ETJ-25-0040.
17. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):96–104. doi: 10.1200/JCO.21.01329.

18. ATA. American Thyroid Association. Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Doubling Time Calculator. Disponible en: <https://www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma/>
19. Censi S, Manso J, Mian C. Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin. *Eur J Endocrinol.* 2023;188(1):lvac009. doi: 10.1093/ejendo/lvac009.
20. Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikuta A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3643. doi: 10.3390/cancers14153643.
21. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, et al.; LIBRETTO-531 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(20):1851-1861. doi: 10.1056/NEJMoa2309719.
22. Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Wirth LJ, Robinson BG. Medullary Thyroid Cancer: Updates and Challenges. *Endocr Rev.* 2023;44(5):934-946. doi: 10.1210/endrev/bnad013.
23. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, Malek M, Khamseh ME. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2021;21(1):579. doi: 10.1186/s12885-021-08257-x.
24. Vainas I, Koussis Ch, Pazaitou-Panayiotou K, Drimonitis A, Chrisoulidou A, Iakovou I, et al. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004;23(4):549-559.