

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

" EFECTO DE DIFERENTES DOSIS DE ¹³¹I EN
PACIENTES CON CANCER PAPILAR
DE TIROIDES"

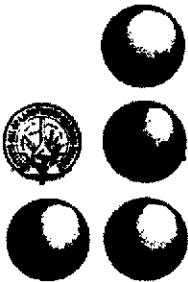
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:
JOSE MAX MOLINA BARRIERE

DR. JUAN RULL RODRIGO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

NOMBRE DEL DIRECTOR DE TESIS
DR. BERNARDO PEREZ ENRIQUEZ



INCMNSZ

MEXICO, D. F.

AÑO 2005

2005

0351648



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

[Handwritten signature]

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

[Handwritten signature]

Dr. Juan Rull Rodrigo
Profesor titular del curso de especialización en Endocrinología

[Handwritten signature]

SUBDIVISION DE...
DIVISION DE ESTUDIOS...
FACULTAD DE...
UNAM

[Handwritten signature]

Dr. Francisco J. Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología Instituto Nacional de Ciencias Medicas
y Nutrición
"Salvador Zubirán"

[Handwritten signature]

Dr. Bernardo Pérez Enríquez
Director de tesis

autorizo a... de Bibliotecas de la
UNAM a... formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Dr. Max Holinas
Barrera
FECHA: 28 - Sep 2005
FIRMA: *[Handwritten signature]*

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme terminar mi tesis.

A mi esposa por su ayuda y paciencia.

A mi hija, por su inspiración.

A mis padres, por su apoyo incondicional.

Agradeciendo la orientación del Dr. Bernardo Pérez, como tutor de esta tesis

INDICE

Página

Antecedentes.....	1-4
Justificación.....	5
Objetivo General.....	5
Criterios de Inclusión.....	6
Criterios de exclusión.....	6
Materiales y método.....	6
Definición de variables.....	7-8
Análisis estadístico.....	9
Resultados.....	10-13
Discusión.....	14-16
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17-18
Anexos	

RESUMEN

El cáncer de tiroides se constituye en la neoplasia endocrinológica más frecuente. Los resultados del tratamiento en general son excelentes.

El tratamiento aceptado en la actualidad está constituido por la cirugía, el ^{131}I y la supresión con hormonas tiroideas.

A pesar de que el ^{131}I ha demostrado disminuir la tasa de recurrencia, y en unos pocos estudios la tasa de mortalidad; no existe un "consenso" acerca de la dosis "óptima" de tratamiento.

El objetivo del estudio fue conocer el efecto de dosis altas de ^{131}I en el tratamiento de pacientes con cáncer papilar de tiroides. Como objetivos específicos tenemos: conocer los factores de riesgo asociados a una mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia libre de enfermedad, investigar el impacto de la cirugía y conocer las complicaciones asociadas al empleo de dosis altas de ^{131}I .

Se estableció la hipótesis que dosis mayores de 150 mCi se asocian a una menor tasa de recurrencia y mayor supervivencia libre de enfermedad.

Se evaluaron 96 pacientes con cáncer papilar de tiroides. La edad promedio de los pacientes fue de 39.3 ± 12.7 años (rango de 15 a 75 años) y el 99% fueron mujeres. El 38.5% tenían invasión ganglionar y 33 pacientes (34.4%) tuvieron invasión extratiroidea. El tamaño promedio de los tumores fue de 2.89 ± 1.76 cm. En 80 pacientes (83.3%) se realizó tiroidectomía total o casi total. El 100% de los pacientes recibió radioyodo y la dosis ablativa promedio fue de 132.6 ± 47.4 mCi.

En 9 pacientes se observó la presencia de complicaciones asociadas al ^{131}I . Tiroiditis post-radiación se presentó en 8 pacientes y en 2 pacientes parotiditis.

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes, tomado a partir de la cirugía inicial fue de 155.69 ± 56.9 meses. La recurrencia en el grupo de bajo riesgo fue menor ($p < 0.025$), mientras que la mayor supervivencia libre de enfermedad fue mayor ($p < 0.001$). El 53% de los pacientes recibieron dosis ablativa > 150 mCi. De los pacientes con dosis ablativa de $^{131}\text{I} > 150$ mCi un paciente (2.4%) persistió con enfermedad, mientras que en aquellos con dosis < 150 mCi 6 pacientes (11.8%) persistieron. ($p < 0.1$). Existe una tendencia de que con dosis > 150 mCi se reduce la persistencia de cáncer.

Dentro de los factores que demostraron una menor persistencia de enfermedad tenemos la edad < 45 años y la existencia de metástasis extratiroideas se asocia con una mayor persistencia de enfermedad y mayor recurrencia ($p = 0.006$ y 0.002 , respectivamente).

Conclusiones: Las dosis de ^{131}I mayores de 150 mCi no demostraron una menor recurrencia y mayor supervivencia libre de enfermedad, a pesar de observarse una tendencia hacia una disminución en la persistencia. La edad > 45 años y la existencia de invasión extratiroidea se asociaron significativamente con mayor persistencia y recurrencia.

ANTECEDENTES.

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrinológica más frecuente. En Estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 20,000 nuevos casos (1). Su incidencia ha ido en aumento, aun por razones no conocidas. Puede clasificarse en cuatro tipos histológicos: papilar, folicular, medular y anaplásico. Mas del 90% de los pacientes con cáncer de tiroides corresponden al cáncer diferenciado de tiroides, que incluye al cáncer papilar y folicular(2).

El cáncer papilar y folicular son raros en niños y adolescentes, y su incidencia se incrementa con la edad en los adultos, siendo el promedio de edad al momento del diagnóstico es 45 a 50 años (3).

Los resultados del tratamiento permanecen siendo en general excelentes, con tasas de supervivencia a 30 años del 76% (78% para cáncer papilar y 70% para cáncer folicular). Asimismo, la tasa de recurrencia del 30% (31% para cáncer papilar y 24% para cáncer folicular), y de muertes por cáncer de 8% (6% para cáncer papilar y 15% para cáncer folicular) a 30 años. La recurrencia es mas frecuente en los extremos de edad (< 20 y > 59 años), además de que la mortalidad es menor en pacientes < 40 años, con incrementos sucesivos en cada década. Los factores relacionados con mayor mortalidad por cáncer fueron edad > 40 años, tumor > o igual a 1.5 cm, invasión local, metástasis a nódulos linfáticos y retraso en el tratamiento \geq a 12 meses(4).

A pesar de los resultados mostrados en los diversos estudios, probablemente el factor más importante, y aun no predecible con exactitud, es el comportamiento biológico del tumor. De ahí que el tratamiento inicial del cáncer de tiroides comprende la cirugía y la terapia adyuvante con ^{131}I .

La terapia con ^{131}I es administrada para alcanzar dos objetivos Interrelacionados. El primero, destruir cualquier foco residual de cáncer; y el segundo incrementar la especificidad y el valor predictivo positivo de las mediciones de tiroglobulina y el rastreo corporal total con ^{131}I , como métodos de detección de recurrencia o enfermedad metastásica(5).

El beneficio de la administración de ^{131}I a los pacientes con cáncer de tiroides se ha evaluado en forma reiterada. Al analizar los datos de las diferentes series, en cuanto a muertes relacionadas a cáncer de tiroides y ablación con ^{131}I solo el estudio de Mazzaferri encontró una reducción de la mortalidad en un 50% RR=0.5 (95% CI, 0.4-0.7), $p=0.0001$. En el resto de estudios no se encontraron resultados que demostraran una disminución de la mortalidad. Evaluando el efecto del ^{131}I sobre recurrencia del cáncer en pacientes tratados con ^{131}I , la evidencia basada en estudios retrospectivos y observacionales, con seguimientos hasta de 16.6 años permite concluir que existe una reducción del riesgo entre 20% al 52%(6), incluso en pacientes con cáncer folicular y papilar en estadios más avanzados. No se encuentran diferencias concluyentes entre

ambos tipos histológicos, aunque en algunas series el cáncer folicular tiene mayor frecuencia de mortalidad. Logue et al reportaron que el ^{131}I permite disminuir la frecuencia de recurrencia local, en los primeros 10 años, en pacientes con cáncer papilar estadio 1 con tumores a una distancia de 2 mm de los márgenes quirúrgicos.

Por el contrario, la experiencia de la Clínica Mayo sugiere que el tratamiento con ^{131}I en pacientes en el cáncer papilar de tiroides más pequeño no da un beneficio adicional en términos de recurrencia (7). Estas diferencias han hecho que muchos autores sugieran analizar los beneficios frente a los potenciales riesgos del tratamiento con ^{131}I .

Al evaluar el efecto de la terapia con ^{131}I en la supervivencia de pacientes con cáncer papilar o folicular metastático, Leeper et al. estudió el efecto del ^{131}I en 46 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides metastático, que tuvieron un seguimiento de 10 años. Utilizó una metodología que incluía la realización de dosimetría para calcular la dosis "óptima" de ^{131}I . Encontró que 8 (100%) pacientes con edades menores de 40 años tratados bajo esos criterios, presentaron regresión de las metástasis, a diferencia de solo uno de los pacientes mayores de 40 años. En este último grupo el tiempo de supervivencia no fue significativamente distinto del grupo de pacientes no tratados. En pacientes con cáncer folicular, el tratamiento con ^{131}I , en 6 casos, demostró regresión de la enfermedad metastásica en todos. El tiempo de supervivencia de los pacientes tratados fue estadísticamente diferente del grupo de pacientes no tratados. Dentro de las conclusiones encontradas se observó que el cáncer papilar metastático es una enfermedad mortal en mayores de 40 años. Además, los pacientes mayores de 40 años, con cáncer folicular, tuvieron mayor beneficio al ser tratados con ^{131}I , cuando se compararon con aquellos con cáncer papilar de edad similar. Cerca de un tercio de pacientes con cáncer folicular respondieron a la terapia. El tiempo de supervivencia fue significativamente favorecido al compararse con los pacientes no tratados (8).

Uno de las controversias con el tratamiento con ^{131}I se centra en la dosis óptima que se debe administrar. El abordaje más utilizado se basa en el tratamiento empírico. La dosis típicamente empleada varía desde 30 a 100 mCi (1 mCi = 37 MBq) reportando tasas de ablación exitosa del 50-70% y 60-90%, respectivamente(1).

Una alternativa en la terapia con radioyodo podría ser la dosimetría cuantitativa, descrita originalmente por H. Maxón. En su reporte original evaluó la respuesta en 76 pacientes, de los cuales 50 recibieron el tratamiento después de la tiroidectomía inicial y 26 recibieron tratamiento para enfermedad tiroidea metastásica. Se observó una ablación exitosa en los pacientes que recibieron dosis de radiación de al menos 30,000 rads (100 rads = 1 Gy) en el remanente tiroideo y de 8,000 rads en las metástasis, lo cual representó una dosis 4.4 veces mayor comparado con aquellos que no lograron una ablación. Se sugirió que este efecto pudiera reflejar una vida media biológica más larga del ^{131}I

(102.7±44.4 hrs vrs. 56±57.3 hrs). Asimismo, se observó que los pacientes con enfermedad metastásica persistente, existió una tendencia a desarrollar una enfermedad más avanzada, así como recibieron una dosis por milicurie de yodo administrado significativamente menor que las personas cuyas lesiones desaparecieron con el tratamiento. La dosis en promedio utilizado fue de 120±51.9 mCi. (9). En este reporte, la ablación del remanente se logro en el 92% de pacientes cuando se empleo una dosis promedio de 158 mCi (10).

Los efectos secundarios relacionados con la utilización de ¹³¹I en pacientes con cáncer de tiroides son relativamente infrecuentes. Sin embargo la sialadenitis puede presentarse en el 5 al 40% de pacientes tratados, siendo un padecimiento dosis dependiente. Otros efectos reportados, como la leucopenia transitoria y oligospermia, parecen tener poco significado clínico por su recuperación espontánea. La principal preocupación con dosis acumuladas de ¹³¹I mayores de 700 a 800 mCi es la aparición de algunos tipos de neoplasias secundarias: leucemia mielógena, cáncer de intestino delgado, vejiga y probablemente cáncer de mama(1).

Se ha comentado también la existencia de factores que podrían influir en la efectividad del yodo radioactivo para alcanzar los objetivos propuestos, es decir, eliminar tejido tiroideo normal y residual o metastásico, siendo el primero un confusor en el seguimiento de los pacientes. El efecto del ¹³¹I dependerá fundamentalmente de dos variables. 1) La posibilidad de administrar una dosis de radiación suficiente. 2) La radiosensibilidad del tejido blanco. Para optimizar el tratamiento se requiere considerar algunas variables y factores dosimétricos(5).

La primera variable que se debe considerar es la farmacocinética del yodo en el folículo tiroideo, para lo cual se sabe que los dos principales reguladores son la TSH y el yodo mismo. Ante esto se ha intentado estimular la secrecion de TSH. La evidencia sugiere que no solo la concentración, sino que además la duración de la elevación de la TSH pueden ser factores importantes en la captación del yodo por la célula folicular. La máxima elevación alcanzada con TSH se logra induciendo un estado de hipotiroidismo. La suspensión de hormonas tiroideas debe proporcionar concentraciones de al menos 30 mU/litro, para proveer estimulación óptima de la captación de yodo.(5)

Debido a que este estado de hipotiroidismo resulta difícilmente tolerable, en especial para algunos pacientes, se ha propuesto el uso de TSH humana recombinante (rhTSH). Pacini et al, investigaron 3 diferentes métodos de elevar la TSH antes de la dosis de 30 mCi en pacientes con cáncer de tiroides. El grupo 1 se constituyó solo de pacientes sin sustitución tiroidea después de la cirugía, el grupo 2 recibió además estimulación con dos dosis de rhTSH y el grupo 3 solo estimulado con rhTSH. De los 3 grupos, la captación de ¹³¹I a las 24 horas fue menor en el grupo estimulado con rhTSH únicamente (2.5% vrs 5.8% y 9.4%,

para los grupos 1 y 2 respectivamente). La frecuencia de ablación exitosa fue 84% en el grupo 1, 78.5% en el grupo 2 y solo 54% en el grupo 3. Asimismo, la frecuencia de ablación del remanente así como una tiroglobulina indetectable fue del 70% en el grupo 1, 67% en el grupo 2 y 47% en el grupo 3.(11). Por tanto, la estimulación endógena de TSH resulta la alternativa más eficaz para obtener una ablación completa en la mayoría de los pacientes.

La experiencia clínica previa de nuestra institución evaluó 229 pacientes con cáncer papilar de tiroides, tratados entre enero de 1957 y Junio de 1992. En esta serie se administró ¹³¹I a 149 pacientes (65%), en una dosis promedio de 86 mCi. Del total 192 (84%) pacientes fueron tratados con hormonas tiroideas después de la cirugía tiroidea. La recurrencia del tumor en 179 pacientes sometidos a cirugía primaria definitiva se observó en 20 casos, con un seguimiento promedio de 5 años. La tasa de recurrencia acumulada total fue 4% a 5 años, 9% a 10 años y 20% a 20 años. Se observó que el grupo de pacientes mayores de 40 años, al momento del diagnóstico, aquellos con tumores de > 3 cm, al igual que con invasión local adyacente y metástasis a nódulos linfáticos experimentaron una incidencia mayor de recurrencia.

JUSTIFICACIÓN.

La administración de ^{131}I es uno de los pilares en el tratamiento del cáncer de tiroides, pero no existe acuerdo en la dosis ablativa ideal. La dosis ^{131}I puede ser tan baja como 30mCi o tan alta como 250 mCi. A pesar de que la información en la literatura proviene de grandes estudios retrospectivos, podemos inferir que el tratamiento con ^{131}I disminuye recurrencias y probablemente mortalidad, sin embargo no podemos concluir acerca de la utilidad de dar dosis altas vs bajas de ^{131}I . En estudios previos realizados en población mexicana hemos demostrado que el cáncer de tiroides se presenta como una enfermedad de mayor extensión en comparación con otras latitudes, con lo que esperaríamos mayor morbimortalidad. En vista de que la información con la que contamos es muy heterogénea y de que la población en estos estudios no refleja nuestra realidad es necesario reanalizar los datos en nuestra población con el objetivo de establecer el impacto de las diversas modalidades terapéuticas en cuanto a recurrencias y mortalidad. El establecer que medidas son realmente efectivas nos llevará a utilizar de forma lógica y adecuada los recursos terapéuticos con lo que contamos.

OBJETIVO GENERAL .

Evaluar en forma retrospectiva el efecto de dosis altas de ^{131}I en el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

OBJETIVO ESPECIFICO.

- Establecer los factores de riesgo que se asocian a una mayor tasa de recurrencia y menor sobrevida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (relacionados al paciente, al tumor).
- Investigar el impacto de la cirugía en cuanto a recurrencias y sobrevida libre de enfermedad.
- Precisar la frecuencia de complicaciones asociadas a dosis altas de ^{131}I .

HIPÓTESIS ALTERNA.

Dosis mayores de 150 mCi de ^{131}I se asocian con menor tasa de recurrencia y mayor sobrevida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

HIPÓTESIS NULA.

Dosis mayores de 150 mCi no se asocian con menor tasa de recurrencia y mayor sobrevida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

JUSTIFICACIÓN.

La administración de ^{131}I es uno de los pilares en el tratamiento del cáncer de tiroides, pero no existe acuerdo en la dosis ablativa ideal. La dosis ^{131}I puede ser tan baja como 30mCi o tan alta como 250 mCi. A pesar de que la información en la literatura proviene de grandes estudios retrospectivos, podemos inferir que el tratamiento con ^{131}I disminuye recurrencias y probablemente mortalidad, sin embargo no podemos concluir acerca de la utilidad de dar dosis altas vs bajas de ^{131}I . En estudios previos realizados en población mexicana hemos demostrado que el cáncer de tiroides se presenta como una enfermedad de mayor extensión en comparación con otras latitudes, con lo que esperaríamos mayor morbimortalidad. En vista de que la información con la que contamos es muy heterogénea y de que la población en estos estudios no refleja nuestra realidad es necesario reanalizar los datos en nuestra población con el objetivo de establecer el impacto de las diversas modalidades terapéuticas en cuanto a recurrencias y mortalidad. El establecer que medidas son realmente efectivas nos llevará a utilizar de forma lógica y adecuada los recursos terapéuticos con lo que contamos.

OBJETIVO GENERAL .

Evaluar en forma retrospectiva el efecto de dosis altas de ^{131}I en el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

OBJETIVO ESPECIFICO.

- Establecer los factores de riesgo que se asocian a una mayor tasa de recurrencia y menor sobrevida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (relacionados al paciente, al tumor).
- Investigar el impacto de la cirugía en cuanto a recurrencias y sobrevida libre de enfermedad.
- Precisar la frecuencia de complicaciones asociadas a dosis altas de ^{131}I .

HIPÓTESIS ALTERNA.

Dosis mayores de 150 mCi de ^{131}I se asocian con menor tasa de recurrencia y mayor sobrevida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

HIPÓTESIS NULA.

Dosis mayores de 150 mCi no se asocian con menor tasa de recurrencia y mayor sobrevida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Edad: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.

Sexo: género del paciente

Historia personal de hipertiroidismo: diagnóstico o antecedente de enfermedad de Graves al momento del diagnóstico.

Historia familiar de enfermedad tiroidea: cualquier enfermedad tiroidea consignada en la historia clínica inicial.

Historia familiar de cáncer de tiroides: consignada en la historia clínica de ingreso.

Historia familiar de cáncer: cualquier neoplasia consignada en la historia clínica inicial.

Menopausia: > 1 año sin menstruar al momento del diagnóstico del cáncer.

Adenopatías palpables: detección de adenomegalias en la historia clínica inicial.

Ultrasonido inicial: realización del USG de tiroides antes de su cirugía reportado como SI o NO, estableciendo a través de él la presencia de adenomegalias y características del nódulo dominante.

Metástasis: presencia de lesiones sugerentes de malignidad en la Rx de tórax, así como otros sitios detectados a través de rastreo con ^{131}I y reportados como SI o NO.

Estadaje: clasificación en base a TNM (*Tumor, Node, Metastases*), de De Groot y MACIS de la Clínica Mayo.

Tipo histológico: se refiere a la estirpe histológica a la que pertenece (papilar y sus variantes)

Tipo de cirugía: se refiere a lo extenso de la resección tiroidea como lobectomía, subtotal, total, incluyendo la disección ganglionar, obtenidos del reporte quirúrgico en el expediente clínico.

Tamaño : se refiere al diámetro mayor del tumor

Ablación con ^{131}I : dosis total de radioyodo administrada con la finalidad de destruir el tejido tiroideo residual o focos microscópicos de cáncer.

RCT diagnóstico: gammagrama con ^{131}I antes de dosis terapéutica o ablativa de ^{131}I , reportado como positivo o negativo.

Dosis total de ^{131}I : se refiere a la cantidad de radioyodo administrados como tratamiento del cáncer primario y sus recurrencias.

RCT post tratamiento: utilización de gammagrama como parte del seguimiento posterior a cirugía y a dosis ablativa con ^{131}I reportado como SI o NO e incluyendo su localización en lecho tiroideo, región ganglionar, pulmón y hueso.

Supresión de hormonas tiroideas: uso de hormonas tiroideas posterior a cirugía y dosis ablativa con ^{131}I para suprimir crecimiento del cáncer tiroideo mediado por TSH.

Recurrencia: demostración de la presencia de tejido tiroideo neoplásico demostrado histológicamente o al encontrar una rastreo positivo, elevación de Tg >10 ng/ml sin supresión con hormonas tiroideas o Tg > 5 ng/ml durante el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas, en un paciente en quien 6 meses antes se demostró curación a través de estudios de imagen, y tiroglobulina.

Muerte: todo paciente con certificado médico de muerte a lo largo del seguimiento.

ANÁLISIS.

Las variables cuantitativas continuas se analizaron con medidas de tendencia central (media y desviación estándar), y para variables categóricas independientes se calculó chi-cuadrada con una significancia del 95%. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para obtener curvas de supervivencia comparando grupos de bajo y alto riesgo, además de comparar supervivencia libre de enfermedad con edad. Se realizó análisis multivariable de supervivencia libre de enfermedad evaluando dosis de ¹³¹I ajustado para edad. Se utilizó el programa SPSS edición 12^o.

RESULTADOS.

Se analizaron las características de los 96 pacientes con cáncer papilar de tiroides, como se observa en la tabla 1.

La edad promedio de los pacientes fue de 39.3 ± 12.7 años (rango de 15 a 75 años) y el 99% fueron mujeres. El 24% eran posmenopáusicas. El 5.2% tenía antecedentes familiares de cáncer de tiroides y el 19.8% reportó antecedentes de enfermedad tiroidea en familiares de primer grado (bocio simple). El 50% de los pacientes evaluados son originarios del Distrito Federal.

En el 11.5 % de los pacientes se detectaron adenomegalias, durante su exploración física inicial. Se realizó ultrasonido de cuello antes de la cirugía en el 60% de los casos y solo se reportó la presencia de adenomegalias en el 4.2 %. De los pacientes a quienes se les realizó ultrasonido antes de la cirugía, 33 pacientes (51.7%) presentaron nódulos sólidos, 22.4% quísticos y 22% mixtos. En 2 pacientes no se detectaron alteraciones

A los 83 pacientes se les realizó un gammagrama con ^{131}I antes de la cirugía, encontrándose que 64 presentaron un nódulo hipocaptante o "frío", 4 un nódulo hipercaptante y 15 no reportaron nódulos.

De los 96 pacientes, 72 presentaron cáncer papilar de tiroides "clásico". La variedad folicular del cáncer papilar se encontró en 14 pacientes, mientras que en 10 pacientes se reportó la variedad de células altas. En uno de estos pacientes, existían áreas de diferenciación epidermoide y anaplasia. De los 10 pacientes con la variedad de carcinoma papilar de células altas, el 50% recayó, persistiendo la enfermedad en el 20%.

Coexistió la presencia de tiroiditis de Hashimoto, encontrándose en 22 pacientes y 4 pacientes tuvieron hipertiroidismo autoinmune.

Dentro de las características asociadas con un mayor riesgo de persistencia del cáncer de tiroides, se identificaron los siguientes factores propios de la neoplasia: invasión a la cápsula, vascular, extratiroidea y multicentricidad, que ocurrieron en el 41.7%, 9.4%, 34.4% y 22.9% respectivamente.

Del total de pacientes el 38.5% tenían invasión ganglionar, de las cuales la mitad de ellos se encontraban ipsilaterales a la neoplasia. Se encontró que 33 pacientes (34.4%) tuvieron invasión extratiroidea, de estos 17 tenían extensión a los músculos peritiroideos y 9 en tejidos blandos. En el 87.5% de pacientes, la neoplasia se encontró en un solo lóbulo.

El tamaño promedio de los tumores fue de 2.89 ± 1.76 cm. Al dividir a los pacientes el 54.2% presentaron un tumor entre 1.5 y 4 cm como diámetro máximo, 22.9% un tumor mayor de 4 cm y el 21.9% un tumor de 1.5 cm. o menos (ver tabla 2).

En 80 pacientes (83.3%) se realizó tiroidectomía total o casi total. La disección de cuello se realizó en 37 y de ellos, en 5 se efectuó disección radical de cuello, en 16 disección modificada y en 16 solo una resección ganglionar local. Solo el 9.1% de pacientes requirieron más de una cirugía de cuello (ver tabla 3).

Existen diferentes clasificaciones para los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides basadas en factores de riesgo obtenidos por análisis multivariado. De ellas la que permite tener una precisión pronóstica más adecuada a nuestra población es la estadificación TNM de la UICC (International Union Against Cancer). En este estudio se emplearon TNM, MACIS y la propuesta por De Groot.

De la clasificación por estadios de De Groot se encontró que el 43.8% de los pacientes pertenecían al estadio I y el 56.2% corresponden a los estadios II, III y IV; por tanto la mayoría de los pacientes tenían un compromiso extratiroideo de la neoplasia.

Al analizar la población estudiada, a través de la clasificación de TNM, donde la edad del paciente, es el factor pronóstico más importante, se observó que el 76% de los pacientes pertenecen al estadio I.

Finalmente, según la clasificación MACIS, la media de la población fue de 5.09 ± 1.12 y 22% tenían un puntaje de 6.0 o más (alto riesgo).

Las clasificaciones de riesgo empleadas anteriormente se describen en la tabla 4. De acuerdo con la estadificación TNM, se agrupan a los pacientes en la tabla 5, la que además muestra la distribución de pacientes en grupos de riesgo según la recurrencia y sobrevida libre de enfermedad.

Al analizar los datos de la terapia con ^{131}I , se encontró que el 100% de los pacientes se les administró radioyodo. De estos, 2 pacientes no contaban con el reporte de la dosis inicial de ^{131}I administrada y a uno de ellos se le administró su dosis inicial desconocida fuera del INCMNSZ. De los restantes, 94 pacientes, la dosis inicial promedio fue de 117.1 ± 36.7 mCi (límite mínimo de 50 mCi y límite máximo de 200 mCi). La mediana entre la cirugía inicial y la administración de ^{131}I fue de 2 meses. Un paciente no se le administró inicialmente radioyodo, pero recibió su dosis inicial 19 años después de su cirugía, al demostrarse recurrencia ganglionar del cáncer. El 41.4% de pacientes, recibieron más de una dosis de ^{131}I , ya fuera como dosis ablativa o por demostrarse recurrencia de la neoplasia. La dosis acumulada promedio fue de 254.6 ± 240.1 mCi (dosis mínima 80, dosis máxima 1300 mCi). En 6 pacientes la dosis acumulada fue mayor de 800 mCi. La dosis ablativa promedio fue de 132.6 ± 47.4 mCi.

Las complicaciones asociadas a la terapia con radioyodo han sido descritas, en especial asociadas a dosis acumuladas mayores de 500 mCi. En 9 pacientes se observó la presencia de complicaciones asociadas al ^{131}I . Tiroiditis post-radiación se presentó en 8 pacientes y en 2 pacientes parotiditis (un paciente presentó ambas complicaciones). No se encontró la coexistencia de otras neoplasias; una complicación no estudiada, pero sin mayor repercusión biológica

y clínica es el desarrollo de neutropenia, la cual no se evaluó en este estudio, aunque según reportes puede presentarse en el 0.3% de pacientes.

El 100% de los pacientes recibieron tratamiento con hormonas tiroideas, logrando una TSH < 0.1 mU/l en 61 pacientes, tomando como referencia el último valor de TSH encontrado en el expediente clínico. El 86.5% de pacientes llegaron a tener tiroglobulina < 1 en algún momento de su evolución.

Se realizó un rastreo post-dosis de ¹³¹I inicial en 83 pacientes, el cual demostró captación en 65 pacientes, siendo frecuentemente localizada en cuello (97%).

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes, tomado a partir de la cirugía inicial fue de 155.69 ± 56.9 meses. Este tiempo se debe en parte a que solo se incluyen pacientes con al menos 5 años de seguimiento, debido a la necesidad de un periodo de seguimiento largo por comportamiento clásico del cáncer de tiroides. Al evaluar el porcentaje de pacientes como perdidas de seguimiento, al tener más de 5 años desde su última cita, solo 6% de ellos se clasificaron como tal.

Se encontró que 18 pacientes (19%) presentaron recaída, de las cuales 14 (77.7%) fueron en los ganglios del cuello y en 4 existieron metástasis a distancia (3 con metástasis en pulmón y uno en cerebro). Después del tratamiento con tiroidectomía y ¹³¹I persistió el carcinoma papilar en 7 pacientes. La sobrevida libre de enfermedad y las recaídas se muestran distribuidas por grupos de riesgo en la tabla 5.

Al comparar la recurrencia entre los grupos de bajo riesgo (TNM estadios 1 y 2) contra los de alto riesgo (resto de pacientes) se observó una menor recurrencia en el grupo de bajo riesgo ($p < 0.025$). Lo mismo sucede, al analizar la sobrevida libre de enfermedad. Se encontró una mayor sobrevida libre de enfermedad en el grupo de bajo riesgo ($p < 0.001$).

Al analizar los factores que determinaron las diferencias encontradas, se observa que: la edad < 45 años determinó una mayor sobrevida libre de enfermedad ($p < 0.05$). En este grupo la recurrencia fue de 17.3 % ($p = NS$).

De los 96 casos, 40 tenían invasión a la cápsula. Persistió la enfermedad en 3 pacientes con invasión capsular y en 4 pacientes sin invasión a la cápsula. Además, la invasión vascular se encontró en 9 pacientes, persistiendo la enfermedad en 1 paciente con invasión vascular y en 6 pacientes sin invasión vascular. Por lo tanto, la invasión capsular y vascular no parecen ser factores que sugieren persistencia de la enfermedad. Sin embargo, en series más grandes si lo fueron

De los 96 casos, 22 tenían multicentricidad. Persistió la enfermedad en 2 pacientes con multicentricidad y en 5 pacientes sin multicentricidad.

Se observa una tendencia de persistencia de enfermedad al evaluar la existencia de metástasis en ganglios linfáticos. El 13.5% de pacientes con metástasis a ganglios persistieron con enfermedad, comparado con el 3.4% de aquellos sin metástasis ($p = NS$). De la población total 33 pacientes presentaron invasión extratiroidea local y ninguno de ellos metástasis a distancia. Se encontró una mayor persistencia de enfermedad y mayor recurrencia entre los pacientes con invasión extratiroidea local ($p=0.006$ y 0.002 , respectivamente).

No se observaron diferencias en sobrevida libre de enfermedad entre los pacientes sometidos a tiroidectomía completa comparado con cirugía incompleta. El 18% de pacientes de bajo riesgo, según la clasificación TNM, fueron sometidos a tiroidectomía no total comparado con el 11% del grupo de alto riesgo.

El 53% de pacientes recibieron dosis ablativa \geq a 150 mCi. De los pacientes con dosis ablativa de $^{131}I > 150$ mCi (150 a 265 mCi) se observó que 1 paciente (2.4%) persistió con enfermedad, mientras que en aquellos con dosis ablativa < 150 mCi (50 a 125 mCi) 6 pacientes (11.8%) tuvieron persistencia del carcinoma papilar. ($p \leq 0.1$). Existe una tendencia de que con dosis \geq a 150 mCi se reduce la persistencia de cáncer.

Se analizaron los casos con persistencia de enfermedad y se observó que la edad promedio era de 55 ± 11.5 años (41 a 75 años). El tamaño promedio del tumor fue 3.71 ± 1.8 cm, media de 4 cm (1-6 cms). La invasión capsular, vascular, multicentricidad, metástasis en ganglios linfáticos la invasión extratiroidea se presentaron en el 42.8%, 14.3%, 28.6%, 71.4% y 85.7% respectivamente. El 85.7% fueron sometidos a tiroidectomía total y la dosis promedio de ablación fue 104 ± 21.5 mCi (80-150 mCi). Las diferencias con la población total se muestra en la tabla 6.

Las curvas de sobrevida libre de enfermedad según la edad al momento del diagnóstico y el grupo de riesgo según TNM se muestran en las gráficas 1 y 2.

DISCUSIÓN.

El ^{131}I es parte integral del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Su efecto se basa en la capacidad de las células del tiroides para concentrarlo. Produce un efecto citotóxico local al liberar partículas beta (13).

Muchos estudios han demostrado que la utilización de ^{131}I en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides disminuye la recurrencia y aumenta la supervivencia. Así, Mazzaferi reportó una disminución de tres veces en la incidencia de metástasis a distancia y de recurrencia local en tumores tratados con ^{131}I (14). El riesgo de muerte por cáncer disminuyó a la mitad (16% al 8%) cuando el radioyodo se administró después de la cirugía tiroidea, comparado con solo utilizar tratamiento supresivo con hormonas tiroideas (4).

La dosis de ^{131}I administrada varía en cada centro, sin existir un consenso sobre la dosis "óptima" que se debe utilizar. Resulta de interés, en especial para nuestro hospital, conocer el efecto obtenido con dosis diferentes de ^{131}I , desde la perspectiva de los cambios a lo largo del tiempo.

En nuestro estudio, se incluyeron 96 pacientes con cáncer papilar de tiroides. Este grupo estuvo constituido principalmente por mujeres jóvenes, con un seguimiento de aproximadamente 12.9 años.

La edad promedio del grupo que se evaluó en este estudio es menor a la reportada en series con mayor número de pacientes. En un grupo constituido por varias instituciones americanas, que reportó una serie con 1281 pacientes la edad promedio fue de 43.1 ± 15.7 años (16). En la serie del INCMNSZ reportada previamente, la edad promedio fue similar (42 ± 16 años).

Al clasificar a los pacientes en grupos por edad, observamos que los menores de 45 años tuvieron mayor supervivencia libre de enfermedad ($p=0.05$). La recurrencia fue similar entre los grupos de más o menos 45 años de edad ($p=NS$). En la serie presentada por Mazzaferi, se observó que la curva de recurrencias tiene una distribución bimodal, con un incremento antes de los 20 años y después de los 60 años. Uno de los factores que pudiera haber influido en no encontrar diferencias en recurrencia es la distribución por edad de la población evaluada, ya que solo 6 pacientes del estudio fueron mayores de 60 años y 2 pacientes fueron menores de 20 años. Se observó una diferencia en la edad promedio entre el grupo que tuvo persistencia y la población total.

Todo esto lleva a pensar que la edad es el principal factor pronóstico para una mayor supervivencia libre de enfermedad.

Si comparamos los grupos según el estadio TNM, donde la edad es el parámetro más importante, observamos una mayor supervivencia libre de enfermedad y menor recurrencia entre los grupos de menos o más de 45 años. En el análisis univariado, la edad mayor a 45 años y la existencia de invasión extratiroidea local fueron factores de riesgo para una menor supervivencia libre de enfermedad y solamente la invasión extratiroidea se asoció con un riesgo significativo de recurrencia ($p = 0.002$); mientras que las metástasis en ganglios linfáticos,

muestran que existe tendencia hacia una mayor persistencia de la enfermedad. Leboulleux et al evaluaron a 148 pacientes con cáncer papilar de tiroides e invasión a ganglios linfáticos e invasión extratiroidea, encontrando que el 22% tuvo persistencia de la enfermedad en un seguimiento promedio de 8 años. Los factores riesgo incluyeron el número de metástasis en los ganglios linfáticos (>10), localización central y tumores > de 4 cms (17). La extensión extratiroidea mínima estuvo estrechamente relacionada con el desarrollo de metástasis a ganglios linfáticos y fueron factores de mal pronóstico para persistencia de enfermedad (17).

El tratamiento brindado consistió en cirugía, radioyodo y terapia supresiva con hormonas tiroideas. El tipo de cirugía que predominó fue la tiroidectomía total o casi total, pero un 26.7% de la población se sometió a una cirugía menos completa. Comparando con el estudio publicado por Herrera et al se observa un aumento en el número de pacientes sometidos a tiroidectomía total (56% vs 83.5%) (15). Esta observación es un reflejo de los cambios en la conducta quirúrgica en el INCMNSZ a lo largo del tiempo. Tiene una base científica que demuestra menor recurrencia y mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía más extensa. Por otro lado, permite que la terapia con ^{131}I sea más efectiva. No se encontró una menor recurrencia y persistencia del cáncer en el grupo con tiroidectomía total o casi total, pero dicha observación pudo ser debida al tamaño de muestra. Herrera et al reporta una recurrencia acumulada que se incrementa del 9% a 10 años hasta el 20% a 20 años, con una meseta desde 15 años. La recurrencia que observamos es similar (20% vs 18%) a pesar de las diferencias en cuanto al seguimiento (15).

Todos los pacientes evaluados recibieron ^{131}I después de la cirugía tiroidea, y en promedio la dosis de ablación fue 46 mCi por encima de la reportada en el trabajo de Herrera et al. La efectividad del ^{131}I ha sido ya demostrada. Mazzaferi y Kloos evaluaron 1510 pacientes, con un seguimiento a 16.6 años encontrando una reducción del 50% en la mortalidad relacionada con el cáncer de tiroides. La recurrencia también es menor en pacientes tratados con ^{131}I en al menos 3 series grandes (18,19,20).

La dosis empleada, en la serie de Mazzaferi, en 100 pacientes con estadio 2 y 3 fue 29 a 50 mCi en 43% y de 50 a 200 mCi en 57%, no encontrando diferencia en la tasa de recurrencia entre los dos grupos (4). Estas dosis fueron menores a las reportadas por Leeper, al evaluar pacientes con cáncer diferenciado de tiroides metastático. Se encontró una mayor supervivencia en aquellos pacientes con cáncer papilar metastático menores de 40 años y quienes recibieron dosis que variaron entre 130 y 500 mCi(8). En este estudio, el 53% de los pacientes recibieron > 150 mCi de ^{131}I . Al observar los pacientes con persistencia de enfermedad encontramos que solo un caso del grupo que recibió > 150 mCi persistió con cáncer, mientras que 6 pacientes con persistencia recibieron dosis < 150 mCi. A pesar de que no hubo diferencia estadística, probablemente esto se debió al número de pacientes y quizá al aumentar el tamaño de muestra.

exista una mayor frecuencia de persistencia en aquellos que reciban una dosis menor. Estos datos sugieren la necesidad de continuar con el estudio.

Las complicaciones asociadas con la terapia de radioyodo fueron menores a las reportadas por Leboulleux , donde la tiroiditis postradiación (incluyendo dolor en el cuello) se presentó en > del 20% y la sialadenitis en 12%(17). En general son complicaciones locales, leves y transitorias. A pesar del seguimiento no encontramos desarrollo de complicaciones graves.

Dentro de las limitaciones del tenemos el ser un estudio retrospectivo, el tamaño de la muestra y la imposibilidad de establecer con precisión la mortalidad en la población, debido a la falta de información ya que los pacientes con mal pronóstico con frecuencia dejan de acudir a sus controles médicos.

Conclusiones:

1. Aunque la dosis de ^{131}I mayor de 150 mCi no tuvo una significancia estadística sobre la recurrencia del carcinoma papilar y la sobrevida libre de enfermedad, se observó una clara tendencia hacia la disminución en la persistencia de enfermedad en estos casos. Es decir, el radioyodo logró la curación en algunos casos que recurrieron (11 de 18 pacientes), se haya asociado o no a cirugía de dicha recurrencia.
2. Las complicaciones asociadas a la terapia con ^{131}I fueron locales, leves, transitorias.
3. La edad menor de 45 años se asocia con una mayor sobrevida libre de enfermedad.
4. La invasión mínima a estructuras extratiroides es un factor de riesgo para una mayor recurrencia y menor sobrevida libre de enfermedad.

exista una mayor frecuencia de persistencia en aquellos que reciban una dosis menor. Estos datos sugieren la necesidad de continuar con el estudio.

Las complicaciones asociadas con la terapia de radioyodo fueron menores a las reportadas por Leboulleux , donde la tiroiditis postradiación (incluyendo dolor en el cuello) se presentó en > del 20% y la sialadenitis en 12%(17). En general son complicaciones locales, leves y transitorias. A pesar del seguimiento no encontramos desarrollo de complicaciones graves.

Dentro de las limitaciones del tenemos el ser un estudio retrospectivo, el tamaño de la muestra y la imposibilidad de establecer con precisión la mortalidad en la población, debido a la falta de información ya que los pacientes con mal pronostico con frecuencia dejan de acudir a sus controles médicos.

Conclusiones:

1. Aunque la dosis de ^{131}I mayor de 150 mCi no tuvo una significancia estadística sobre la recurrencia del carcinoma papilar y la sobrevida libre de enfermedad, se observó una clara tendencia hacia la disminución en la persistencia de enfermedad en estos casos. Es decir, el radioyodo logró la curación en algunos casos que recurrieron (11 de 18 pacientes), se haya asociado o no a cirugía de dicha recurrencia.
- 2.Las complicaciones asociadas a la terapia con ^{131}I fueron locales, leves, transitorias.
- 3.La edad menor de 45 años se asocia con una mayor sobrevida libre de enfermedad.
- 4.La invasión mínima a estructuras extratiroideas es un factor de riesgo para una mayor recurrencia y menor sobrevida libre de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ringel M D. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine-related Cancer* (2004) 11 97-116.
2. Hundahi SA. A National Cancer Data Base report on 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma treated in the U.S, 1985-1995. *American Cancer Society* 1998 (83); 2638-48.
3. Schlumberger MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Eng J Med* 98, (338); 297-305.
4. Mazzaferri EL. Long-Term Impact of Initial surgical and Medical Therapy on Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *American Journal of Medicine* 1994, Vol. 97; 418-28.
5. Editorial: Optimizing the Outcomes of Adjuvant Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 (87): 4059-4062.
6. Sawka AM. A Systematic Review and Metaanalysis of the Effectiveness of Radiactive Iodine Remnant Ablation for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 (89):3668-3676.
7. Grebe SK and Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surgical Oncology Clinics of North America* 5: 43-63.
8. Leeper RD. The Effect of I 131 Therapy on Survival of Patients with Metastatic Papillary or follicular Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 (36):1143-51.
9. Maxon HR. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Eng J Med* 1983 (309): 937-941.
10. Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine* 43; 313-323.
11. Pacini F. Ablation of thyroid residues with 30 mCi I131: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 (87);1499-1501.
12. Dobert, N. Differentiated Thyroid Carcinoma: The New UICC 6th Edition TNM Classification System in a retrospective Analysis of 169 Patients. *Thyroid* 2004 (14): 65-70.
13. Woodrum, D. Role of 131-I in the Treatment of Well Differentiated Thyroid Cancer. *J Surg Oncol* 200; 89:114-121.

14. Mazzaferi, EL. Thyroid remnant 131-I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997;7:265-271.
15. Herrera, M. Papillary Thyroid Carcinoma in Mexican patients: Clinical aspects and Prognostic Factors. *World J Surg* 1996;20:94-100.
16. Sherman, I. Prospective Multicenter Study of Thyroid Carcinoma Treatment, Initial Analysis os Staging and Outcome. *Cancer* 1998;83(5):1012-1021.
17. Leboulleux, S. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, first published July 19.
18. Mazzaferi EL. Clinical Review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001(86):1447-1463.
19. Loh, KC. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997(82):3553-3562.
20. Samaan NA. The result of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992(75):714-720.

ANEXOS.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

VARIABLE	POBLACIÓN
EDAD	
SEXO	
ESTADO CIVIL	
GRUPO SANGUÍNEO	
GRUPO ÉTNICO	
GRUPO RELIGIOSO	
GRUPO DE LAS CIUDADES	

TABLA 2
CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

VARIABLE	POBLACIÓN
EDAD	
SEXO	
ESTADO CIVIL	
GRUPO SANGUÍNEO	
GRUPO ÉTNICO	
GRUPO RELIGIOSO	
GRUPO DE LAS CIUDADES	

TABLA 3
CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

VARIABLE	POBLACIÓN
TIPO DE TRATAMIENTO	
GRUPO SANGUÍNEO	
GRUPO ÉTNICO	
GRUPO RELIGIOSO	
GRUPO DE LAS CIUDADES	

TABLA 4
Clasificaciones de riesgo en pacientes con cáncer de tiroides

CLINICA	
DE GROOT	
I. Intratiroidea	BAJO RIESGO
II. Metástasis ganglionares	BAJO RIESGO
III. Invasión a tejidos peritiroideos	ALTO RIESGO
IV. Metástasis a distancia	ALTO RIESGO
TNM	
ESTADIO	RIESGO
ESTADIO I	TxNxM0 < 45 años T1NxM0 > 45 años
ESTADIO II	TxNxM1 < 45 años T2NOM0 > 45 años
ESTADIO III	T3NOM0 > 45 años
ESTADIO IV	T1 a 3N1aM0 > 45 años A T1a3 N1b M0 > 45 años T4aN 0 a 1 M0 > 45 años B T4b Nx M0 > 45 años C TxNxM1 > 45 años

Tx: tumor primario no puede ser evaluado.

T0: no evidencia de tumor primario.

T1: tamaño del tumor: máximo 2 cm, limitado a la tiroides.

T2: tamaño del tumor > 2 cm y < 4 cm, limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (a músculo esternocleidomastoideo o tejidos blandos peritiroideos).

T4: T4a tumor se extiende por fuera de la capsula tiroidea e invade tejidos subcutáneos, laringe, traquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.

T4b tumor invade fascia prevertebral, vasos mediastino o arteria carotida.

Nx: nódulos linfáticos regionales.

N0: no metastasis a nódulos linfáticos regionales.

N1: metastasis a nódulos linfáticos regionales.

N1a: metastasis en nivel VI (pretraqueal y paratraqueal, incluyendo prelaríngeo).

N1b: metastasis en otros nódulos linfáticos cervicales unilateral, bilateral o contralateral, además de nódulos linfáticos mediastinales.

Mx: metastasis a distancia no pueden evaluarse.

M0: no evidencia de metastasis a distancia

M1: metastasis a distancia

MACIS

SCORE: 3.1 (si edad < 40 años) o 0.08 x edad (si > 40 años)
+0.3 x tamaño de tumor (cm del diámetro máximo)
+ 1 (si hubo resección incompleta)
+ 1 (si hay invasión local)
+ 3 (si hay metástasis a distancia)

SUPERVIVENCIA SEGÚN PUNTAJES DE MACIS (20 años)

< 6 = 99 %

6-6.99 = 89 %

7-7.99 = 56%

> 8 = 24%

TABLA 5
ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES POR TIPO DE CLASIFICACION DE RIESGO

	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
DE GROOT		
I y II	61	
III y IV		35
TNM		
ESTADIO 1 y 2	77	
ESTADIO 3 y 4		18
MACIS		
< 6	71	
> 6		21
ESTRATIFICACIÓN DE RECAIDA Y SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD POR GRUPO DE RIESGO		
	RECURRENCIA	SOBREVIDA LIBRE ENFERMEDAD
DE GROOT		
BAJO RIESGO (61 pacientes)	6	60
ALTO RIESGO (35 pacientes)	12	29
TNM		
BAJO RIESGO (77 pacientes)	11	76
ALTO RIESGO (18 pacientes)	7	12
MACIS		
BAJO RIESGO (71 pacientes)	12	70
ALTO RIESGO (23 pacientes)	6	15

Se definió recurrencia por evidencia de enfermedad demostrada por tiroglobulina > 10 ng/ml con TSH > 30 uU/litro, imagen (rastreo de cuello y mediastino con evidencia de captación), USG de cuello con evidencia de enfermedad, Rx de torax con evidencia de metastasis, histológica demostración de metastasis de cancer papilar.

Se definió sobrevida libre de enfermedad en aquellos pacientes vivos sin evidencia de enfermedad durante el seguimiento, y en pacientes con recurrencia sometidos a una intervención terapeutica y demostración de "curación".

TABLA 6
COMPARACIÓN ENTRE GRUPO CON PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD Y LA POBLACIÓN TOTAL

VARIABLE	POBLACIÓN TOTAL	POBLACIÓN CON PERSISTENCIA	P
FEMENINO (%)	99%	100%	p = NS
EDAD (años)	39.3+/-12.97	55+/-11.5	p = 0.002
TAMANO DEL TUMOR (cm)	2.89+/-1.76	3.71+/-1.8	p = NS
MULTICENTRICIDAD (%)	22.9	28.6	p = NS
INVASIÓN VASCULAR (%)	9.4	14.3	p = NS
INVASIÓN CAPSULA (%)	41.7	42.8	p = NS
METASTASIS A GANGLIOS (%)	38.5	71.4	p < 0.1
INVASIÓN EXTRATIROIDEA (%)	34.4	85.7	p < 0.01
TIROIDECTOMÍA TOTAL (%)	83.5	85.7	p = NS
DOSIS ABLACIÓN 131-I (mCi)	132.63+/-42.35	104+/-21.5	p = 0.08

Figura 1. Comparacion de sobrevida libre de enfermedad entre 96 pacientes con cancer papilar de tiroides distribuidos por edad al momento del diagnostico. Grupo 0 < 45 anos y grupo 1 > 45 anos.

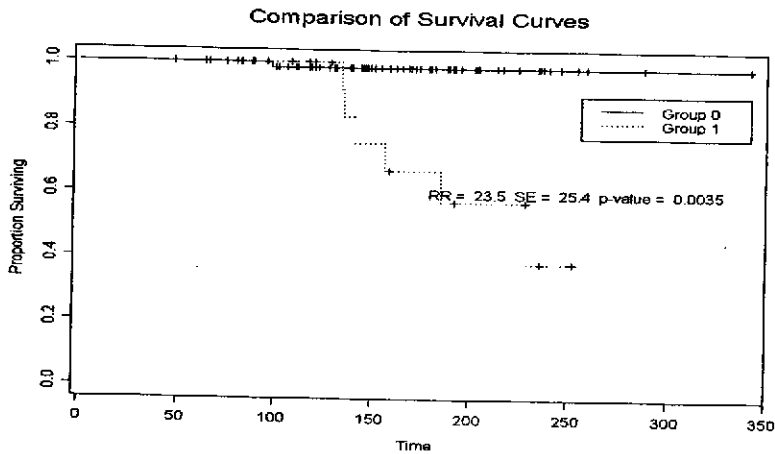
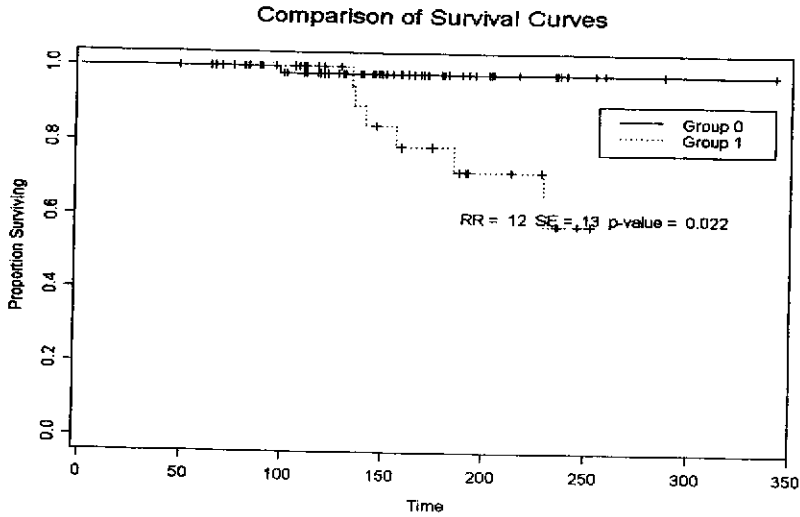


Figura 2. Comparación de sobrevida libre de enfermedad entre 95 pacientes con cancer papilar de tiroides distribuidos por grupos de riesgo según TNM. Grupo 0 = bajo riesgo y grupo 1 = alto riesgo.