



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

UNIDAD DE ENDOCRINOLOGIA

**CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES Y SU EVOLUCION;
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALIDAD EN:

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Teresa de Jesús Torres Chávez

ASESORES DE TESIS:

Dr. Valentín Sánchez Pedraza

Dra. Apolonia Sara Arellano Montaña



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.

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2008

DRA. A. SARA ARELLANO MONTAÑO
PROFESOR TITULAR DE ENDOCRINOLOGÍA
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. VALENTÍN SÁNCHEZ PEDRAZA
ENDOCRINOLOGO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por permitirme llegar hasta aquí y ayudarme a lograr este sueño que inicio hace muchos años.....

A MI PADRE:

Por que su ejemplo me ha guiado en todo lo que emprendo y se que su presencia siempre me acompaña....

A MI MADRE:

Por sus consejos, apoyo y todo el amor que siempre me ha otorgado....

A MI FAMILIA:

Mis hermanos Marcial, José Antonio, Lupita, Maricarmen y Toño; mis cuñados, Araceli, Karla, Fernando y Chendel; a mis sobrinos, Marijose, Marcial, Chepo, Emiliano, Fernando, Armando y Verónica, por todo el cariño y por estar siempre a mi lado en todos los momentos de mi vida....

AL DR. VALENTIN SANCHEZ PEDRAZA:

Por ser mí maestro y amigo....

A MIS MAESTROS:

Dra. Sara Arellano, Dra. Eulalia Valdés, Dra. Evelyn Torres, Dra. Martha Villalobos, Dr. Leonides Cortinas, Dr. Jorge Yamamoto y Dr. Javier Chavira, por sus enseñanzas, por mostrarme lo bello e interesante que es la endocrinología y sobre todo, me enseñaron que aún hay mucho camino que explorar y mucho que aprender....

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:

Alfredo, Olivia, Erasmo, Elvia, Luz María, Wilson, Carolina, Toño, Lupita, Martha y Johnny, por compartir las horas de trabajo, la enseñanza, por su amistad, por hacer más ameno mi camino durante estos 2 años....

Frida, Francisco, Norma, Pepe, Sergio, Jesús Pérez, German, Jorge Ramos, por su compañía, apoyo y amistad....

A MIS PACIENTES:

Por enseñarme el lado humano de mi carrera, por permitirme ayudar aliviar un poco su enfermedad y porque sin ellos no hubiera sido posible todo esto....

A JOSÉ CHAIREZ:

Por el sacrificio que represento esta meta en mi carrera....

INDICE

	PÁGINA
I. INTRODUCCION.....	6
Epidemiología.....	6
Patogénesis.....	7
Clasificación.....	8
Diagnóstico.....	12
Tratamiento.....	14
Pronóstico y Seguimiento.....	16
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
III. JUSTIFICACION	19
IV. OBJETIVOS	20
V. MATERIAL Y METODOS	21
VI. RESULTADOS	22
VII. CONCLUSIONES.....	32
VIII. BIBLIOGRAFIA	34

INTRODUCCION

El carcinoma de tiroides representa cerca el 1% de todas las nuevas enfermedades malignas, cerca del 0.5% de los canceres en hombres y el 1.5% en las mujeres. De estos, al menos el 94% son cáncer diferenciados de tiroides; principalmente carcinoma papilar y medular. Otro 5% son carcinoma medular de tiroides, el 1% restante corresponde a carcinoma indiferenciado (1). En un reporte de 15700 pacientes en Estados Unidos, la tasa de sobrevivida, corregida para edad y sexo, fue 98% para el papilar, 92% para el folicular, 80% para el medular y solamente 13% para el indiferenciado (2). La edad avanzada y la presencia de enfermedad metastásica esta asociada con un pobre pronóstico, independientemente del tipo de cáncer.

EPIDEMIOLOGIA

Mientras la incidencia de varios tipos de cáncer de cabeza y cuello en Estados Unidos ha disminuido, un número considerable de registros han reportado que la incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado. Algunos investigadores han atribuido esta elevación a la radiación ambiental, mientras otros han encontrado que no existe una fuente obvia. Sin embargo, el incremento en la incidencia puede ser real o aparente debido a un aumento en la búsqueda diagnóstica. Evidencia apoya a un incremento real en la incidencia, incluyendo un aumento en factores de riesgo, conocidos o posibles, para cáncer.

Aunque algunos tipos de cáncer de tiroides pueden extenderse y causar muerte, para varias personas, el cáncer de tiroides puede ser incluso reconocido como una forma subclínica. A medida que las técnicas diagnosticas se han vuelto mas sensibles, particularmente con el advenimiento del ultrasonido y la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), ha sido posible identificar las formas subclínicas.

En el 2002, se reportaron aproximadamente 24 000 nuevos casos al año de carcinoma tiroideo en Estados Unidos. La edad media de diagnóstico fue 46 años. El cáncer de tiroides afecta mujeres más que hombres con un índice de 2.7: 1. La distribución según la categoría histológica fue la siguiente: 88% papilar, 9% folicular y 3% pobremente diferenciado (medular y anaplásico).

La incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado de 3.6 por 100 000 en 1973 a 8.7 por 100 000 en el 2002. El 5.1 por 100 000 casos se debe solamente al cáncer papilar, aumentando de 2.7 por 100 000 en 1973 a 7.7 por 100 000 en el 2002. A pesar del incremento en la incidencia, la mortalidad por cáncer de tiroides se ha permanecido estable, 0.5 muertes por 100 000 casos. La proporción de muertes por carcinoma papilar no ha cambiado con el tiempo (3).

PATOGENESIS

Oncogenes

Se pueden detectar alteraciones estructurales de los cromosomas en alrededor del 50% de los CPT, afectando con frecuencia al brazo largo del cromosoma 10. El protooncogén *RET* esta localizado en el cromosoma 10q11-2. Codifica un receptor transmembrana de un dominio tirosincinasa. Se han encontrado rearrreglos en este dominio en los genes *RET* y *TRK* en la secuencia amino-terminal de algunos carcinomas papilares en un 3 a 33% sin asociación a radiación y en un 60 a 80% después de radiación. Se han identificado tres tipos principales del *RET/CPT*:

1. *RET/CPT1* formado por un reordenamiento intracromosómico que fusiona el dominio tirosincinasa *RET* con un gen designado como *H4*.
2. *RET/CPT2*; reordenamiento intercromosómico que fusiona el dominio tirosincinasa con un gen localizado en el cromosoma 17 que codifica la subunidad reguladora $R1\alpha$ de la proteincinasa A.
3. *RET/CPT3*; reordenamiento intracromosómico que fusiona el dominio tirosincinasa *RET* a un gen conocido como *ELE1*.

La frecuencia de rearrreglos de *TRK* es mucho mas baja. Mutaciones puntuales activadoras del gen *RAS* se han encontrado con similar frecuencia en adenomas tiroideos y carcinomas foliculares, sugiriendo que la mutación *RAS* representa un evento temprano en la génesis de los tumores tiroideos. Mutaciones activadoras de gen del receptor de TSH y en la subunidad estimuladora de proteína G han sido reportados en algunos carcinomas foliculares. Mutaciones

puntuales inactivadoras del p53 (gen supresor) son raras en pacientes con carcinoma diferenciado, pero común en aquellos con carcinoma anaplásico (8).

Radiación tiroidea.

La radiación externa en cuello durante la infancia aumenta el riesgo de CPT. El periodo de latencia entre la exposición y el diagnóstico es de al menos 5 años. El riesgo se aumenta después de dosis tan pequeñas como 10 cGy. Existe una relación lineal entre la dosis y el riesgo de carcinoma. Dosis mayores de 1500 cGy, el riesgo disminuye, probablemente debido a muerte celular. Existe mayor riesgo en pacientes expuestos a radiación a edades más tempranas.

CLASIFICACION DEL CÁNCER DE TIROIDES

Las neoplasias tiroideas se clasifican en Tumores epiteliales primarios, que incluyen tumores foliculares, los que constituyen mas del 95% de los casos y el resto están formadas fundamentalmente por tumores que muestran una diferenciación de las células C. Los tumores mixtos son infrecuentes. La clasificación completa se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias de tiroides

<p>Tumores epiteliales primarios <i>Tumores de las células foliculares</i> Benignos: adenoma folicular Malignos: Carcinoma Diferenciado Papilar Folicular Poco diferenciado Insular Otros Indiferenciado (anaplásico)</p>	<p><i>Tumores de las células C</i> Carcinoma medular <i>Tumores de las células foliculares y de las células C</i> Carcinoma mixto medular y folicular Tumores primarios no epiteliales <i>Linfomas malignos</i> <i>Sarcomas</i> Otros Tumores secundarios</p>
--	---

Estadificación.

Cáncer Papilar

Etapas I: in situ, en uno o ambos lóbulos.

Etapa II: Pacientes menores de 45 años de edad, cáncer diseminado fuera de tiroides; en pacientes mayores de 45 años de edad, cáncer de tiroides y mide mas de 1 cm.

Etapa III: Pacientes mayores de 45 años y diseminación fuera de tiroides, pero no fuera de cuello.

Etapa IV: Pacientes mayores de 45 años y con diseminación a distancia (pulmón, hueso).

Cáncer Folicular

Etapa I: Localizado únicamente en tiroides, en uno o ambos lóbulos.

Etapa II: Pacientes menores de 45 años de edad y diseminación fuera de tiroides; pacientes mayores de 45 años de edad, tumor localizado únicamente en tiroides y mayor de 1 cm.

Etapa III: Pacientes mayores de 45 años, con diseminación a otros tejidos, dentro del cuello y a ganglios linfáticos.

Etapa IV: pacientes mayores de 45 años y diseminación a distancia.

Cáncer Medular.

Etapa I: Tumor de menos de 1 cm.

Etapa II: Tumor de 1 a 4 cm.

Etapa III: Diseminación a ganglios linfáticos.

Etapa IV: Diseminación a distancia.

Cáncer Anaplásico.

No existe clasificación para este tipo de cáncer.

TABLA. 2 CLASIFICACION TNM (*American Joint Comité on Cancer AJCC*)

ESTADIO	PAPILAR	FOLICULAR	MEDULAR
	< 45 años	≥ 45 años	
I	M0	T1	T1
II	M1	T2 – T3	T2 – T4
III		T4 ó N1	N1
IV		M1	M1

T: tamaño del tumor primario (T1: ≤ 1 cm; T2 1 – 4 cm; T3 >4cm; T4 invasor.

N: ganglios linfáticos (N0: ausente; N1 presente)

M: metástasis a distancia (M0: ausente; M1: presente)

De acuerdo, con esta clasificación, todos los pacientes menores de 45 años con cáncer papilar o folicular son estadio I, a menos que tengas metástasis a distancia, con lo cual pasaran a estadio II. Pacientes > 45 años de edad con cáncer papilar negativo o microadenoma folicular (T1N0M0) son estadio I. Tumores entre 1.1 y 4 cm. son estadio II, y los que tienen invasión extratiroidea en pacientes mayores de 45 años con carcinoma folicular o papilar son estadio III. No existe distinción en cuanto edad para el cáncer medular, la invasión extratiroidea es definida como estadio II. Tanto para el CMT y pacientes mayores de 45 años, el estadio IV denota la presencia de metástasis a distancia. Independientemente de la edad o la extensión del tumor, todos los pacientes con cáncer anaplásico son considerados estadio IV.

Carcinoma papilar de tiroides (CPT)

Es la neoplasia tiroidea mas frecuente y constituye el 50 al 90% del CDT. El microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) se define como un CPT de 1 cm ó menor. La tasa de incidencia del diagnóstico clínico para CPT es de 5 por cada 10 000 tumores.

El CPT muestra un predominio de estructuras papilares mezcladas con folículos neoplásicos con rasgos nucleares característicos, son grandes, se solapan y se pueden fusionar para formar como granos de café, la cromatina es hipodensa (vidrio desmerilado). Existen varios subtipos:

1. *Variante folicular*, cuando las células que recubren los folículos neoplásicos tienen las mismas características nucleares que se observan en el CPT típico y existe un claro predominio de los folículos sobre las papilas
2. *Variante esclerosante difusa*, se caracteriza por una afección difusa de uno o de los 2 lóbulos con afección linfática diseminada, fibrosis marcada e infiltración linfoide.
3. *Variante de células altas*, se caracteriza por papilas bien formadas que están recubiertas por células cuya altura es 2 veces mayor a su anchura.

4. *Variante de células columnares*, presencia de una importante estratificación nuclear.

Carcinoma folicular de tiroides (CFT)

El CFT constituye entre el 5 y 50% de los cánceres diferenciados de tiroides y tiende a ser más frecuente en las zonas con déficit de yodo.

El aspecto microscópico varía desde folículos bien formados hasta un patrón de crecimiento predominantemente sólido. Pueden verse folículos mal diferenciados y patrones atípicos, y pueden coexistir múltiples tipos de arquitectura. El CFT se divide en 2 categorías según el grado de invasión:

1. Mínimamente invasivo o encapsulado; cuyo crecimiento es similar a un adenoma trabecular o sólido, microfolicular o atípico.
2. Ampliamente muy invasivo; con márgenes infiltrativos con invasión vascular extensa, las características estructurales son variables.

Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

El carcinoma anaplásico constituye el 5% de todos los carcinomas de tiroides, generalmente aparece después de los 60 años y es ligeramente más frecuente en mujeres. Es altamente maligno, no encapsulado y se extiende rápidamente, con invasión a tejidos adyacentes, piel, músculo, nervios, vasos sanguíneos, etc. Las metástasis a distancia ocurren al inicio de la enfermedad. Al examen histopatológico, la lesión está compuesta por células atípicas que muestran numerosas mitosis y con diferentes patrones.

La presentación clínica habitual es de una masa de crecimiento rápido, dolorosa, con invasión a estructuras adyacentes, produciendo disfonía, disnea, estridor inspiratorio, disfagia; generalmente tiene una consistencia pétreo, con crecimiento de ganglios linfáticos.

Carcinoma medular de tiroides (CMT)

El carcinoma medular de tiroides (CMT) representa el 5-10% de los tumores tiroideos malignos. Es un tumor neuroendocrino derivado de las células C o

parafoliculares¹, capaces de secretar una serie de sustancias hormonales, como calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA), cuya identificación en el tumor o en sangre periférica puede ser útil para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes. El 70-80% del CMT son formas esporádicas y el 20%, formas familiares que pueden asociarse a otras enfermedades endocrinas (neoplasia endocrina múltiple, MEN). Tanto en formas esporádicas como familiares se han encontrado mutaciones del protooncogén *RET*, que parecen estar implicadas en su patogenia. En el CMT esporádico son mutaciones somáticas, únicamente en las células tiroideas. El CMT suele ser un tumor no encapsulado que infiltra la glándula tiroidea, está formado por células poligonales o triangulares con gránulos azurófilos en su citoplasma y núcleo excéntrico⁸; habitualmente contiene calcitonina y CEA, y en un 80% de los casos sustancia amiloide.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con carcinoma de tiroides usualmente presentan un nódulo tiroideo solitario. El examen citológico por BAAF es apropiado como método diagnóstico inicial. Los tipos papilar, medular y anaplásico pueden ser diagnosticados en base a los resultados de esa biopsia. Para distinguir entre carcinoma o adenoma folicular, se requiere realizar examen histológico, así como para demostrar si existe invasión vascular o capsular.

Dentro de la historia clínica, las características que sugieren malignidad son la edad, menores de 20 años o mayores de 70 años; el sexo masculino; historia de radiación en cuello durante la infancia o adolescencia; historia previa de cáncer tiroideo; disfonía de reciente aparición; historia familiar. Al examen físico, las manifestaciones sugerentes de malignidad serán la consistencia firme, forma irregular, fijación a tejidos subyacentes. Evidencia de linfadenopatía regional sospechosa puede estar presente en cerca un tercio de pacientes con carcinoma medular o papilar pero esta ausente en muchos pacientes con nódulos hiperplásicos o neoplasias foliculares.

Tanto en estudios prospectivos como retrospectivos, los porcentajes de sensibilidad y especificidad para detectar malignidad tiroidea por historia clínica y

examen físico fueron del 60 y 80% respectivamente. Solo el 20% con confirmación tardía de malignidad, no tuvo historia clínica sospechosa de malignidad. El estudio de una tumoración a nivel de cuello debe incluir pruebas de función tiroidea, medición de marcadores tumorales, escrutinio genético, imagen tiroidea y BAAF. Los pacientes con cáncer de tiroides raramente tienen anomalías en la función tiroidea y una anomalía en los niveles de TSH disminuye el riesgo, pero no lo excluye. El cáncer derivado de células foliculares puede producir excesivas cantidades de Tg o liberar grandes cantidades al torrente sanguíneo. Aunque un nivel de Tg sérica de más de 10 veces el límite superior normal es sospechoso de malignidad en ausencia de tirotoxicosis, la medición del nivel basal de Tg no es útil en el estudio inicial de un nódulo tiroideo. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es la mejor técnica diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad superior al 90%. Es relativamente fácil de realizar, tomando de 3 a 6 muestras. Para que sea una buena muestra presenta de 10 a 15 grupos de células bien preservadas. Sin embargo, la citología, puede dar falsos positivos o falsos negativos, los cuales representan menos del 5%. Cerca del 15 al 25% de las BAAF de nódulos tiroideos, se consideran inadecuadas para el diagnóstico.

Los estudios de imagen incluyen el ultrasonido tiroideo, el cual se ha convertido en el estudio de primera línea para la evaluación de la glándula tiroidea, tiene una alta sensibilidad para la detección de nódulos pequeños, calcificaciones, etc. Se ha estimado que el diagnóstico ultrasonográfico de malignidad tiene una sensibilidad que oscila entre el 63 y 87%, así como una especificidad del 61 al 95%, con una eficacia del 80 al 94%, sin embargo, no sustituye la verificación patológica del diagnóstico. Las características ultrasonográficas asociadas a malignidad incluyen patrón hipoecoico, halo periférico incompleto, márgenes irregulares, microcalcificaciones internas, y la presencia de vascularidad central. El carcinoma papilar, sonográficamente, se presenta como un nódulo hipoecoico (77 – 90%), generalmente sólido (70%), pero puede tener un compuesto quístico en el 20 al 30% de los pacientes. La presencia de pequeñas y múltiples calcificaciones concéntricas, pequeñas, locales, sin sombra acústica posterior, las cuales se denominan *cuerpos de psammoma*, son sugerentes de carcinoma

papilar y pueden presentarse hasta en el 90% de los pacientes. En casos avanzados, existe invasión a estructuras adyacentes.

Otro estudio de imagen útil es la gamagrafía con I131, I123 y Tc99. muchos carcinomas son ineficientes para captar y organificar el yodo y aparecen en el estudio como áreas de captación disminuida, también, llamados en el pasado, nódulos fríos. Desafortunadamente, lesiones benignas no captan adecuadamente, de hecho, el 80% de los nódulos tiroideos estudiados como posible cáncer pueden ser gamagraficamente hipocaptantes; pero no todos los nódulos con una captación normal o incrementada son benignas, la única situación en que un gamagrama puede excluir un carcinoma con certeza razonable es en el caso de adenoma toxico, estas lesiones son invariablemente benignas.

El talio 201 es usado de forma conjunta con el I131; la ausencia de captación de talio en un nódulo que tiene una captación disminuida de radioyodo o tecnecio pueden tener un valor predictivo negativo (excluye malignidad) en un 97%. Una captación positiva con talio, bajo las mismas circunstancias, puede tener un valor predictivo positivo hasta del 90%.

La experiencia con tomografía y resonancia magnética para el diagnóstico de carcinoma tiroideo es limitada y no se puede estimar su utilidad.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES

El pronostico del cáncer diferenciado de tiroides es excelente, siempre y cuando reciba tratamiento oportuno y adecuado. Existen ciertos factores que sugieren mayor agresividad e incluyen, presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico, edad mayor de 45 años, sexo masculino, así como variantes de peor pronostico en el carcinoma papilar como el tipo de células altas, el tipo columnar.

Las alternativas terapéuticas se centran en la magnitud de los factores de riesgo, la presencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico no se relaciona con menor supervivencia, pero si con un índice de recidiva local mas alto. La correlación entre la mayor frecuencia de lesión ganglionar en pacientes

jóvenes y la menor afección ganglionar observada en personas de mayor edad, sugiere cierta diferencia biológica entre esos grupos.

La tiroidectomía es el procedimiento quirúrgico inicial para la mayoría de los pacientes con CDT. Este tratamiento está respaldado por los siguientes puntos: el CPT se observa en ambos lóbulos en un 60 a 85% de los pacientes; el 5 al 10% de la recurrencia del CPT después de la cirugía, ocurre en el lóbulo contralateral; un estudio demostró que la recurrencia a 20 años después de una lobectomía fue 22% en comparación con el 8% en quienes se realizó tiroidectomía total. En contraste, los argumentos que apoyan la tiroidectomía subtotal, incluyen la ausencia de una mayor supervivencia con la cirugía extensiva, el bajo riesgo de hipoparatiroidismo y de lesión del nervio laríngeo después de la cirugía unilateral. En un estudio demostró la tasa de recurrencia después de 20 años de seguimiento fue 4% vs. 1% de pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal y tiroidectomía total respectivamente.

Las guías establecen que la tiroidectomía total es apropiada para el CPT de al menos 1 cm. de diámetro, especialmente si el tumor se extiende más allá de la tiroides o presenta metástasis. Esta cirugía deberá realizarse incluso en pacientes con exposición a radiación por que se ha visto un aumento en la frecuencia de multicentricidad. En pacientes con carcinoma menor 1 cm. de diámetro que está confinado a un solo lóbulo, la tiroidectomía subtotal puede ser suficiente. En el CFT, las guías recomiendan la tiroidectomía total.

Aunque las metástasis ganglionares se observan en más del 80% de los pacientes con CPT, solamente cerca del 35% tienen ganglios cervicales o mediastinales que pueden ser detectados en la cirugía inicial. Un meta análisis mostraron que no existe relación entre la presencia de ganglios linfáticos y la supervivencia. Aunque varios estudios refieren que existe mayor riesgo de recurrencia del tumor, demostrando que 51% de pacientes quienes fueron sometidos a tiroidectomía total solamente, desarrollaron recurrencia local, comparado con el 18% a quienes se les realizó disección ganglionar.

Después de la cirugía inicial, la terapia adyuvante puede prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida al eliminar tejido residual microscópico o enfermedad

metastásica. El I131 es el tratamiento adyuvante debido a la específica captación del yodo por las células foliculares. Existen 3 razones por las cuales deberá realizarse terapia de ablación con I131 después de la tiroidectomía: (1) destruye cualquier foco microscópico de tejido residual; (2) aumenta la especificidad del rastreo subsecuente con I131 para la detección de enfermedad recurrente o metastásica al eliminar la captación por tejido normal residual; (3) mejora el valor en la medición de Tg como marcador tumoral solamente por células tiroideas malignas. Estudios retrospectivos sugieren que la terapia de ablación reduce la mortalidad a largo plazo en pacientes con tumores primarios que tienen al menos 1 cm. de diámetro, multicéntricos o con invasión a tejidos blandos. En pacientes con enfermedad residual, incluyendo metástasis extracervical, después de la cirugía, se recomienda la terapia con radioyodo.

Se realizara la administración de I131 4 a 5 semanas después de la tiroidectomía hasta obtener niveles séricos de TSH de 25 a 30 mU/l; se debe recomendar al paciente que por lo menos 2 semanas previas no ingieran alimentos ricos en yodo. Las indicaciones para la administración I131 incluyen: metástasis a distancia, resección incompleta del tumor, pacientes con riesgo elevado de mortalidad asociado al carcinoma tiroideo, así como alto riesgo de recidiva debido a edad (<16 años o >45 años), subtipo histológico (células columnares, ampliamente invasivo o pobremente diferenciado, presencia de células de Hürtle en el tipo folicular), gran extensión del tumor, concentraciones 3 veces el valor normal de Tg después de la cirugía.

La ablación total requiere dosis de 100 a 200 mci de I131 para desaparecer todo tejido remanente.

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Los objetivos del seguimiento después del tratamiento inicial son mantener un adecuado tratamiento con tiroxina y detectar carcinoma tiroideo persistente o recurrente. Las recurrencias son usualmente detectadas durante los primeros años de seguimiento, sin embargo, pueden encontrarse tiempo después, por lo que el seguimiento es necesario durante toda la vida del paciente.

El crecimiento tiroideo es controlado por TSH, una inhibición adecuada con levotiroxina mejora la tasa de recurrencia y la sobrevida. La dosis efectiva es de 2.2 – 2.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, para lograr mantener una TSH $<0.1 \mu\text{U}/\text{ml}$.

El USG deberá realizarse en pacientes con alto riesgo de recurrencia y en cualquier paciente con sospecha clínica de recidiva. La radiografía de tórax no se realiza de forma rutinaria cuando los niveles de Tg son indetectables, la razón es que virtualmente todos los pacientes con radiografía anormal tienen niveles detectables de Tg.

La tiroglobulina sérica (Tg) es producida únicamente por las células tiroideas, por lo que deberá ser indetectable en pacientes con ablación total, por lo que la presencia de Tg significa que el paciente tiene enfermedad persistente o recurrente. Sin embargo, los niveles de Tg pueden ser alterados por la presencia de anticuerpos anti-Tg, los cuales se encuentran en cerca del 15% de los pacientes con carcinoma de tiroides. Estos anticuerpos deberán ser medidos siempre junto con Tg. Si se detecta Tg durante el tratamiento con tiroxina, esta podrá aumentar más al suspender la terapia hormonal, por lo que esto deberá interpretarse como presencia de tejido residual.

Los resultados del rastreo corporal con ^{131}I dependerán de la habilidad del tejido neoplásico de captar yodo en presencia de niveles de Tg elevados. Se administraran 2 a 5 mci ^{131}I para el rastreo, altas dosis pueden reducir la subsecuente captación terapéutica. En casos en donde no se logre una adecuada captación del radiotrazador, a pesar de niveles elevados de tiroglobulina, se puede iniciar tratamiento con rosiglitazona⁽¹¹⁾, la cual puede mejorar la captación de ^{131}I .

La tasa de recurrencia es baja en el carcinoma diferenciado de tiroides, así como su mortalidad, sin embargo, deberá mantenerse vigilancia y seguimiento para reducir el riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.- ¿Es adecuada la respuesta a la terapéutica empleada en pacientes con cáncer papilar de tiroides en los pacientes del hospital general de México?

2.- ¿Que porcentaje presenta recidiva?

3.- ¿Cual es la relación entre los marcadores de seguimiento (tiroglobulina, gammagrama con yodo, y la presencia de recidiva?

JUSTIFICACION

Dentro de las neoplasias endocrinológicas, el cáncer papilar de tiroides es la más frecuente, el sexo femenino es el más afectado y la prevalencia es de menos del 1% de todas las neoplasias malignas. El cáncer de tiroides es un tumor con una tasa de curación definitiva elevada, así como una sobrevida a largo plazo mayor al 90%. Sin embargo no existen estudios epidemiológicos en nuestro país de la prevalencia de esta patología ni del comportamiento del mismo ante la terapéutica empleada.

Aunque el pronóstico del CPT es generalmente bueno, más del 10% de los pacientes mueren y una gran proporción puede tener recurrencia. La sobrevida depende de una detección oportuna y de un tratamiento adecuado.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la experiencia en cáncer de tiroides, así como su evolución, en el servicio de endocrinología del hospital general de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar la prevalencia de recidivas a largo plazo (10 años) de pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides en el servicio de endocrinología del Hospital General del México
- b) Conocer las dosis de I131 utilizadas para el tratamiento de cáncer papilar de tiroides.
- c) Relacionar los niveles de tiroglobulina sérica con el reporte de rastreo corporal gammagráfico con I131

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio retrospectivo, transversal, revisándose expedientes archivados en clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital General de México.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a. Expedientes del universo de estudio.
- b. Que tengan establecido el diagnóstico de cáncer papilar de tiroides
- c. Expedientes con suficientes datos para corroborar los solicitados.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a. Pacientes sin diagnóstico histopatológico de cáncer papilar de tiroides
- b. Expedientes sin suficientes datos para concluir etapa y estadio de la enfermedad.

RESULTADOS

Se revisaron 60 expedientes de pacientes de la clínica de tiroides, y al igual que lo reportado en la literatura, se presentó mas frecuentemente en mujeres que en hombres (85 y 15% respectivamente) (grafica 1 y tabla 3) con una edad media 45.5 años (grafica 2); el diagnóstico citológico en todos los casos fue de cáncer papilar de tiroides, siendo en el 15% de los casos la variedad folicular, en 2 pacientes (3.3%) se confirmo diagnóstico de carcinoma indiferenciado (grafica 3), no se reportó variedad histológica en el 81.7% de los casos.

Tabla 3. Pacientes por grupo de edad y sexo.

Grupos de Edad	Mujeres	Hombres
< 20 años	6	0
21 a 40 años	15	2
41 a 60 años	20	4
> 61 años	10	3

Posterior a tiroidectomía y previo a realizar el rastreo inicial, solamente a 44 pacientes se les midió tiroglobulina, de estos pacientes, el 33.3% (n= 20) tenían niveles de tiroglobulina <2 ng/dl, independientemente de los niveles de TSH (Gráfica 4). De los pacientes con niveles de TSH > 30 mUI/ml, solamente el 8.3% (n =12) presentaban tiroglobulina menor 2 ng/dl (grafica 5).

De los pacientes estudiados, solamente a 57 de ellos se les realizó rastreo corporal con I 131, el 61.7% mostró tejido residual y en el 26.7% se reportó rastreo negativo (grafica 7), solo el 25% de los pacientes sometidos a gammagrama tuvieron niveles de TSH mayor a 30 mUI/ml. (grafica 8). Independientemente del resultado en el rastreo, todos los pacientes recibieron dosis terapéutica de yodo 131, en rango de 100 a 200 mci.

En 18 pacientes se observó una correlación entre los niveles de tiroglobulina mayor a 2 ng/dl y el resultado de rastreo inicial corporal con I 131 positivo para tejido residual, el resto tenían tiroglobulina menor de 2 ng/dl con rastreo corporal positivo para tejido tiroideo residual (grafica 9). A ninguno de los

pacientes se les realizo anticuerpos anti-tiroglobulina al momento de realizar la determinación de tiroglobulina.

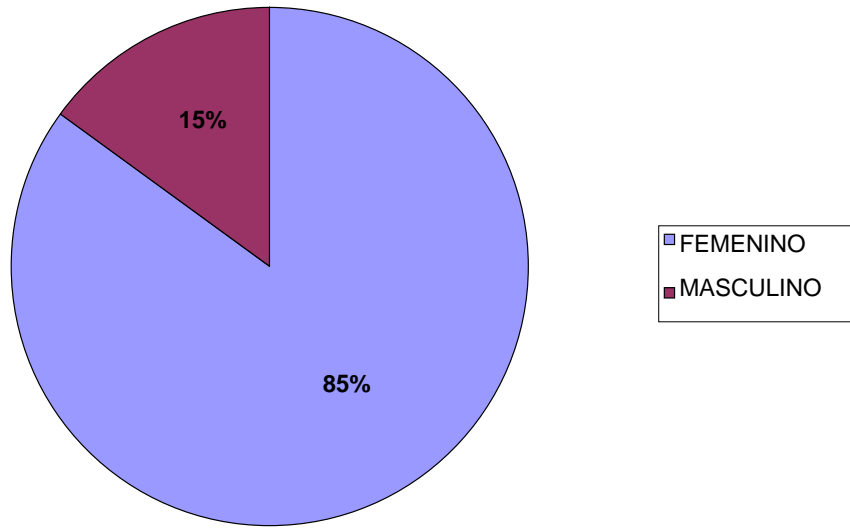
El seguimiento de estos pacientes, se realizo en periodos variables, que oscilaban entre 1 hasta 10 años, al 30% de los pacientes se registro seguimiento con rastreo corporal con I131 en el intervalo de 3 a 5 años, sin embargo a una mayor proporción, se realizo rastreo de seguimiento pasados los 5 años del diagnóstico (60%) (Tabla 4). El 16.7% de los pacientes sometidos a rastreo con I131 presentaban una preparación adecuada con niveles superiores a 30 mUI/ml (grafica 11). A todos los pacientes se les realizo rastreo corporal, el cual se reporto positivo para tejido residual en el 13.3% de los pacientes (grafica 10); de estos pacientes el 50% presentaban niveles elevados de tiroglobulina, y solamente 25% de los pacientes presentaban niveles de tiroglobulina menores de 2 ng/dl no se determinó el nivel de anticuerpos antitiroglobulina en estos pacientes. (Grafica 13).

TABLA 4. Tiempo en que se realizo seguimiento del cáncer tiroideo

AÑOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
< 3 años	4	6.7%
3 – 5 años	18	30%
> 5 años	38	63.3%

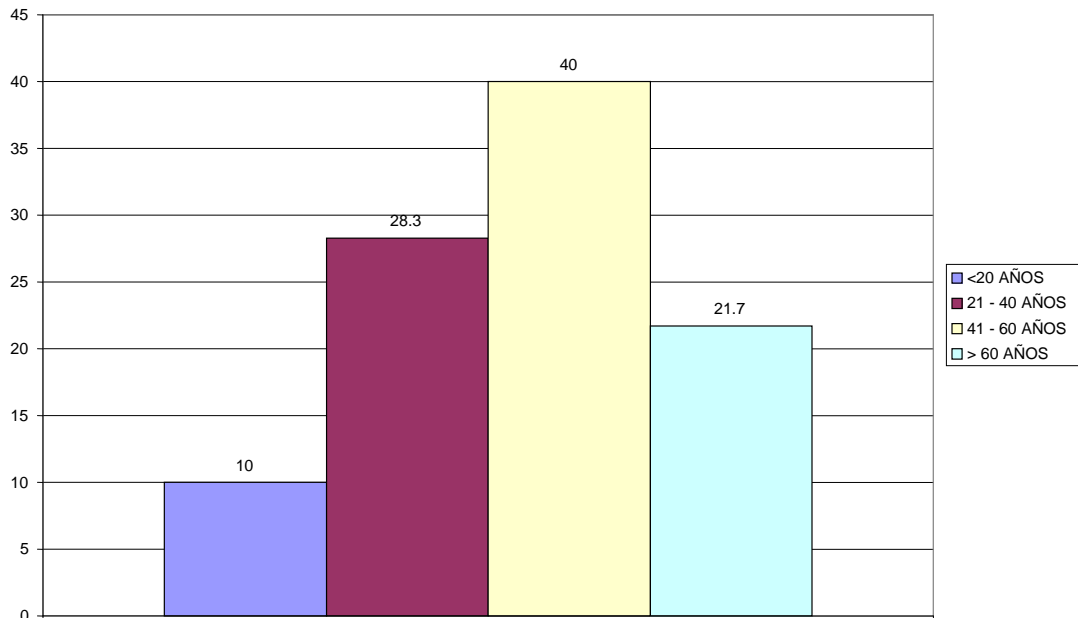
La prevalencia de metástasis fue del 16.6%, y la localización únicamente a nivel pulmonar fue de 8.3%; otros sitios de metástasis fueron ganglios linfáticos (6%) y amígdalas (6%), (grafica 14). De los pacientes con presencia de metástasis, el 62.5% presentaban un rastreo corporal negativo (grafica 15).

GRAFICA No. 1
DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES
CON CANCER PAPILAR DE TIROIDES



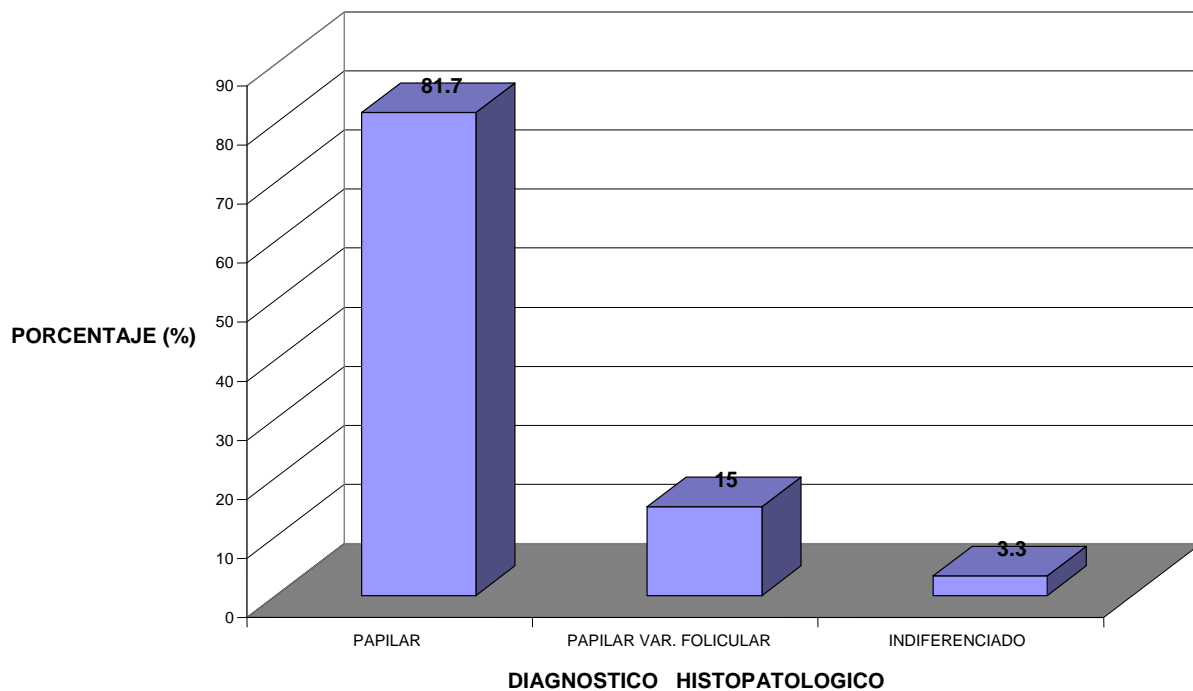
PORCENTAJE

GRAFICA No. 2
DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD PACIENTES CON DIAGNOSTICO
DE CANCER PAPILAR DE TIROIDES

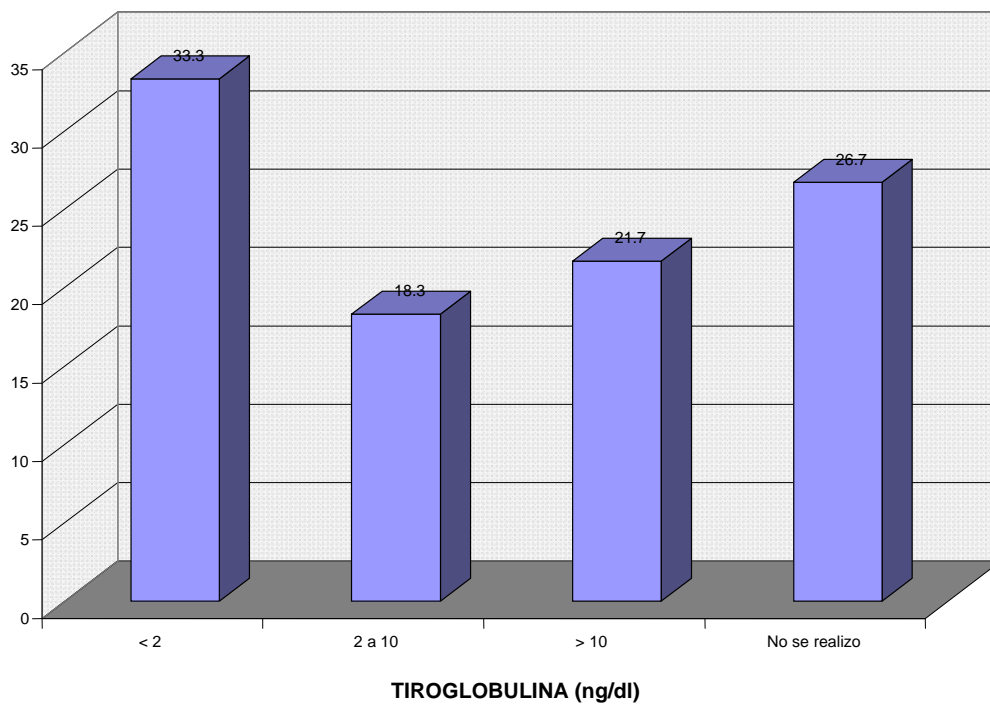


EDAD (años)

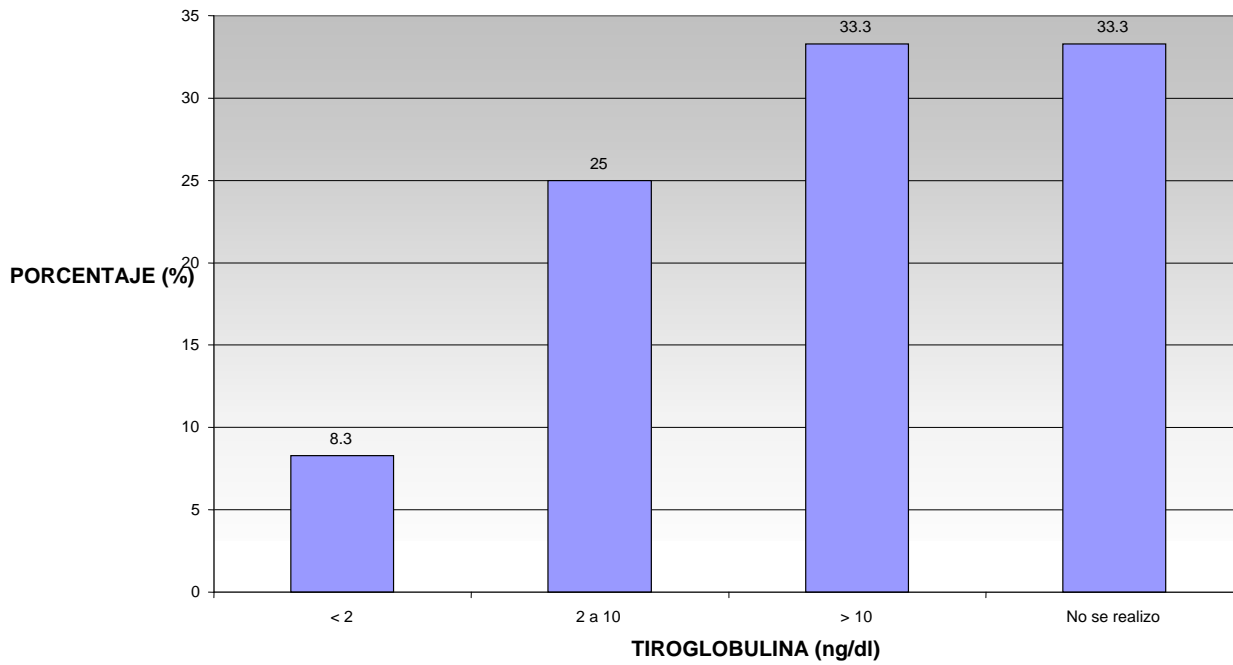
GRAFICA No. 3
VARIANTE HISTOLOGICA DEL CANCER TIROIDEO



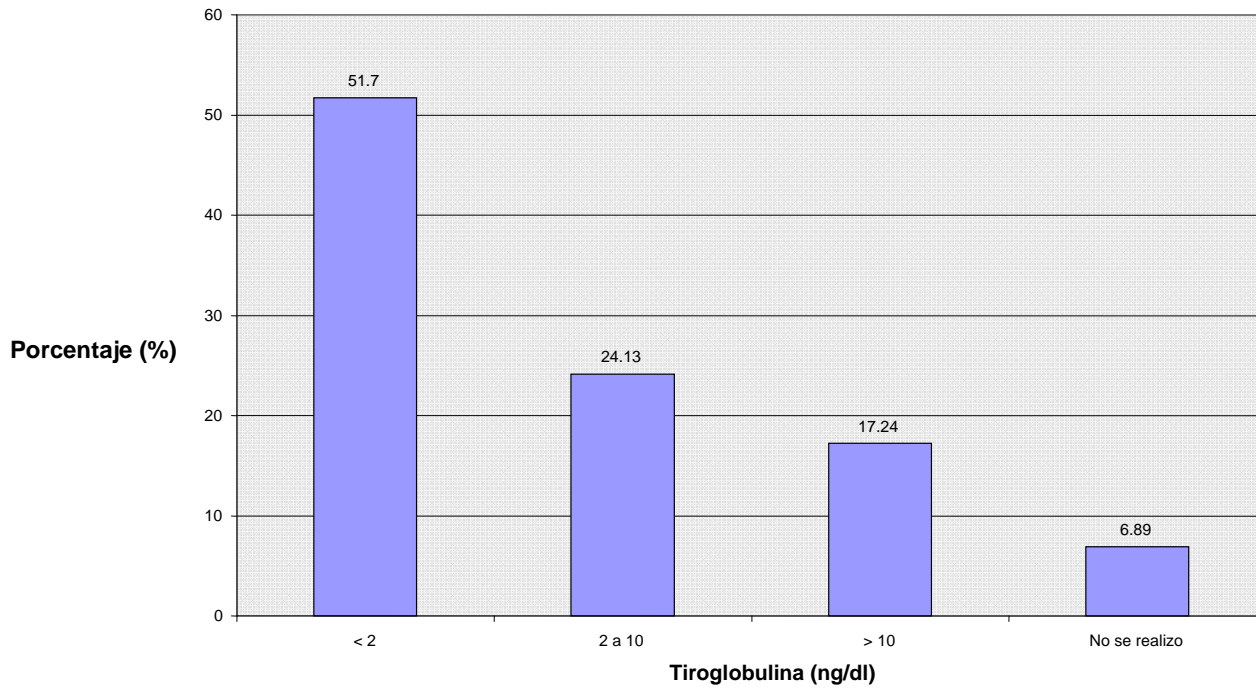
GRAFICA NO. 4
NIVEL TIROGLOBULINA (Tg) AL REALIZAR RASTREO INICIAL CON I 131



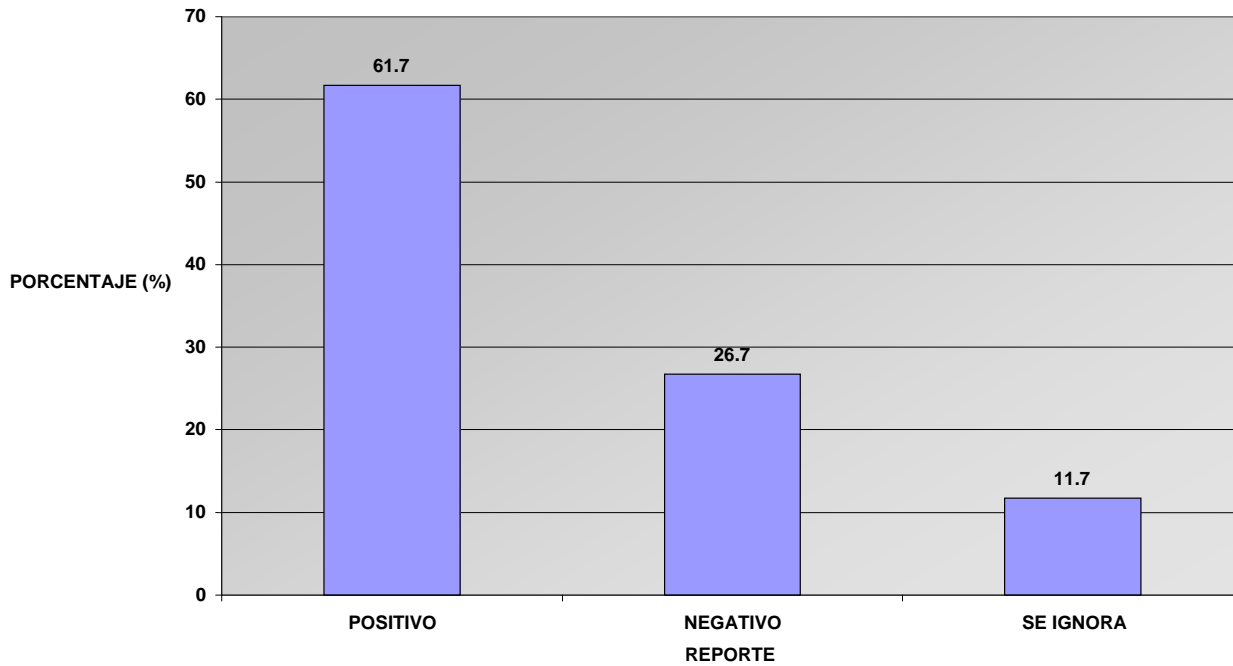
GRAFICA No. 5
NIVELES TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON TSH > 30 mUI/L
PREVIO A RASTREO INICIAL CON I 131



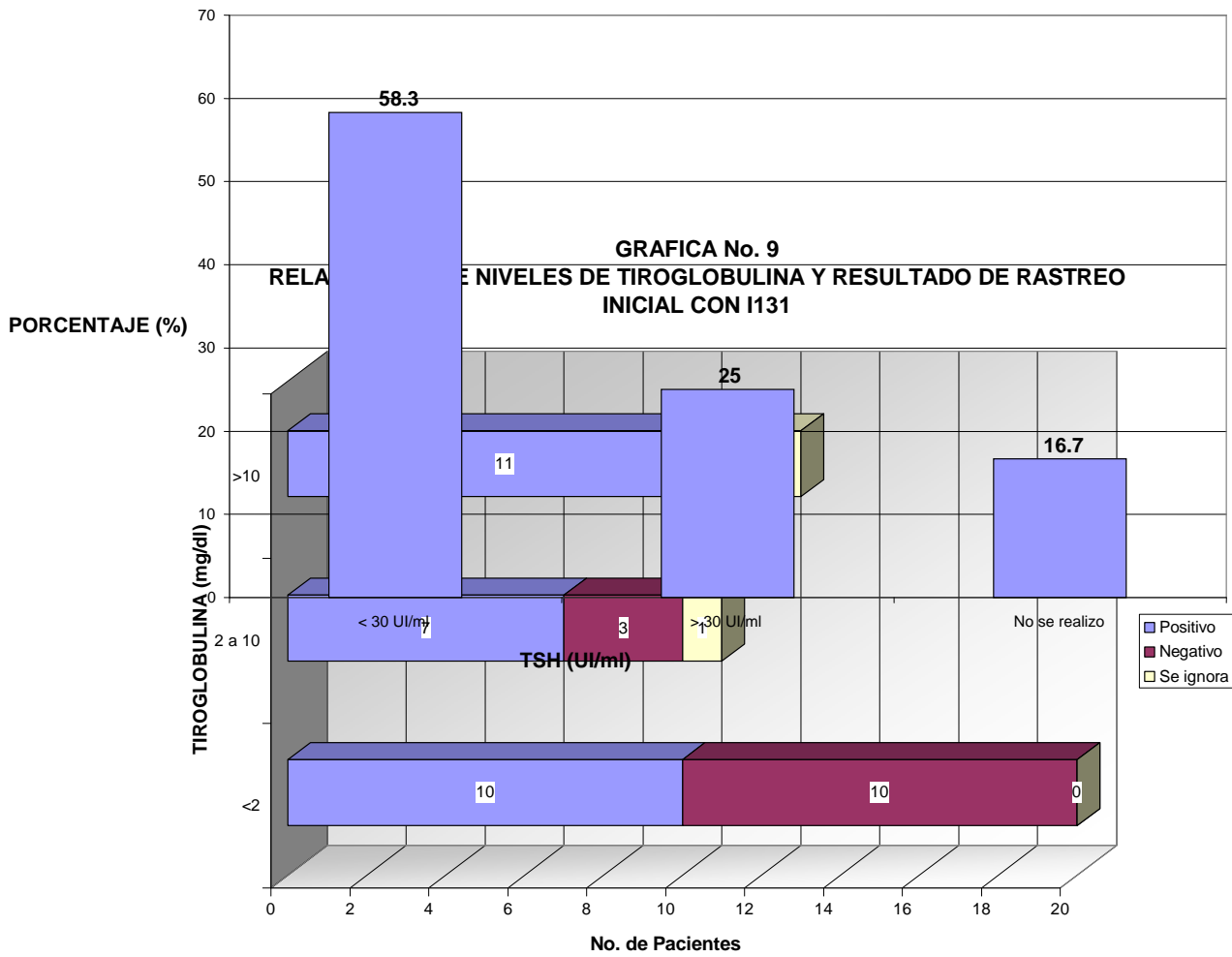
GRAFICA No. 6
NIVELES DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON TSH < 30 mUI/l
PREVIO A RASTREO CORPORAL INICIAL CON I131



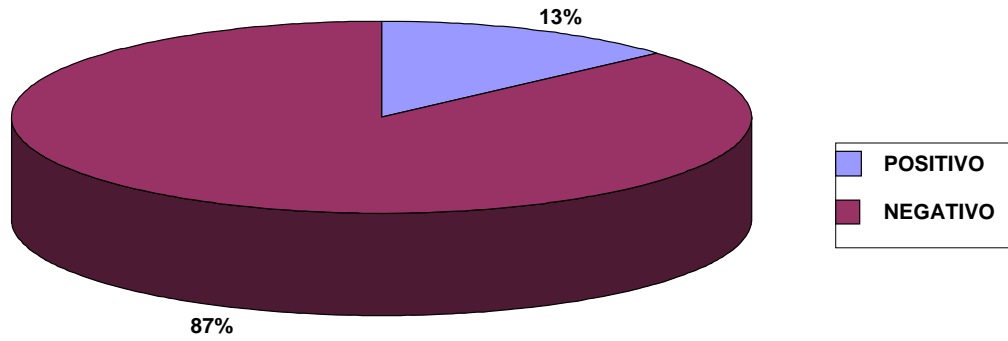
GRAFICA No. 7
RESULTADO DEL RASTREO INICIAL CON I 131



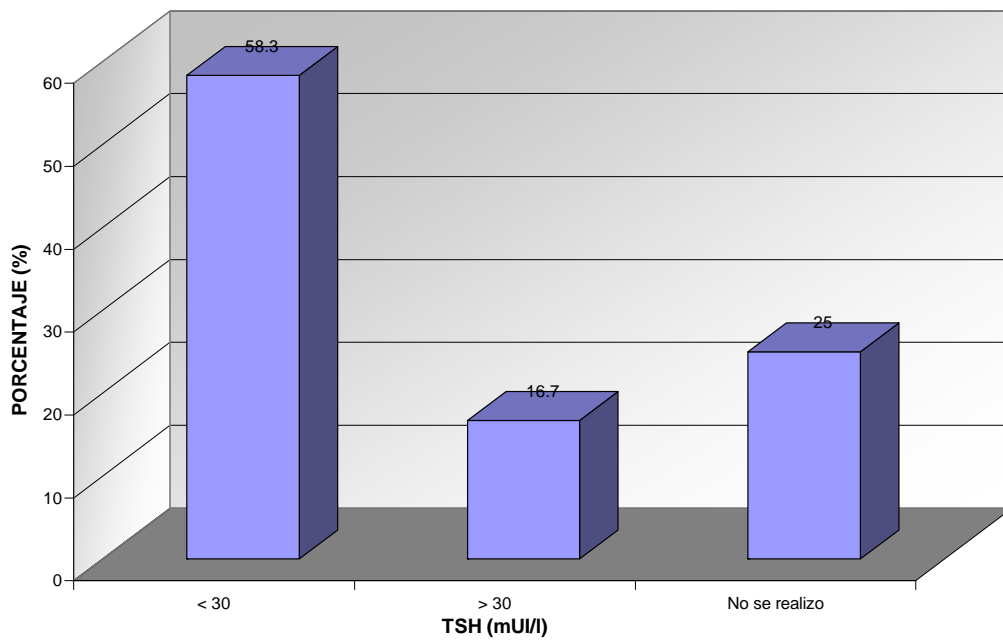
GRAFICA No. 8
NIVELES DE TIROTROPINA (TSH) PREVIO A RASTREO INICIAL



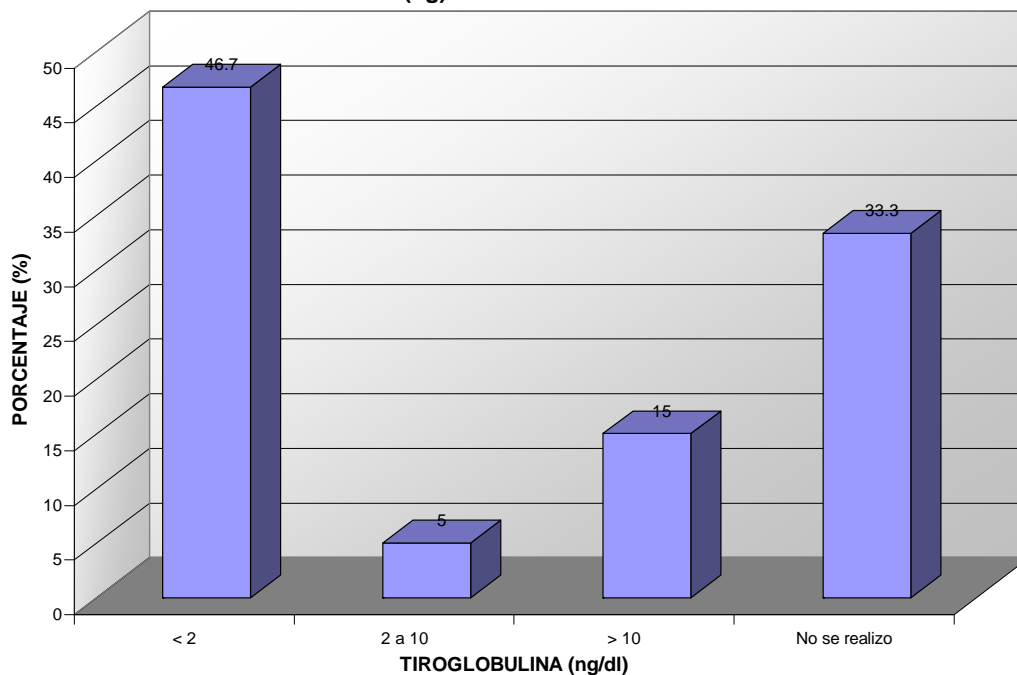
GRAFICA NO. 10
RESULTADO DE ULTIMO RASTREO CON I 131



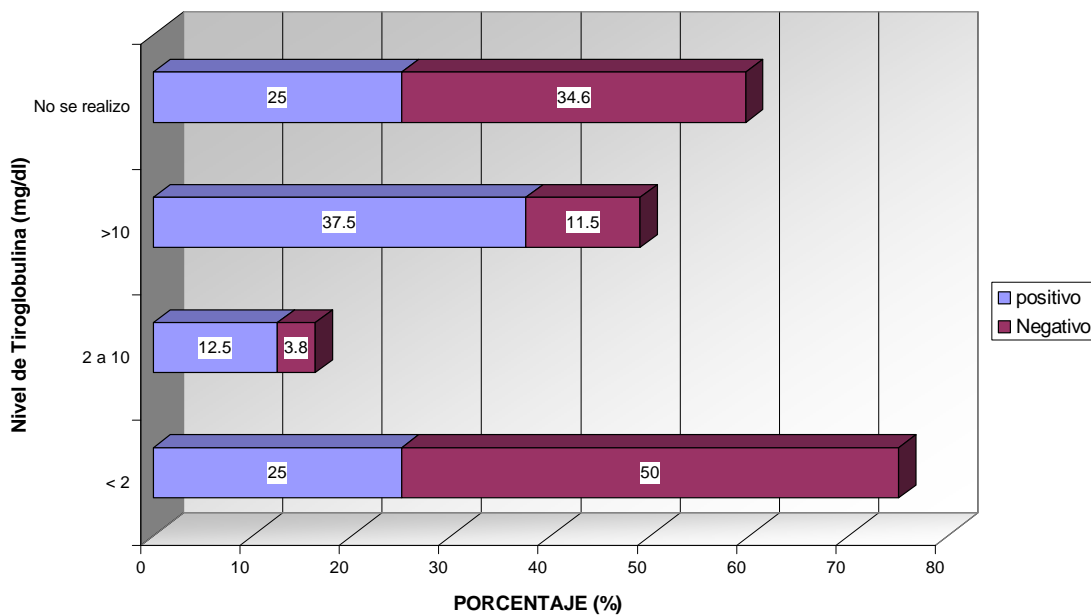
GRAFICA No. 11
NIVEL DE TIROTROPINA AL REALIZAR ULTIMO RASTREO CON I 131



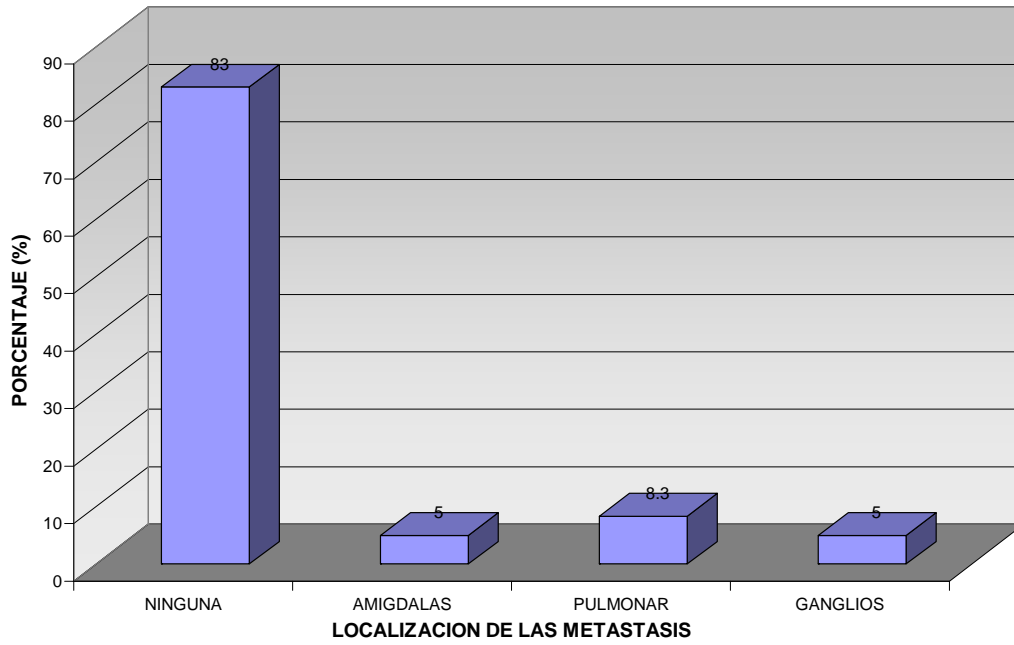
GRAFICA No. 12
NIVEL DE TIROGLOBULINA (Tg) AL REALIZAR ULTIMO RASTREO CON I 131



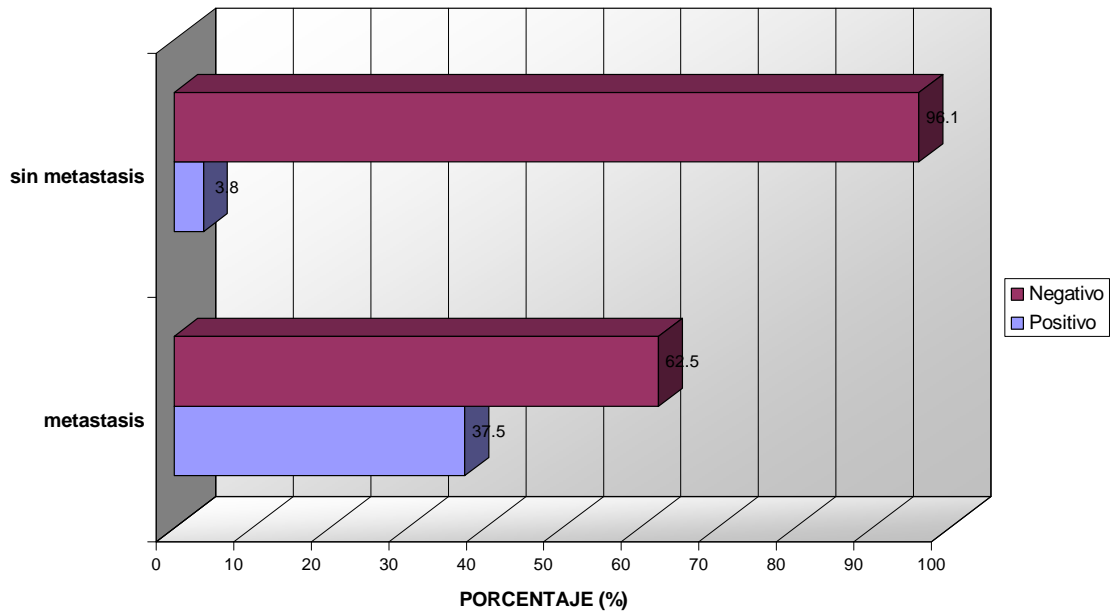
GRAFICA No. 13
NIVEL DE TIROGLOBULINA EN RELACION AL RESULTADO DE ULTIMO RASTREO CON I 131



**GRAFICA NO. 14
PRESENCIA DE METASTASIS SEGÚN LOCALIZACION**



**GRAFICA No. 15
RELACION ENTRE LA PRESENCIA DE METASTASIS Y RESULTADO DE RASTREO CON I131**



CONCLUSIONES

El cáncer diferenciado de tiroides es la principal neoplasia reportada en endocrinología, con una morbilidad y mortalidad baja, sin embargo requiere tratamiento oportuno, así como un seguimiento adecuado para disminuir la mortalidad. El carcinoma papilar de tiroides se presenta más frecuentemente en las mujeres, en un rango de edad que oscila entre 41 y 60 años; posterior al diagnóstico y tratamiento quirúrgico inicial, se requiere de un nivel de TSH mayor de 30 mUI/ml para permitir una adecuada captación de I131 en el gammagrama que nos permita observar la presencia de tejido residual, así como nos de cifras confiables de tiroglobulina, ya que se ha demostrado que niveles de tirotropina por debajo de 30 mUI/ml pueden dar niveles de tiroglobulina falsamente bajas, que podría traducirse como ausencia de tejido tiroideo. A pesar de que la mayoría de los pacientes en este estudio, no presentaban niveles adecuados de TSH, se encontró que un gran porcentaje presentaban rastreo inicial con I131, positivo para tejido residual, independientemente de los niveles de tiroglobulina reportados. Solamente en una pequeña porción de lo pacientes con niveles de tiroglobulina <2 ng/dl y TSH > 30 mUI/ml presentaban rastreos positivos, en estos pacientes habría sido conveniente medición de anticuerpos anti-tg, ya que la presencia de estos, puede dar falsos negativos con respecto a los niveles de tg, a ninguno de los pacientes se les realizo.

El seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides debe realizarse inicialmente a los 6 meses y posteriormente de forma anual, con medición de tiroglobulina, anticuerpos anti-tg, gammagrama con I131, siempre con niveles de TSH superiores a 30 mUI/ml para lograr una adecuada captación, esto se logra, suspendiendo el tratamiento con levotiroxina o utilizando TSH recombinante. El seguimiento en nuestros pacientes se realizo de forma irregular, oscilando entre 6 meses y hasta 10 años para la realización del rastreo. Al momento de realizar el rastreo, la mayor parte de los pacientes presentaba niveles elevados de tiroglobulina, a pesar de presentar niveles inadecuados de TSH en ese momento. Una pequeña parte de los pacientes sometidos a rastreo, fueron positivos a tejido residual, sin embargo, ante el antecedente de TSH inadecuada,

no podríamos estar completamente seguros de que no presentaban recidiva, mas aun, esta reportado pacientes con tiroglobulina elevada y rastreos negativos, secundario tal vez a cambios en la diferenciación del tejido tiroideo, lo que impide una adecuada captación del radiotrazador, en el caso de estos pacientes, deberá realizarse tomografía por emisión de positrones (TEP), en busca de recidivas. Debido a su costo, en ninguno de nuestros pacientes se realizo dicho estudio.

La presencia de metástasis se encontró en un porcentaje mas elevado que el registrado en la bibliografía, los sitios más frecuentemente reportados son a ganglios linfáticos regionales y pulmones, estas dos localizaciones fueron también las mas frecuentes reportadas en nuestro estudio.

El comportamiento de los 2 casos de cáncer anaplásico, a diferencia de lo que se reporta en la literatura, no fue el esperado, ya que no se reportaron metástasis en ninguno de ellos.

En conclusión, se requiere para mejorar la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, un diagnóstico oportuno basándose en los datos clínicos presentes, estudios de imagen como ultrasonido de alta resolución, valoración de la función tiroidea y el estudio citológico, así como un tratamiento adecuado que incluya la resección quirúrgica, dosis terapéutica con I131 y terapia con levotiroxina a dosis que permitan supresión adecuada de TSH, sin embargo sin un seguimiento estandarizado, con medición de tiroglobulina, anticuerpos anti-tg y realización de rastreo corporal con gammagrama con I131, bajo estímulo de TSH, no podrá lograr disminuir la presencia de recidivas y/o metástasis y por lo tanto reducir la mortalidad por carcinoma diferenciado de tiroides.

Se sugiere la realización de protocolos que aseguren el seguimiento adecuado de estos pacientes a largo plazo, basándose en las múltiples guías publicadas para el tratamiento y seguimiento del cáncer de tiroides.

BIBLIOGRAFIA

1. Thyroid Carcinoma Guidelines, *Endocr Pract.* 2001;7(No. 3); pp 203 – 220
2. Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma; *NCCN*; 2007.
3. Cooper et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; *Thyroid*; Vol 16, No 2, 2006.
4. Pacini F et al; European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium; *Eur J Endocrinol* (2006) 154:787–803
5. NIX P et al; Thyroid cancer review 2: management of differentiated thyroid cancers; *J Clin Pract, December 2005*; 59, 12:1459–1463
6. Pacini F; Follow-up of differentiated thyroid cancer; *Eur J Nucl Med* (2002) 29 (Suppl. 2):S492–S496
7. Hung-Hin Lang B et al; Staging for Papillary Thyroid Carcinoma; *Annals of Surgery* • March 2007; Vol. 245, No 3.
8. Santoro M et al; RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture; *Eur J Endocrinol* (2006) 155: 645–653
9. Senchenkov A, Staren E.D; Ultrasound in head and neck surgery; *Surg Clin N Am*; (2004) 84: 973 – 1000
10. Souza Do Rosario PW, et al; Post I-131 Therapy Scanning in Patients With Thyroid carcinoma Metastases; *Clin Nucl Med* (2004)29: 795–798.
11. Elias A.N; Enhanced Radioiodine Uptake in a Patient With Poorly Differentiated Papillary Thyroid Cancer After Treatment With Rosiglitazone; *Clin Nucl Med* (2006);31: 517–519
12. Chao Ma MD, Jiawei Xie BA; Is Empiric 131I Therapy Justified for Patients with Positive Thyroglobulin and Negative 131I Whole Body Scanning Results; *Clin Nucl Med* (2005); 46: 1164 – 1170