

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

**VALIDACION DE FACTORES PRONÓSTICOS
ASOCIADOS A RECURRENCIA, PERSISTENCIA Y
CURACIÓN DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES EN
UNA COHORTE
DE 197 PACIENTES ATENDIDOS EN EL INCMNSZ
EN UN PERIODO DE 10 AÑOS**

PARA OBTENER EL GRADO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

Presenta:

Dra. Xeily Zárate Díaz

Tutores

Dr. David Velázquez Fernández

Dr. Miguel Francisco Herrera Hernández



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.

INDICE	PÁGINA
1. ANTECEDENTES	3
a. INTRODUCCIÓN	
b. DIAGNÓSTICO	
c. CLASIFICACIONES PRONÓSTICAS	
d. TRATAMIENTO	
2. JUSTIFICACIÓN	12
3. OBJETIVOS	13
a. GENERAL	
b. ESPECÍFICOS	
4. PACIENTES Y MÉTODOS	15
a. CRITERIOS DE SELECCIÓN	
i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
ii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
iii. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	
b. RECOLECCIÓN DE DATOS	
c. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
d. DEFINICIONES OPERACIONALES	
5. RESULTADOS	17
a. DESCRIPTIVO	
b. RECURRENCIA	26
c. PERSISTENCIA	28
d. CURACIÓN	29
6. DISCUSIÓN	31
7. CONCLUSIONES	33
8. BIBLIOGRAFÍA	34

ANTECEDENTES

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia más común de origen endocrino, con una incidencia mayor entre la tercera y cuarta década de la vida (Davies and Welch 2006). En las últimas dos décadas, la incidencia del CPT se ha visto incrementada en todo el mundo, debido en gran parte al progreso en los métodos diagnósticos como son el ultrasonido (USG) y la biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD) lo cual ha incrementado la detección de CPT de menor diámetro. Por otro lado, se ha informado una mejoría en la supervivencia a 5 años, por ejemplo, la supervivencia en 1983 a 1985 era de 93% mientras que en 1995 a 2001 fue de 97%, probablemente también debido al avance en la detección oportuna del CPT (1).

Los pacientes con CPT generalmente presentan una evolución benigna, estimándose que menos de 20% desarrollarán recurrencia local o a distancia y sólo 1% fallecerá por complicaciones asociadas al tumor (2). Sin embargo, existen algunos grupos de mayor vulnerabilidad, los cuales, presentan mayor tasa de recurrencia y mayor mortalidad asociada a la misma, esto asociado a la presencia de factores que condicionan variantes más agresivas.

2. DIAGNÓSTICO

El CPT se presenta comúnmente como un nódulo tiroideo. Dependiendo del tiempo de evolución puede ocasionar síntomas compresivos o de invasión a estructuras vecinas como es el nervio laríngeo recurrente, o bien, como hallazgo incidental sin otros datos clínicos: Su prevalencia oscila entre 3 y 7%. Una vez identificada la presencia de un nódulo tiroideo, existen antecedentes que pueden relacionarse con una mayor incidencia de malignidad como son: historia de radiación en cuello o historia familiar de cáncer diferenciado de tiroides, la presencia de síndromes familiares asociados a esta neoplasia, género masculino, adenopatía, datos de parálisis de cuerdas vocales así como el crecimiento del nódulo (3). Dentro de los estudios que pueden emplearse para ayudar al diagnóstico están los siguientes:

2.1 *Rastreo con radiosótomo ¹³¹I*. Permite evaluar la funcionalidad del nódulo, por lo que se pueden clasificar como hiperfuncionantes (“calientes”) o hipofuncionantes (“frios”). Estos últimos conforman del 80 al 90% de los nódulos tiroideos, cuyo riesgo de malignidad va de 5 a 15%. En nódulos menores de 1 cm la frecuencia de malignidad es menor.

2.2 *Ultrasonido*. El USG de glándula tiroides aporta información adicional para evaluar la presencia de malignidad en el nódulo. Dentro de los hallazgos importantes están: 1) la presencia de microcalcificaciones (sensibilidad 29-59%, especificidad 85-95% y valor predictivo positivo [VPP] 1-68%); 2) márgenes irregulares (sensibilidad 55-77%, especificidad 83-85% y VPP 9.3-60) y; 3) vascularidad intranodular (sensibilidad 74%, especificidad 81% y VPP 24-41%). Cuando alguno de estos datos ultrasonográficos se asocia con el interior hipoecoico del nódulo, la frecuencia de malignidad es hasta de 93%. En lesiones con componente tanto quístico como sólido resulta más difícil evaluar la presencia de CPT. (4,5). Es importante tomar en cuenta que los datos que aporta el ultrasonido son independientes del tamaño de la lesión. Finalmente, otro dato sugerente de CPT es la presencia de adenopatías por USG, sin embargo,

en algunas series 50% de los ganglios no son diagnosticados, incluso en manos de radiólogos experimentados.

2.3 Biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD). Para que una muestra resulte adecuada para su interpretación es necesario la presencia de al menos 6 grupos celulares, con un mínimo de 10 células en cada grupo. El diagnóstico de malignidad se sugiere con la presencia de hiper celularidad con arreglos papilares y anormalidades nucleares como pseudo inclusiones (dadas por invaginaciones citoplasmáticas), surcos nucleares (plegamiento de la membrana nuclear) y en algunos especímenes pueden encontrarse cuerpos de Psamoma (4). Cuando existen estos hallazgos es altamente probable corroborar el diagnóstico de CPT mediante el estudio histopatológico.

3. FACTORES PRONOSTICOS.

En general, los pacientes con CPT tienen buen pronóstico a largo plazo. Sin embargo, existen pacientes con mayor riesgo de recurrencia y mortalidad. Con el objetivo de identificar el grupo de pacientes con peor pronóstico, se han reconocido diversos factores tales como:

A) **Edad:** en la actualidad se reconoce que los pacientes con edad igual o mayor de 40 años tienen mayor riesgo de recurrencia de carcinoma papilar tiroideo. No obstante, la supervivencia incrementa mientras mayor cantidad de años transcurran libres de enfermedad y por ejemplo, el pronóstico suele ser excelente en los pacientes mayores de 60 años de edad con diagnóstico de CPT desde la cuarta o quinta década de la vida. Por otro lado, los pacientes con diagnóstico de CPT antes de los 20 años o después de los 60 años tienen un componente hereditario o familiar que hace que el comportamiento del tumor sea más agresivo. Como el componente genético no está presente en todos los casos, algunas otras cohortes no identifican a la edad como marcador pronóstico. (6)

B) **Género masculino:** en algunos estudios se ha identificado mayor riesgo cuando el paciente es hombre, como factor de riesgo independiente incrementa al doble en el riesgo de mortalidad. Este resultado no es consistente y algunos estudios excluyen al género como un factor para predecir recurrencia o supervivencia. (6, 7)

C) **Variantes histopatológicas:** El CPT es un tumor que por lo regular es invasor y no encapsulado. En el caso de estar totalmente encapsulado (hasta 10% de los casos), el pronóstico es aún mucho mejor. Las variantes histopatológicas tienen una frecuencia de 55% para el tipo papilar clásico, 27% con diferentes tipos histopatológicos de manera simultánea y 18% con un subtipo específico.

Una de las variantes que se ha relacionado con mayor riesgo es el CPT de células altas. Esta variante puede presentar necrosis tumoral e invasión vascular. Otra variante con mal pronóstico es el de células columnares. Estos dos subtipos se asocian con menor tiempo de supervivencia, y dentro de otros factores adversos, se reconoce por ejemplo, que 90% de las metástasis del subtipo de células columnares, no tiene respuesta a la radioyodoablación. Otra variante asociada a peor pronóstico es el CPT de células oxifílicas ó de Hürthle, este subtipo es muy agresivo -independientemente de su tamaño-, con una mortalidad hasta de 25%. La variante folicular difusa se correlaciona con la presencia de otras enfermedades tiroideas como bocio, encontrándose o no relación con la mortalidad y recurrencia dependiendo de la serie. La variante esclerosante difusa constituye sólo el 5% del CPT de origen esporádico y se presenta con metástasis ganglionares hasta en 25% así como con mayor frecuencia de metástasis pulmonares.

D) *Tamaño del tumor > 4cm*. Existe una relación directa entre el tamaño del tumor y la frecuencia de metástasis. En tumores de 1.5, entre 1.5 y 4.4 y ≥ 4.5 cm, la presencia de metástasis a distancia es de 4, 10 y 17%, respectivamente. Asimismo, existe una relación directa entre el tamaño del tumor, la recurrencia (0.5, 8 y 22%, respectivamente) (6). Estudios en tumores menores de 1 cm han demostrado que el potencial de recurrencia es bajo y la tasa de mortalidad prácticamente de cero. Sin embargo, hasta el 20% de los microcarcinomas pueden ser multicéntricos, lo que les confiere una mayor agresividad, con una tasa de metástasis ganglionares hasta de 60%.

E) *Invasión extratiroidea*. Hasta un tercio de los CPT pueden penetrar la cápsula de manera microscópica y 8% tiene invasión a través de la misma. Ambos aspectos confiere un mayor riesgo con una mortalidad de 33%, siendo esta la segunda causa de mortalidad por CPT (6).

F) *Multicentricidad*. A pesar de que existe controversia sobre el pronóstico de estos pacientes, se ha identificado que la multicentricidad se origina en tejido con predisposición para el desarrollo de CPT (como mutaciones genéticas). La presencia de tejido residual pone a los pacientes en riesgo de desarrollar recurrencia del cáncer, además, la multifocalidad en un lóbulo se asocia con enfermedad en el contralateral lo cual conlleva a dos o tres veces mayor riesgo de metástasis.

G) *Metástasis ganglionares en cuello o mediastino*. El drenaje linfático generalmente sigue el drenaje venoso. Los primeros relevos ganglionares están en el surco traqueoesofágico, y subsecuentemente, pueden desarrollarse metástasis a nivel yugular o en el mediastino superior. Pueden existir metástasis en la región yugular contralateral hasta en 10% de los pacientes. La incidencia de ganglios metastásicos varía desde el 50 al 60%.

El involucro de ganglios linfáticos reportado es muy relativo debido a la variabilidad y en la extensión del procedimiento quirúrgico realizado en cada institución, por lo que no es posible documentar con exactitud la afección ganglionar en los diversos estudios. Leboulleux y cols en un estudio en el que de manera estandarizada se les realizó disección lateral parcial y central total (resección de III, IV y VI) a un grupo de pacientes con CPT, encontró metástasis laterales y centrales en 74% de los pacientes. En 12% de los casos las metástasis se presentaron sólo en los niveles laterales sin involucro del compartimento central con un riesgo de persistencia de enfermedad de 22% y recurrencia de 8%. En este estudio se identificaron 3 grupos de riesgo dependiente de la afección ganglionar: 1) bajo riesgo (0-7%) en los pacientes sin afección central o < de 5 ganglios con metástasis; 2) riesgo moderado (5-21%) si menos de 10 ganglios metastásicos y menos de 3 con invasión extracapsular; y 3) alto riesgo (23-62%) cuando hay más de 10 ganglios o más de 3 con invasión extracapsular así como el tumor >4cm (8). La frecuencia de recurrencia local en pacientes sin ganglios positivos es entre 10-15% a 30 años. La recurrencia incrementa casi al doble (27%) en pacientes con ganglios positivos en el mismo periodo de tiempo. (6)

H) *Metástasis a distancia*. El sitio más común de metástasis es el pulmón y su presencia se correlaciona con un estadio más avanzado o una estirpe más agresiva del tumor, lo cual reduce la supervivencia del paciente.

9) *Grado de diferenciación tumoral*. Algunas características histopatológicas tales como la atipia nuclear, necrosis tumoral, e invasión vascular (reconocidos por las siglas VAN), parecen influir en el pronóstico. Se diagnostica atipia nuclear cuando el tumor presenta pleomorfismo e hiperchromía en al menos 1 campo de alto poder; la necrosis tumoral puede estar presente o ausente. Con estos 2 elementos es posible dividir a las características tumorales en dos grados:

- Grado bajo caracterizado por la ausencia de las características mencionadas, y
- Grado alto cuando existe la presencia de una o más de ellas.

La angioinvasión ha sido reportada como factor pronóstico y es usada en algunas escalas con estos fines. En algunas series el hallazgo no es consistente, por ejemplo, Furlan J et al no reporta influencia en el pronóstico en los pacientes con angioinvasión. (9-11)

10) *Aneuploidia*. Se identificó que el contenido de DNA con múltiples líneas celulares alteradas es un factor pronóstico desfavorable. La determinación de este factor no conlleva alguna ventaja comparada con otros factores que se determinan más fácilmente. En el estudio realizado en población mexicana, por ejemplo, el 12% de los tumores presentaron aneuploidia y no mostró significación estadística como factor independiente. (12)

11) *Pobre capacidad del tumor o las metástasis para concentrar yodo*. Este dato se presenta hasta en 50% de los casos con CPT metastásico. Es posible que las células foliculares presenten una menor diferenciación, con menor expresión de co-transportadores de membrana para el yodo el cual no se capta y por tanto no responden a la terapia adyuvante con radioyodoablación (13).

En cuanto a la influencia de la ablación postoperatoria con yodo, existen datos que lo determinan per se como la presencia de uno de los factores mencionados asociados con recurrencia. Ello ha hecho que algunos autores sugieran su uso en pacientes de alto riesgo (Toniato et al).

También se ha relacionado la pérdida de la expresión de algunos genes de diferenciación celular, como de tiroglobulina (Tg), peroxidasa tiroidea (TPO) y del receptor de TSH, con peor pronóstico general.

3.1 *Escalas pronósticas*. Se han desarrollado diversas escalas para determinar o estratificar a los pacientes con CPT y facilitar su manejo y seguimiento al mismo tiempo para poder establecer mejor su pronóstico.

La escala TNM incluye tamaño del tumor (T), presencia de ganglios linfáticos positivos para metástasis (N) y metástasis a distancia (M), marcando diferencia del estadiaje dependiendo de la edad, si es mayor o menor de 45 años y entre diferentes tipos histológicos. Existen más de 13 diferentes escalas pronósticas para el CPT, algunas de ellas validadas en población mexicana, entre las cuales se encuentran las siguientes:

MACIS

MACIS es una escala pronóstica elaborada en la Clínica Mayo que utiliza 4 factores pronósticos y estratifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo. Con ello, se logra estimar un pronóstico de supervivencia de acuerdo a la calificación obtenida, de la siguiente forma: <6 = supervivencia de 99%; 6-6.99 = 89%; 7 a 7.99 = 56%; y $\geq 8 = 24\%$. (14)

TABLA 1. Escala Pronóstica MACIS

CARACTERÍSTICA	PUNTAJE
EDAD	3.1 si ≤ 39 años o $0.08 \times \text{edad}$ si ≥ 40 años
METASTASIS A DISTANCIA	+ 3 si metástasis a distancia
RESECCION COMPLETA	+1 si no se completo
INVASION EXTRATIROIDEA	+1 si invasión local

EORT

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) es una escala europea que incluye a todos los tipos histopatológicos en un mismo sistema. Este sistema estadifica en 5 grupos de riesgo, dependiendo de la calificación obtenida, los posibles puntajes son: <50, 50-65, 66-83, 84-108 y >108.

TABLA 2. Escala Pronóstica EORTC

CARACTERÍSTICA	PUNTAJE
EDAD	Edad en años
GENERO	+12 si es mujer
DIFERENCIACIÓN CELULAR	+10 si es pobremente diferenciado
TIPO	+10 si es medular o +45 si es anaplásico
INVASIÓN EXTRATIROIDEA	+10 si existe invasión
METÁSTASIS A DISTANCIA	+10 si hay metástasis
GANGLIOS LINFÁTICOS	+30 si hay múltiples metástasis a ganglios

AMES

AMES (edad, metástasis distancia, invasión extratiroidea, tamaño tumoral, de sus siglas en inglés), clasifica a los pacientes en dos grupos: alto y bajo riesgo.

Tabla 3. Escala pronóstica de AMES

RIESGO	CARACTERÍSTICAS
A. RIESGO BAJO	Sin metástasis a distancia Mujer menor 41 años Hombre menor 51 años Edad mayor a la menciona y si el CPT es intratiroideo; involucro capsular menor en carcinoma folicular, tumor menor 5 cm.
B. RIESGO ALTO	Con metástasis a distancia Pacientes de edad mayor al criterio de bajo riesgo, con invasión capsular o invasión mayor en carcinoma folicular, tumor \geq a 5 cm.

AGES

AGES (edad, estadio del tumor, extensión, tamaño, de sus siglas en inglés) da un pronóstico de supervivencia a 20 años dependiendo de la calificación obtenida con cálculo de las variables y se obtienen cuatro posibles puntajes: ≤ 3.99 = supervivencia de 99%; 4-4.99 = 80%; 5-5.99 = 67% y ≥ 6 = 13% a 20 años.

Tabla 4. Escala de evaluación pronóstica AGES

CARACTERÍSTICA	PUNTAJE
EDAD	Edad se multiplica por 0.05 (Si edad \geq 40 años)
GRADO DEL TUMOR	+1 si el grado del tumor 2 +3 si el grado del tumor es 3 o 4 +3 si existe diseminación a distancia + el producto de 0.2 x tamaño del tumor (diámetro máximo en cm).

Escala pronóstica clínica de la Universidad de Chicago

Los pacientes se clasifican en 4 clases dependiendo de la extensión del tumor primario. En este caso no se incluye la edad como marcador del pronóstico.

Tabla 5. Clase clínica. (Universidad de Chicago)

CLASE	CARACTERÍSTICA
Clase 1	Enfermedad limitada a la tiroides.
Clase 2	Con involucro a ganglios locoregionales.
Clase 3	Invasión extratiroidea.
Clase 4	Con metástasis a distancia.

Lang y colaboradores aplicaron 14 escalas pronósticas para determinar la importancia de cada sistema, calculando la proporción de la variación explicada en términos de tiempo de supervivencia. Los resultados identificaron a MACIS, AJCC, TNM Y EORTC como las escalas con una mayor puntuación, sin embargo, MACIS fue la escala con un mayor valor pronóstico. En relación con las tasas asociadas a estos índices, algunos de los datos encontrados son: 1) para el grupo de bajo riesgo de AMES se encontró una mortalidad de 2.4%; 2) la tasa de mortalidad a 10 años entre los grupos de bajo y alto riesgo fue de 22.2 para AMES, 25 para MACIS y 41.8 para TNM; 3) el valor pronóstico del estadio determinado por la TNM fue superior a MACIS y AMES (15) (16).

Desafortunadamente, a pesar del uso de estas escalas se han presentado casos de muerte asociada a estadios de bajo riesgo o por el contrario buena supervivencia sin recurrencia en estadios avanzados. Por tal motivo algunas de estas escalas no han resultado muy útiles para clasificar a los pacientes con el objeto de establecer un diagnóstico y/o morbilidad asociada (8) (14)

En el estudio realizado por Herrera et al. en una cohorte de 1957 a 1992 de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, se identificó a un subgrupo de pacientes en quienes la combinación de algunos factores de estas escalas como son la edad mayor o igual a 40 años, un tumor con más de 3 cm. de diámetro, invasión local y la presencia de metástasis a ganglios linfáticos presentaron una mayor incidencia y recurrencia tumoral (12).

4. TRATAMIENTO

4.1 Cirugía

Existen diferentes opciones de resección quirúrgica dependiendo de su extensión. Estas son: hemitiroidectomía, tiroidectomía total o casi total y tiroidectomía subtotal. En la tiroidectomía subtotal se reseca 80 a 90 % del parénquima tiroideo dejando un fragmento de tejido del lóbulo contralateral a la lesión, en la vecindad de la entrada del nervio recurrente a la laringe y de la paratiroides superior. En la tiroidectomía casi total o procedimiento de Hartley-Dunhill, se realiza tiroidectomía total en el lado afectado y casi total en el lado contralateral, respetando la capsula y una diminuta cantidad de tejido en la vecindad de la paratiroides superior y del nervio laríngeo recurrente.

El elegir entre alguno de estos tipos de resección depende de varios factores que apoyan o desaprueban la radicalidad del primer procedimiento, para algunos centros es necesario aplicar las escalas pronósticas para determinar la extensión de la cirugía sin embargo en otros lugares se realiza de manera rutinaria un tipo de procedimiento, independientemente de los factores antes mencionados, debido a las limitaciones de las escalas ya mencionadas.

Los datos que apoyan la resección extensa o tiroidectomía total son la incidencia de CPT microscópico en el lóbulo contralateral, que ha sido encontrado hasta en 30 a 50%. La tasa de recurrencia en estos casos es de 5 a 10% cuando se practica hemitiroidectomía pero puede llegar a 30% con una probabilidad de metástasis pulmonares del 11% lo cual contrasta dramáticamente con 1% posterior a una tiroidectomía total más radioyodoablación.

Además, el seguimiento en los casos de hemitiroidectomía con tiroglobulina y gammagrama es más complicado y menos confiable debido a la presencia de tejido tiroideo. Por el contrario, en los casos de tiroidectomía total se ha documentado una mayor frecuencia de complicaciones serias como lesión del nervio laríngeo recurrente e hipocalcemia permanente con una tasa del 3 y 2.6% respectivamente, disminuyendo esta incidencia con cirugías más conservadoras como la tiroidectomía subtotal o casi total, en franca relación con la experiencia del cirujano (28, 30).

Asimismo, Toniato y cols encontraron de manera similar que la extensión de la cirugía juega un importante papel como factor pronóstico independiente. Estos autores compararon el tipo de cirugía subtotal vs total y la disección ganglionar vs sin disección. Los resultados mostraron que la frecuencia de recurrencia fue casi del doble cuando se realizó cirugía subtotal sin disección ganglionar. (7)

4.1 Ablación con ¹³¹I.

El fundamento de la radioyodoablación radica en la capacidad de la célula folicular tiroidea para concentrar el yodo, proceso que es dependiente principalmente de TSH. Sin embargo se ha descrito que hasta 50% de los CPT metastásicos no captan ¹³¹I, lo cual se ha asociado también a un peor pronóstico.

Para la concentración de yodo es necesario la presencia, y adecuada función del simportador de Na/I (NIS). Este simportador se encuentra en la membrana basolateral de la célula tiroidea y su transcripción, síntesis, ubicación y funcionamiento dependen del estímulo de TSH. A su vez el estímulo de la TSH depende de su receptor (TSH-R). Es interesante hacer notar que también se ha relacionado la pérdida de la expresión del TSH-R con mal pronóstico.

Los estudios del NIS en el cáncer papilar tiroideo por RT-PCR han mostrado resultados variables que se mueven desde una disminución en la expresión (17,21), ausencia de expresión (17) hasta expresión incrementada de NIS evaluado por inmunohistoquímica. Resulta interesante que la ubicación del NIS puede ser inadecuada e independientemente del grado de expresión (18), la ubicación también influye en su funcionamiento. Cuando la ubicación no es en la membrana basolateral, la expresión suele ser heterogénea en los folículos tiroideos. También existen estudios donde no se encontró correlación en la expresión del NIS en tumor primario y metástasis ganglionares. (17-19).

En un estudio realizado por Min y cols en 2001 la tinción de NIS mostró un valor predictivo positivo de 100% para predecir la captación de yodo y la efectividad del tratamiento con ¹³¹I en lesiones recurrentes. (20). Lee y cols en 2007 demostraron que la intensidad de la tinción de NIS en la membrana del tumor primario correlacionó positivamente con la captación de ¹³¹I, con una sensibilidad cercana a 69%, una especificidad de 75%, un VPP de 90% y un VPN de 42%. En las metástasis ganglionares este mismo análisis demostró una sensibilidad de 92%, especificidad de 100%, un VPP de 100% y un VPN de 80%. (21)

El objetivo del tratamiento adyuvante con radioyodoablación consiste en la eliminación del tejido residual tanto de origen benigno como maligno, para facilitar o identificar

posteriormente la presencia de metástasis con la concentración de tiroglobulina, particularmente, después del estímulo endógeno o recombinante de TSH.

Existe controversia respecto a la indicación y dosis más adecuada de la radioyodoablación. Generalmente la radioyodoablación se administra en pacientes con alto riesgo de recurrencia, sin embargo, algunos estudios han demostrado una considerable disminución en la recurrencia con el uso del yodo postoperatorio independientemente del riesgo individual de ese paciente. Es importante considerar la cantidad de tejido residual pues un remanente mayor a 1 o 2 cm² (1-2g) podría interferir en la detección de las metástasis.

5. ESTUDIOS DE LABORATORIO

5.1 Tiroglobulina

La tiroglobulina (Tg) es actualmente considerada como el biomarcador pronóstico específico por excelencia asociado a recurrencia para el CPT y folicular. Aunque la evaluación cuantitativa de la misma depende del método de detección y de la agresividad tumoral. Los niveles postoperatorios se han asociado con el pronóstico clínico del paciente, el seguimiento tiene mayor exactitud si el tratamiento incluye ablación de tejido remanente y si la determinación de tiroglobulina se realiza de manera estimulada (sin el uso de hormonas tiroidea exógenas en un paciente sin tiroides o con el uso de TSH recombinante (TSHr)). Se ha sugerido como seguimiento postoperatorio y diagnóstico de recurrencia tumoral un nivel de Tg mayor a 10 Ng/ml después de estimulación de TSH en pacientes post tiroidectomizados cuando no existe evidencia clínica de tumor residual, o bien, un incremento de 20% de Tg con respecto a la basal sin tomar en cuenta el nivel de TSH. En el caso de no contar con tiroglobulina estimulada (esto es en presencia de sustitución hormonal) la Asociación Americana de Tiroides y el Consenso Europeo recomienda una tiroglobulina mayor a 2 Ng/ml cuando coexista supresión de TSH <0.1 mUI/L en CPT bien diferenciado. Además, con estos valores se obtiene un mayor valor predictivo positivo si en el seguimiento existe un cambio en el cual la Tg rebase el corte de 10 Ng/ml (incremento del 62%). Estas consideraciones requieren de la ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina que suelen influir en los ensayos de medición ocasionando tanto falsos positivos como negativos.

Una determinación de tiroglobulina con una TSH estimulada menor a 0.5ng/ml sin anticuerpos tiene un 98% de probabilidad de predecir un estado libre de enfermedad. Sin embargo en pacientes en los que se queda tejido residual tiroideo (en tiroidectomías subtotales o casi totales) o pacientes que no reciben radioyodoablación, la interpretación de los niveles de tiroglobulina es menos precisa. Por otro lado el uso adjunto de USG junto con la determinación de tiroglobulina estimulada ayuda a mejorar la capacidad de predicción de la recurrencia del CPT.

5.2 Tirotropina (TSH)

Recientemente se han identificado a los niveles de TSH como un marcador de mayor probabilidad de malignidad en un nódulo tiroideo así como mayor riesgo de recurrencia y mortalidad. Por ejemplo Jonklaas y cols, informaron que los pacientes con alto riesgo con enfermedad estadio 3 y 4 tuvieron una menor recurrencia y mejor supervivencia si los niveles de TSH estaban suprimidos a un nivel casi indetectable (por inmunoensayo de alta sensibilidad). Los pacientes de bajo riesgo con estadio 2 tuvieron una mejor supervivencia si los niveles de TSH estaban suprimidos por debajo de lo normal (<0.4). Por otro lado, en pacientes de bajo riesgo estadio 1 ningún nivel de supresión mostró mejoría en la supervivencia. Hovens y cols informaron una tasa de riesgo (hazard ratio) de la media de TSH con un valor de 2 (95%IC 1.22-3.37) para una mayor probabilidad de muerte y una media de 1.41 (IC95% 1.03-1.95) para

recurrencia, con una mediana de TSH $<2\text{mU/L}$. Este punto de corte fue considerado como el mejor para predecir una supervivencia libre de enfermedad y por lo cual actualmente se sugiere la supresión más agresiva (a niveles indetectables) de TSH para pacientes de alto riesgo (estadios 3 y 4).

6. ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Se ha informado un curso más favorable del CPT asociado a tiroiditis linfocítica, lo que apoya la hipótesis de que el infiltrado linfocítico puede representar una forma de respuesta del sistema inmune a la presencia del tumor para limitar su crecimiento y proliferación. En el estudio previo se encontró una incidencia de 28% de tiroiditis linfocítica y de Hashimoto. (22)

JUSTIFICACION

En la actualidad existe controversia en algunos aspectos del manejo quirúrgico del CPT. Como se ha descrito ampliamente en el marco teórico de este trabajo, la extensión del procedimiento y las características del tratamiento adyuvante tienen impacto en el pronóstico de la enfermedad. Consideramos que es fundamental la identificación de factores pronósticos que incrementan el riesgo individual del paciente para seleccionar a la población de sujetos con mayor riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad y así poder brindarles un manejo orientado a las características de su enfermedad. Se han utilizado diferentes escalas, muchas de ellas aplicadas en poblaciones diferentes a la nuestra por lo que consideramos justificable la validación de dichas escalas en la población mexicana para establecer su utilidad para proporcionar un valor pronóstico en nuestra población de pacientes con CPT.

OBJETIVOS

GENERAL

1. Determinar los factores de riesgo asociados a desenlace de curación, persistencia y recurrencia de CPT en una muestra de pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

ESPECÍFICOS

1. Describir las características clínicas de la población estudiada.
 - a. Características demográficas,
 - b. Características clínicas generales:
 - i. Edad y género,
 - ii. Motivo de estudio y sintomatología en la presentación.
 - c. Estudios de laboratorio y gabinete preoperatorios como son:
 - i. Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) preoperatoria,
 1. Diagnóstico citológico
 - ii. Pruebas de función tiroidea (PFT)
 - iii. Estudios de imagen como son:
 1. Ultrasonido (USG),
 2. Tomografía axial computada (TAC) y
 3. Gammagrafía con captación de yodo 131.
 - d. Estudios de laboratorio y gabinete postoperatorios como son:
 - i. PFT, incluyendo tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina.
 - ii. USG, TAC y gammagrama con el objetivo de complementar el diagnóstico de recurrencia o persistencia de enfermedad, así como apoyo para el diagnóstico de curación cuando estos estudios sean negativos.
2. Describir las características histopatológicas del tumor:
 - a. Grado invasión,
 - i. Vascular
 - ii. Linfática
 - iii. Capsular
 - iv. Extratiroidea
 - b. Número de ganglios afectados,
 - c. Tamaño del tumor,
 - d. Estirpe histológica,
 - e. Presencia o no de enfermedad en bordes quirúrgicos, y
 - f. Coexistencia de alguna otra enfermedad tiroidea en el tejido (ej, tiroiditis).
3. Describir las características del tratamiento quirúrgico como son:
 - a. Tipo y extensión de la primera cirugía,
 - b. Con o sin resección macroscópica completa,
 - c. Con o sin resección ganglionar,
 - i. Compartimento resecado.
4. Describir dosis inicial y dosis acumulada de radioyodoablación.
5. Establecer el seguimiento en meses y el estado de salud o enfermedad al momento de la última evaluación clínica.

PACIENTES Y METODOS

Se trata de un estudio observacional, retrolectivo, transversal y descriptivo de las características clínicas y pronósticas del carcinoma papilar de tiroides.

Criterios de inclusión

1. Hombres y mujeres mayores de 16 años.
2. Diagnóstico confirmado de CPT.
3. Tratamiento quirúrgico realizado en el INCMNSZ desde junio de 1992 hasta mayo de 2002.

Criterios de exclusión

1. Casos clínicos sin expediente completo.
2. Pacientes que no hubieran sido tratados con cirugía

Criterios de eliminación

1. Los casos clínicos sin la información necesaria para establecer el diagnóstico preciso de curación, persistencia o recurrencia fueron clasificados en un grupo aparte denominado "Sin criterios" y se eliminaron del análisis estadístico.

Recolección de datos

La recolección de datos se llevó a cabo en el archivo clínico del INCMNSZ donde se reunieron un total de 444 expedientes utilizando como palabra clave carcinoma diferenciado de tiroides basados en clasificación internacional de enfermedades (CIE-9 y CIE-10). De ellos, se filtraron los casos con diagnóstico preoperatorio de CPT y en total se reunieron 214 casos. Sin embargo, se eliminaron a 8 casos por un diagnóstico patológico definitivo negativo para malignidad; 8 casos por no contar con el expediente clínico completo y 1 paciente en quien no se realizó tratamiento quirúrgico porque se decidió administrar únicamente tratamiento paliativo. La muestra final de pacientes fue de 197 casos.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con estimación de promedios y desviación estándar para las variables continuas (nivel de tiroglobulina, TSH, etc.). La prevalencia y frecuencias son expresadas en términos de porcentaje. En el caso de variables categóricas, las diferencias estadísticas ($p \leq 0.05$, dos colas) se realizaron mediante análisis con prueba de χ^2 o, en caso necesario, prueba exacta de Fisher. Se utilizó estadística no paramétrica con U de Mann Whitney y prueba de signos señalados de Wilcoxon para el análisis de las variables dimensionales con distribución no normal, y t de Student de muestras independientes o pareadas, según el caso, para el caso con distribución normal. En los casos pertinentes se expresaron los IC95%. Se realizó correlación de Spearman para comparar el tamaño de los nódulos por USG y patología. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 16.0 (Chicago, III).

DEFINICIONES OPERACIONALES

Se estableció el diagnóstico de recurrencia, persistencia o curación de la enfermedad en los pacientes estudiados después de la primera cirugía y dosis de ¹³¹I. Las definiciones operacionales utilizadas para estos criterios son las que se describe a continuación:

Recurrencia

La recurrencia se definió en aquellos pacientes con enfermedad ganglionar local después de por lo menos 180 días de la tiroidectomía; aquellos casos con metástasis a distancia después de al menos 30 días de la cirugía; con diagnóstico confirmado histopatológicamente en el caso de tejido resecado; presencia de TSH mayor a 30 mUI/L con Tg > 10 Ng/ml ó >2 Ng/ml en presencia de TSH suprimida (<0.1); con criterios previos de curación (ver abajo) y/o estudios de imagen (USG, TAC o gammagrama) positivos para enfermedad.

Curación

Se definió curación como aquellos que casos en los que por lo menos después de 180 días de haber sido operados y haber recibido ¹³¹I haya ausencia de enfermedad local y a distancia con estudios de imagen más criterio bioquímico definido como TSH > 30 mU/L con Tg < 10 Ng/ml en el mismo momento de evaluación. En caso de no contar con el criterio bioquímico se concluyó curación cuando los pacientes tenían más de 5 años de seguimiento sin evidencia clínica o por imagen de recurrencia de la enfermedad.

Persistencia

Se definió persistencia de la enfermedad en aquellos pacientes que no presentaron criterios bioquímicos de curación y además permanecieron con tejido residual anormal local o periférico en gammagrama, con remanente tumoral o metástasis a distancia por USG, TAC o gammagrama, así como con TSH > 30 mU/L y Tg >10 Ng/ml; o bien TSH < 0.1 mU/L con Tg > 2 Ng/ml y un estudio de imagen positivo para enfermedad.

En todas las definiciones que implica nivel sérico de Tg, se consideró que los pacientes tuvieran anticuerpos anti-tiroglobulina negativos.

Las definiciones operacionales de recurrencia, curación y persistencia se resumen en la siguiente tabla:

<i>Criterio</i>	<i>Gabinete</i>	<i>TSH mU/L</i>	<i>Tg Ng/ml</i>	<i>Comentario</i>
<i>Recurrencia</i>	<i>Positivo</i>	> 30 <0.1	> 10 > 2	<i>Con criterios previos de curación. Por lo menos 180 días de seguimiento.</i>
<i>Curación</i>	<i>Negativo</i>	> 30	< 10	<i>Por lo menos 180 días de seguimiento.</i>
<i>Persistencia</i>	<i>Positivo</i>	>30	>10	<i>Sin criterios previos de curación.</i>

RESULTADOS

Presentación clínica inicial

Al momento del diagnóstico, en los 197 pacientes estudiados, la edad promedio \pm DE fue de 40.2 ± 15 años, de los cuales fueron 173 mujeres (88%) y 24 hombres (12%). La edad promedio en hombres fue de 46 ± 18 años y en mujeres de 39.4 ± 14.6 años (Figura 1). De la muestra total, 22 pacientes se analizaron por separado por tener edades extremas: 14 pacientes fueron mayores a los 65 años y 8 pacientes menores de 20 años. De los 175 restantes que se encontraban en un rango de 20 a 65 años de edad, la media de edad fue de 38 años, de los cuales 20 (11 %) fueron hombres y 89% (155) mujeres para una relación mujer:hombre de 6:1.

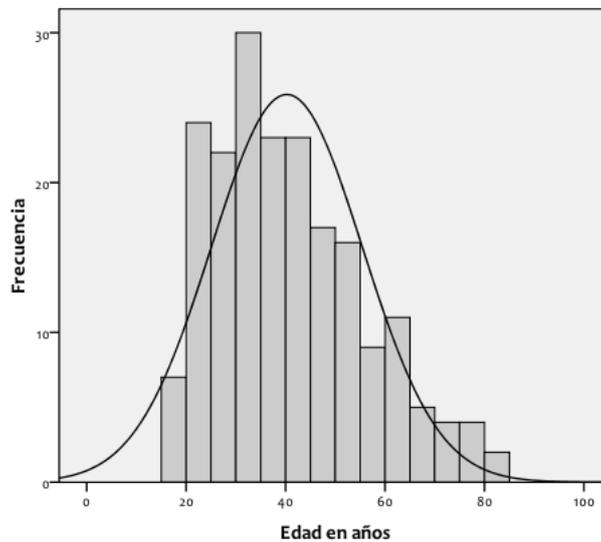


FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LA MUESTRA DE PACIENTES

El motivo de estudio de los pacientes fue en su mayoría por síntomas local ($n= 137, 69.5\%$) seguido de aquellos pacientes que se estudiaron por algún antecedente de patología tiroidea (ej, distiroidismo o bocio multinodular) y de manera incidental se encontró el nódulo tiroideo ($n = 30, 15\%$). La misma prevalencia de casos acudió a estudio por notar la presencia de nódulo tiroideo ($n=30, 15\%$).

TABLA 1. MANIFESTACIÓN CLÍNICA QUE MOTIVÓ LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE.

MANIFESTACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE	INCIDENTALES
Síntomas locales	137	69.5%	
Distiroidismo en estudio	8	4 %	N = 30 15%
Seguimiento de patología tiroidea (ej, BMN)	17	8.6%	
Seguimiento por enfermedad no tiroidea	5	2.5%	
Nódulo a la exploración	30	15.2%	

Además de los nódulos identificados a la exploración en el paciente asintomático, en otros 129 casos se encontró nodulación en cuello con la exploración dirigida por parte del clínico, es decir, después de haber recibido alguna manifestación clínica por parte del paciente. En total podemos resumir que en 159 casos el nódulo fue palpable a la exploración física (65%). En dos casos (1%) se refirió datos sugerentes de compresión, disfonía en 9 casos (4.6%), disfagia en 11 casos (5.6%), disnea en 10 casos (5.1%), dolor local en 2 casos (1%).

Presentación bioquímica preoperatoria

Las pruebas de función tiroidea antes de la cirugía se realizaron en el 84% de los casos. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

RESULTADO PFT'S PREOPERATORIAS	N	INTERVALO NORMAL	PROMEDIO \pm DE	MEDIANA	INTERVALO MÍNIMO – MÁXIMO
TSH (mU/L)	166	0.4 – 3.5	1.65 \pm 1.38	1.3	0.01 – 7.00
T4 (nmol/L)	164	78 – 157	108.65 \pm 30.55	108.00	1.65 – 193.05
T3 (nmol/L)	165	1.34 – 2.73	3.12 \pm 10.53	2.00	0.65 – 12.6
Tg (ng/mL)	158	0.0 - 35	63.9 \pm 90.02	29.5	0.00 – 500.0

Los valores de TSH fueron menores a 0.4 mU/L en 6 sujetos (4%) y mayores a 3.5 mU/L en el 10.7% (n = 16).

Estudios de gabinete preoperatorios

En 116 pacientes (59%) se realizó un gammagrama preoperatorio. En 81 pacientes (69.8%) se encontró nódulo frío mientras que únicamente en 1.1% (dos casos) el nódulo fue “caliente”. Se realizó ultrasonido preoperatorio en 86 casos (44%). En 27 casos (31.3%) se documentaron microcalcificaciones. La presencia de adenomegalias sospechosas de malignidad fueron reportadas en el 1.7% de los pacientes. La evaluación de flujo interno no fue reportada en el expediente clínico y ésta variable no pudo ser evaluada. En 60 casos se reportó el contenido del nódulo por ultrasonido. El predominio fue que los nódulos fueran totalmente sólidos (n = 30, 50%) y mixtos (n = 21, 35%); el restante fueron quísticos (n=9, 15%). En un escaso porcentaje de pacientes se les realizó tomografía (10.3%) por este motivo se decidió no profundizar al respecto.

En relación con el tamaño del nódulo, medido por USG preoperatorio, se obtuvieron los datos en 48 casos (24%). La media fue de 4.25 \pm 6.4 cm., con una mediana de 3.2 cm. Por otro lado, el reporte de la pieza quirúrgica en 179 casos (91%), se encontró un diámetro mayor promedio de 2.6 \pm 1.6 cm con una mediana de 2.4 cm. La correlación de Spearman (n=48) mostró una $\rho = 0.32$ ($p = 0.028$) entre el diámetro dado por USG y el proporcionado en patología (Figura 2). Al realizar la correlación eliminando un caso extremo de 47 mm por USG persistió el mismo resultado, sin embargo, se decidió eliminar del gráfico con fines de presentación.

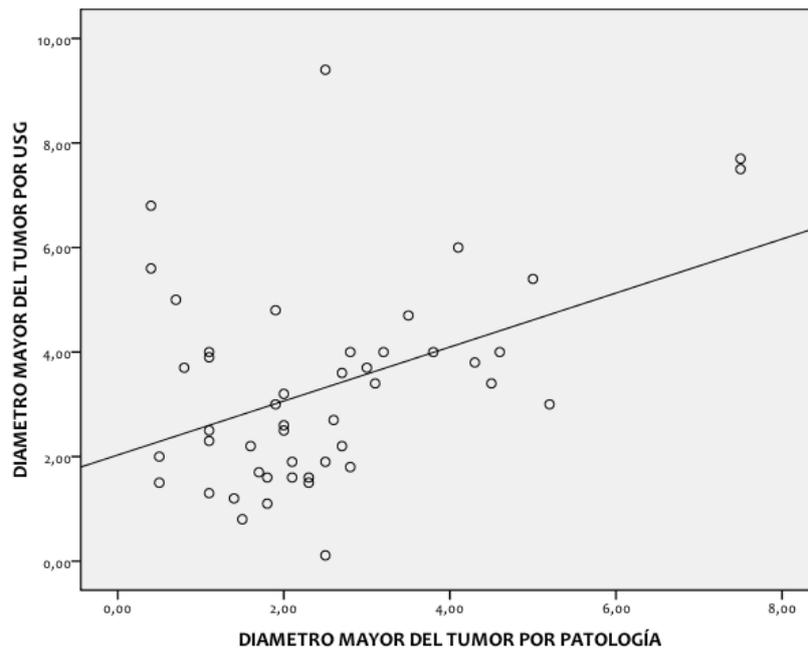


FIGURA 2. CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE LOS DIÁMETROS DEL TUMOR MEDIDOS POR USG Y POSTERIORMENTE EN PATOLOGÍA (SE EXCLUYÓ UN CASO EXTREMO DE 47 MM). $\rho = 0.32$ ($p = 0.028$).

Evaluación preoperatoria con BAAF

En 96% (n = 191) se realizó BAAF preoperatoria. En el 86% (n = 165) de los pacientes el diagnóstico del aspirado fue de carcinoma papilar de tiroides, en el resto se diagnóstico tumor folicular, o bien fue indeterminada, insuficiente o no se llevó a cabo el aspirado (Tabla y Figura 3). El diagnóstico fue incidental en 2 pacientes, 1 de ellos con diagnóstico preoperatorio de adenoma paratiroideo y 1 paciente con quiste en el conducto tirogloso.

RESULTADOS BAAF				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO SE REALIZO	8	4,1	4,1	4,1
MUESTRA INSUFICIENTE	3	1,5	1,5	5,6
INDETERMINADA	1	,5	,5	6,1
TUMOR FOLICULAR	16	8,1	8,1	14,2
CARCINOMA PAPILAR	165	83,8	83,8	98,0
BOCIO COLOIDE	4	2,0	2,0	100,0
Total	197	100,0	100,0	

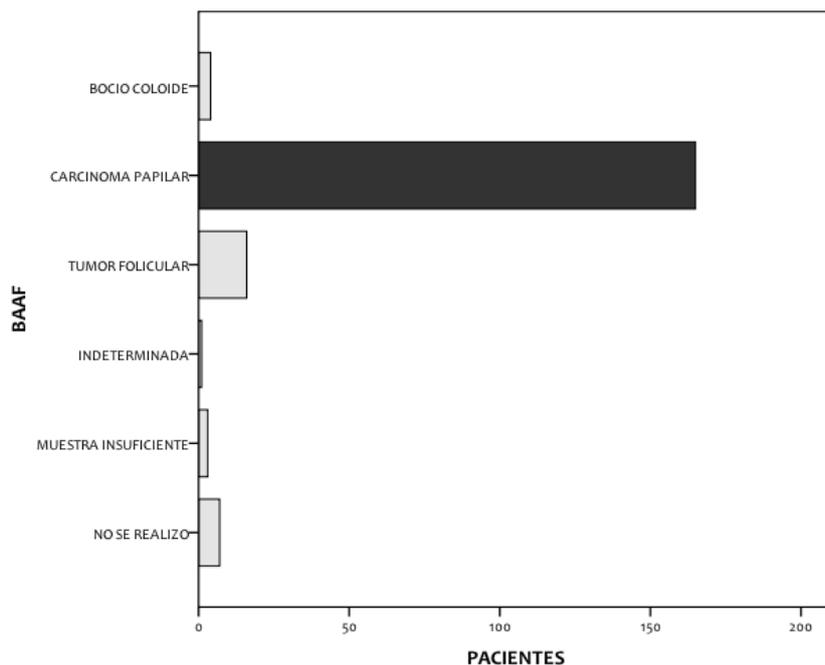


FIGURA 3. FRECUENCIA DE PACIENTES CON EVALUACIÓN POR BAAF CON LA INTERPRETACIÓN OBTENIDA.

Procedimiento quirúrgico

En relación con el manejo quirúrgico, en 174 pacientes (88.3%) se realizó tiroidectomía total (Figura 4) con disección ganglionar central en 16.3%; disección central mas yugular ipsilateral en 20.2%; y yugular bilateral en el 2.2% restante, alcanzando la resección tumoral total macroscópica en el 88.8% de los casos.

La prevalencia de complicaciones quirúrgicas fue de 26.5% (n=52), de las cuales, 18% fueron temporales (disfonía e hipocalcemia transitoria). En 2.5% se documentó hipocalcemia persistente por más de 3 meses y lesión permanente al nervio laríngeo recurrente en 2% (Figura 5).

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS		
	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNA	145	73,6
HIPOCALCEMIA TEMPORAL	37	18,8
LESION TEMPORAL NERVIO LARINGEO RECURRENTE	4	2,0
LESION PERMANENTE NERVIO LARINGEO PERMANENTE	4	2,0
HIPOCALCEMIA PERMANENTE	5	2,5
HEMORRAGIA GRAVE CON REINTERVENCIÓN	1	,5
INFECCION EN SITIO DE HERIDA QUIRÚRGICA	1	,5
Total	197	100,0

CIRUGIA

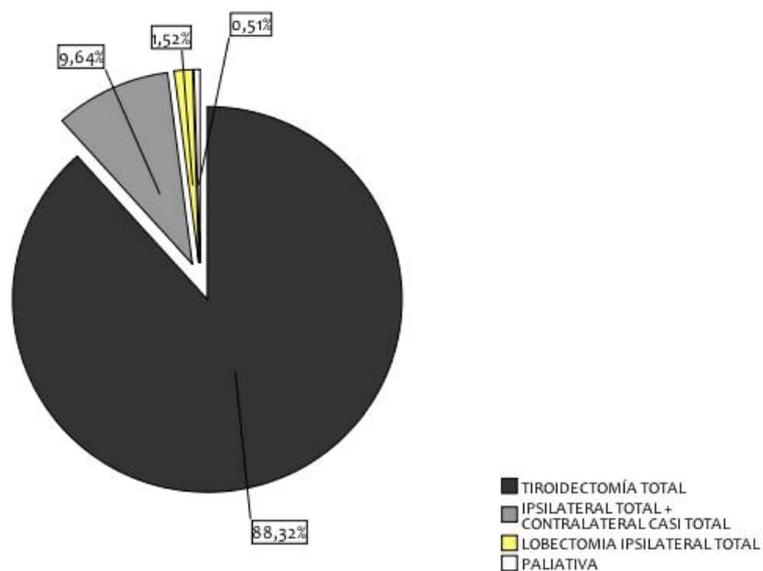


FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DE LAS CIRUGÍAS REALIZADAS A LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

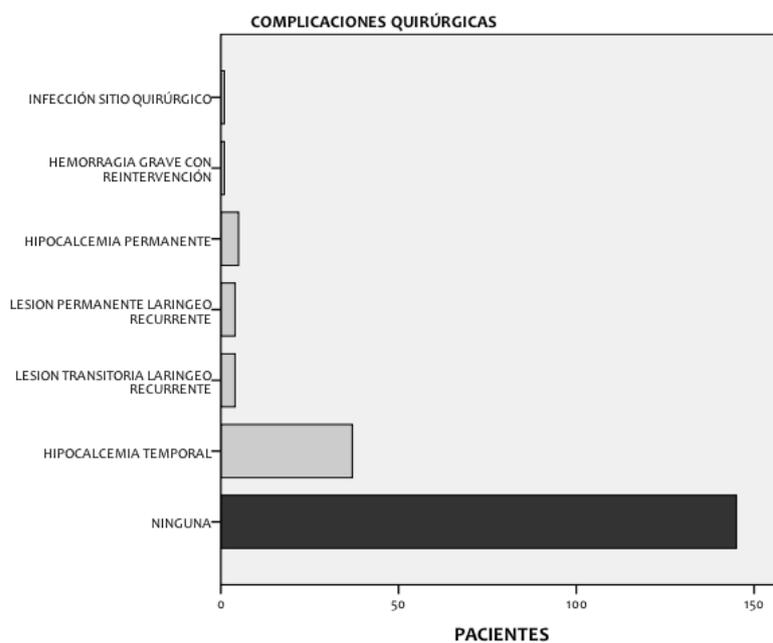


FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS EN LA MUESTRA ESTUDIADA.

Evaluación de patología

El estudio de patología confirmó el diagnóstico de CPT en todos los pacientes. Se identificaron 9 pacientes con microcarcinoma. En 76 pacientes (38.6%) no se documentó invasión vascular o linfática mientras que en 94 casos (47.8%) sí se presentó dicho comportamiento (Figura 6). De estos últimos, en 6.1% de los casos fue invasión vascular, el 42% (82 casos) capsular y en 56 pacientes (39%) se documentó invasión extratiroidea (con involucro a tejidos peritiroideos 19%, a músculo 9.6%, tráquea en 2.2% y a esófago 0.6%). El reporte de patología informó bordes quirúrgicos positivos en el 15% de los casos.

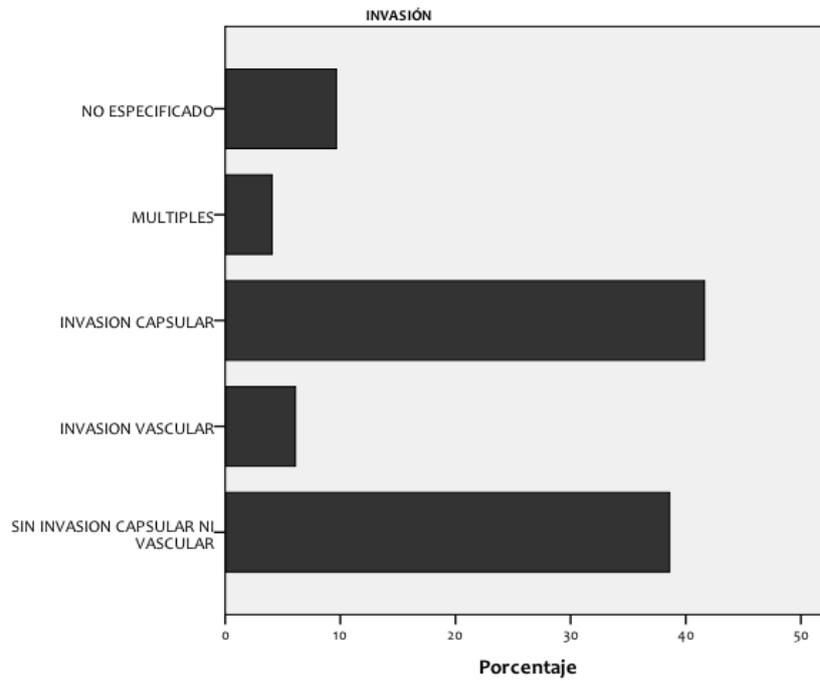


FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DEL COMPORTAMIENTO TUMORAL POR PATOLOGÍA

Estirpe histopatológica

En 144 pacientes (73%), el reporte de patología fue de CPT con patrón clásico. Los subtipos y sus frecuencias se describen en la siguiente tabla.

ESTIRPE HISTOPATOLÓGICA DE CARCINOMA PAPILAR		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PATRON CLASICO	144	73,0
PATRON FOLICULAR	22	11,2
PATRON DE CELULAS ALTAS	14	7,1
PATRON DE CELULAS COLUMNARES	1	,5
COMPONENTE ANAPLASICO	3	1,5
CELULAS CLARAS	1	,5
COMPONENTE EPIDERMOIDE	4	2,0
ESCLEROSANTE DIFUSO	2	1,0
MIXTO PAPILAR CON FOLICULAR	5	2,5
INSULAR	1	,5
Total	197	100,0

Se determinó multicentricidad en el 41% de los casos; coexistencia con tiroiditis linfocítica (Hashimoto) en 24.8%; coexistencia con bocio en el 26% de los pacientes (Figura 7). El patólogo determinó afección ganglionar en 35% de los pacientes y de ellos en el 61% en el nivel IV siendo éste la región más comúnmente afectada. El intervalo total de ganglios analizados de 0-28 y promedio de 2.7 ganglios analizados por paciente.

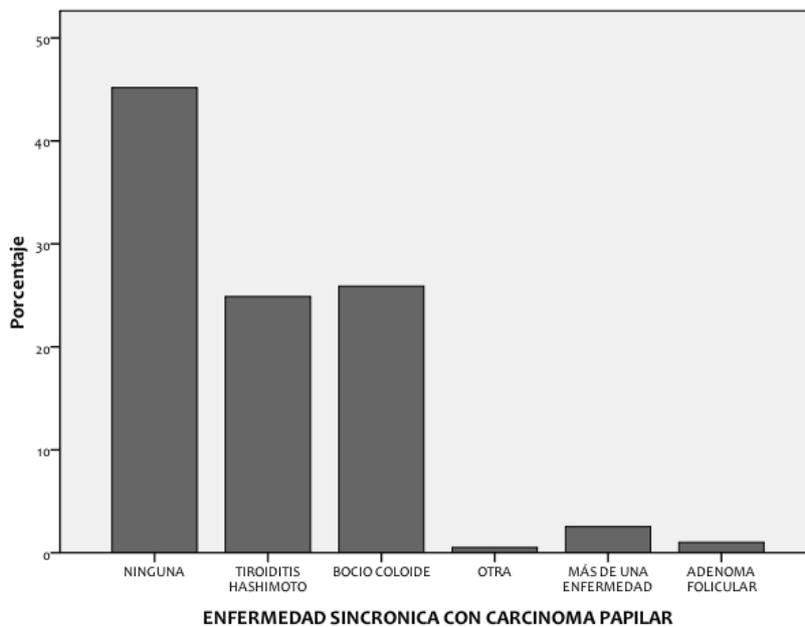


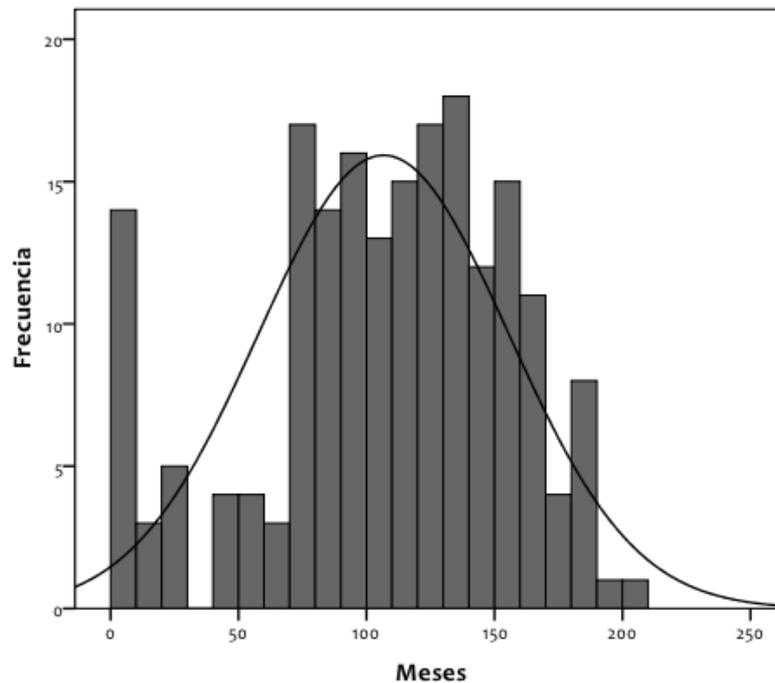
FIGURA 7. ENFERMEDAD SINCRÓNICA CON CARCINOMA PAPILAR.

Tratamiento con yodo radioactivo

A 173 pacientes (97.2%) se les administró ^{131}I en el postoperatorio como tratamiento complementario a la cirugía. La dosis promedio fue de 173 ± 51 mCi.

Seguimiento

La media de seguimiento de los pacientes fue de 8.8 ± 4 años (106 ± 48.7 meses). El 63.4% de nuestros pacientes contaron con 10 años de seguimiento clínico, con un máximo de 15 años. A su vez, menos del 13.7% de los casos tuvo 5 años o menos de seguimiento.



Evaluación bioquímica en el postoperatorio

En la evaluación preoperatoria se mostraron los valores promedio de las PFT's. A continuación se muestra el resultado de la comparación estadística entre los valores pre y postoperatorio utilizando promedios independientes.

PFT'S ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA					
	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
TSH PREOPERATORIA	166	1,6563	1,38190	,01	7,00
T4 PREOPERATORIA	164	108,6465	30,55446	1,65	193,05
T3 PREOPERATORIA	165	3,1273	10,53020	,65	126,00
TG PREOPERATORIA	158	63,9971	90,02032	,00	500,00
TSH POSTOPERATORIA	133	44,2629	32,75577	,01	145,00
T4 POSTOPERATORIA	128	48,1143	37,51478	7,00	168,00
T3 POSTOPERATORIA	127	1,6104	6,53302	,15	74,00
TG POSTOPERATORIA	132	27,1742	66,45879	1,00	550,00

Como se puede ver a continuación existió diferencia significativa en todos los parámetros de las PFT's al comparar antes y después de la cirugía. En todos ellos la relación existente es inversa, lo cual indica, por ejemplo, que previo a la cirugía los pacientes tuvieron niveles mayores (63.9 ± 90) de tiroglobulina en comparación con el postoperatorio (27.1 ± 66.4). Por otro lado el nivel de TSH postoperatoria (44.2 ± 32.7) fue significativamente más alto que el nivel preoperatorio (1.6 ± 1.3).

PFT'S ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA				
	TSH PREOP – TSH POP	T4 POP - T4 PREOP	T3 POP - T3 PREOP	TG POP – TG PREOP
Z	-8,926 ^a	-8,159 ^b	-7,498 ^b	-4,966 ^b
p (bilateral)	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000

PREOP = PRE-OPERATORIO; POP = POSTOPERATORIO. PFT'S MEDIDAS SIN SUSTITUCIÓN HORMONAL.

La media de tiroglobulina postoperatoria fue de 27 ± 66.4 ng/ml. Se documentaron anticuerpos positivos en 12 pacientes. Posterior a la primera dosis de yodo la media de tiroglobulina sérica fue de 13 ± 25.7 ng/ml (rango 0.01- 457).

En la última fecha de seguimiento los niveles tanto de Tg y TSH mostraron que el 74% de los pacientes tenían Tg <1 ng/ml, 12 (6.8%) pacientes con Tg > 10 ng/ml. Asimismo se realizaron estudios de gabinete para valorar la presencia o ausencia de enfermedad y la dosis de yodo acumulada fue de 270.7 ± 206.1 (mediana 200 mCi). En la siguiente tabla se aprecia el yodo acumulado.

DOSIS DE YODO ACUMULADO		
	Frecuencia	Porcentaje
0	5	2,5
100	25	12,7
120	2	1,0
125	5	2,5
130	1	,5
150	45	22,8
200	46	23,4
214	1	,5
250	13	6,6
300	4	2,0
350	7	3,6
400	9	4,6
430	1	,5
450	6	3,0
500	4	2,0
600	5	2,5
650	3	1,5
700	3	1,5
750	2	1,0
780	1	,5
800	4	2,0
850	1	,5
900	2	1,0
1000	1	,5
1050	1	,5
Total	197	100,0

Curación, persistencia y recurrencia de la enfermedad

El seguimiento de los casos permitió evaluar el desenlace de los pacientes en términos de curación, persistencia y recurrencia. Se recomienda al lector consultar las definiciones operacionales de estos conceptos en el apartado de “Pacientes y Métodos”.

RECURRENCIA DE ENFERMEDAD

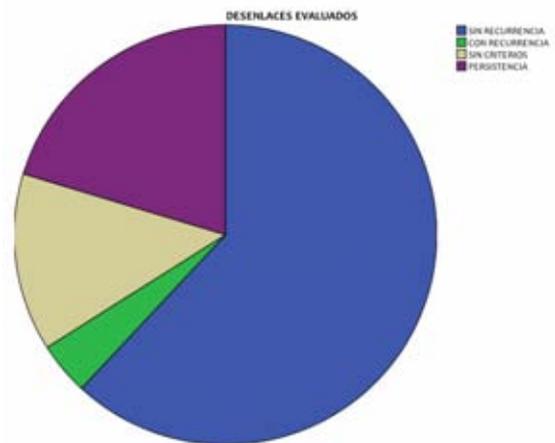
En un total de 8 pacientes se documentó recurrencia de la enfermedad. En los pacientes con recurrencia de la enfermedad, la edad promedio fue de 36 ± 16.7 años, los ocho casos fueron mujeres.

En la gráfica se aprecian los principales sitios de recurrencia los cuales fueron en remanente de hemitiroidectomía (12.5%), recurrencia local (37.5%), ganglios ipsilaterales (37.5%) y en un caso no se pudo determinar el sitio de recurrencia por falta de estudios de imagen.

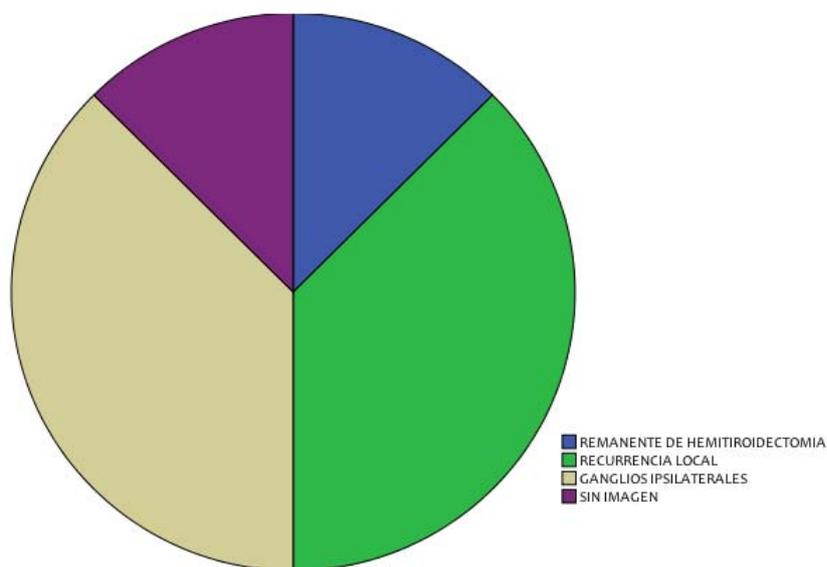
En este caso se estableció la recurrencia por parámetros bioquímicos. Se realizó BAAF de las lesiones identificadas como probable recurrencia en 25% de los casos. Como métodos para diagnosticar la recurrencia además de los niveles bioquímicos de tiroglobulina con TSH, se realizó USG en 37.5%, TAC en 25%, y gammagrama en 50% de los casos. De estos últimos dos resultaron positivos y dos negativos para tejido metastásico.

En uno de los pacientes con gammagrama negativo se realizó PET obteniendo un resultado positivo. En el segundo se obtuvo el mismo resultado pero con MIBI. De los casos con recurrencia documentada, al 25% se les realizó cirugía con resección ganglionar.

DESENLACES EVALUADOS		
	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
SIN RECURRENCIA	122	61,9
CON RECURRENCIA	8	4,1
PERSISTENCIA	40	20,3
SIN CRITERIOS	27	13,7
Total	197	100,0



SITIO DE RECURRENCIA



Para el análisis estadístico se consideraron exclusivamente los 8 casos con recurrencia. En éste, y en los análisis de persistencia y curación, los casos en los que no se lograron completar los criterios pre-establecidos ("sin criterios") se excluyeron del análisis estadístico pues no existía certeza de su estado de enfermedad actual y se consideró que podría introducir sesgo de selección.

Edad y género. Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores con mayor influencia en la recurrencia de la enfermedad por CPT. No presentaron significación estadística para una diferencia de promedios para edad $p=0.63$ (IC_{95%} -13.2 a 8.1). Con respecto al género el 100% de la recurrencias fueron mujeres.

Tamaño del tumor y Multicentricidad. El tamaño reportado por patología de los pacientes sin recurrencia fue una media de 2.7 ± 1.84 y para los tumores con recurrencia de 1.98 ± 0.82 cm ($p = 0.06$). Solo un caso con recurrencia tuvo medición del nódulo por USG (0.11 cm) mientras que en los casos sin recurrencia el tamaño fue de 4.7 ± 7.4 cm ($p = 0.5$). Por el poco número de

casos, tampoco se encontró diferencia significativa entre la multicentricidad (Fisher $p = 0.12$), ni para el análisis por la presencia de un tumor único en un solo lóbulo 25%, cuando se encontraba afectado un lóbulo de manera multifocal 12.5%, en los que se encontró un tumor en cada lóbulo en el 25%, ni en los que presentaron enfermedad multifocal bilateral 12.5%.

La presencia o no de bordes positivos en el reporte de patología no representó influencia en la recurrencia. Asimismo ningún tipo histopatológico se correlacionó con la recurrencia.

Ganglios. No hubo correlación estadística entre la presencia de metástasis ganglionares y la recurrencia ($p = 0.66$). En relación con el número de ganglios afectados, los pacientes sin recurrencia tuvieron en promedio 2.8 ganglios mientras que los pacientes con recurrencia 2.9 ganglios ($p = 0.87$).

Tiroglobulina. En el análisis bivariado con prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney no se observó significación estadística al querer comparar los casos que recurrieron con aquellos que no presentaron dicho desenlace. Estos resultados se hicieron tanto para Tg y TSH pre y postoperatoria como con Tg y TSH pre y post primera dosis de ^{131}I .

PFT'S Y TSH CON RECURRENCIA						
	TSH PREOP	TG PREOP	TG POP	TSH POP	TG 1ª POY	TSH 1ª POY
U de Mann-Whitney	433,000	278,500	241,000	184,500	515,000	425,000
W de Wilcoxon	6649,000	306,500	4706,000	4744,500	8900,000	461,000
Z	-,117	-1,134	-,600	-1,445	-,009	-,848
P (bilateral)	,907	,257	,548	,149	,993	,396

PREOP = PREOPERATORIO; POP = POSTOPERATORIO; POY = POSTYODO

1ª dosis de yodo postoperatorio. Asimismo se comparó la cantidad de mCi de la primera dosis de yodo administrada en el postoperatorio con la recurrencia. Los resultados mostraron una media de 171 vs 177 mCi en los casos que recurrieron vs lo que no recurrieron sin significancia estadística ($p = 0.75$).

Extensión de la primera cirugía. No obtuvo significación estadística para el tipo de cirugía realizada (total vs no total) y la recurrencia del carcinoma (Fisher $p = 0.51$).

Invasión. No hubo significación estadística para la invasión tumoral capsular o vascular y recurrencia con $p = 0.68$.

PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD

Edad y género. Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores con mayor influencia en la persistencia de la enfermedad por CPT. El ser mujer presentó mayor proporción de casos *sin* persistencia de la enfermedad en comparación con los hombres (91.6% vs 8.4%, $p = 0.035$). En relación con la edad, no existió diferencia entre los grupos con persistencia vs sin persistencia (40.7 vs 38.8 años, $p = 0.32$).

Tamaño del tumor y Multicentricidad. El tamaño reportado por patología de los pacientes sin persistencia fue de una media de 2.6 ± 1.5 y para los tumores con persistencia fue de 3.0 ± 2.3 cm ($p = 0.86$). Por el otro lado, tampoco se encontró diferencia significativa entre la multicentricidad ($p = 0.17$), ni para el análisis por la presencia de un tumor único en un solo lóbulo ($n=21$, 43.8%), cuando se encontraba afectado un lóbulo de manera multifocal ($n=6$ 12.5%), en los que se encontró un tumor en cada lóbulo en el ($n=9$, 18%), ni en los que presentaron enfermedad multifocal bilateral ($n=6$, 12.5%), sin significación estadística (Fisher $p=0.57$). Ningún tipo histopatológico se correlacionó con la recurrencia ($P = 0.53$).

Ganglios. La presencia de ganglios metastásicos en la primera cirugía mostró asociación con mayor proporción de casos con persistencia (42.3% vs 15.4%, $p = 0.01$). En relación con el número de ganglios afectados, los pacientes con persistencia presentaron mayor número de ganglios positivos en patología para enfermedad metastásica vs aquellos sin persistencia (4.9 vs 1.9 ganglios, U de Mann Whitney; $p = 0.002$).

Tiroglobulina. En el análisis bivariado con prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney se observó significación estadística al comparar los promedios de Tg preoperatoria entre aquellos casos que persistieron con aquellos que no persistieron enfermos (112.7 vs 40.9 ng/ml, $p = 0.00002$). El resto de los parámetros medidos en el periodo postoperatorio y post-dosis de yodo (Tg y TSH) no fueron analizados dado que son mediciones que definen el desenlace de persistencia.

1ª dosis de yodo postoperatorio. Asimismo se comparó la cantidad de mCi de la primera dosis de yodo administrada en el postoperatorio con la persistencia. Los resultados mostraron una media de 190 vs 170 mCi en los casos que recurrieron vs lo que no recurrieron con $p = 0.027$, lo cual sugeriría que a mayor dosis de yodo utilizada mayor persistencia de la enfermedad, sin embargo, consideramos que este fenómeno se explica porque los casos más graves son aquellos que reciben mayor dosis de yodo en este Instituto.

Extensión de la primera cirugía. No obtuvo significación estadística para el tipo de cirugía realizada (total vs no total) y la persistencia del carcinoma (Fisher $p = 0.10$).

Invasión. Por otro lado, se encontró asociación entre invasión tumoral capsular o vascular y persistencia con $p = 0.05$.

CURACIÓN

Edad y género. Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores con mayor influencia en la curación de la enfermedad por CPT. El género no presentó diferencias en la proporción de sujetos con curación. En relación con la edad, tampoco existió diferencia entre los grupos de curación vs sin curación ($p = 0.43$).

Tamaño del tumor y Multicentricidad. El tamaño reportado por patología de los pacientes sin curación fue de una media de 2.8 ± 2.2 cm y para los tumores con persistencia fue de 2.6 ± 1.5 ($p = 0.76$). Por el otro lado, resultó interesante identificar que los pacientes con un solo lóbulo involucrado presentaron mayor proporción de curación (65.1%) en comparación con aquellos

casos con enfermedad multicéntrica (34.9%) con diferencia significativa ($p = 0.039$). Para el análisis por la presencia de un tumor único en un solo lóbulo ($n=56$, 64.4%), cuando se encontraba afectado un lóbulo de manera multifocal ($n=8$, 9.2%), en los que se encontró un tumor en cada lóbulo en el ($n=15$, 17.2%), ni en los que presentaron enfermedad multifocal bilateral ($n=7$, 8.0%), sin significación estadística ($p=0.51$). Ningún tipo histopatológico se correlacionó con la curación ($p = 0.89$).

Ganglios. La presencia de ganglios metastásicos en la primera cirugía mostró asociación con menor proporción de casos con curación (50.0% vs 80.8%, $p = 0.009$). En relación con el número de ganglios afectados, los pacientes con curación presentaron menor número de ganglios positivos en patología para enfermedad metastásica vs aquellos sin curación (1.8 vs 5.1 ganglios, U de Mann Whitney; $p = 0.0004$).

Tiroglobulina. Los parámetros medidos de PFT's en el periodo pre y postoperatorio y pre y post-dosis de yodo (como Tg y TSH) no fueron analizados dado que son mediciones que definen el desenlace de curación.

1ª dosis de yodo postoperatorio. Asimismo se comparó la cantidad de mCi de la primera dosis de yodo administrada en el postoperatorio con la curación. Los resultados mostraron una media de 170 vs 187 mCi en los casos que se curaron vs lo que no se curaron con $p = 0.04$, lo cual sugeriría que a menor dosis de yodo utilizada mayor es la curación de la enfermedad. Sin embargo, consideramos que este fenómeno se explica porque los casos más graves son aquellos que reciben mayor dosis de yodo en este Instituto.

Extensión de la primera cirugía. La extensión de la cirugía mostró asociación con mayor número de casos curados. La proporción de sujetos con tiroidectomía total y curación fue del 95.4% vs el 4.6% de los casos que se curaron con procedimientos no totales ($p = 0.04$).

Invasión. Aunque existió tendencia, no alcanzó significancia estadística la asociación entre ausencia de invasión invasión tumoral capsular o vascular y la curación con $p = 0.09$.

DISCUSIÓN

La incidencia de la enfermedad de carcinoma papilar tiroideo ha reportado un incremento mundial, dato evidente en el estudio realizado dentro de este mismo instituto. En lo reportado en EU, el incremento es mayor en las mujeres con un incremento de 7.8 veces comparado con el de los hombres de 6.8 veces. La relación entre mujer:hombre fue similar 7 y 8.5 a 1. La muestra estudiada en este trabajo tiene una edad promedio de 40 años con predominio de casos en el género femenino. En el estudio previo de Herrera y cols (12), la edad promedio y relación de género fueron semejantes lo que sugiere que la enfermedad ha sufrido pocas modificaciones en estos rubros con el paso del tiempo. Persiste siendo frecuente en la cuarta a la quinta décadas de la vida, con mayor predominio en mujeres aunque hay que tomar en cuenta que en el Instituto la población predominante es de éste género. En comparación con el estudio previo y por la diferencia de periodos en que se realizaron, en el estudio previo solo contaron con BAAF en el 31% de los pacientes estudiados en comparación con el 99.4% del estudio actual. Esto está relacionado con la fecha en la que se introdujo este método de estudio y diagnóstico.

Se han descrito un total de 17 sistemas de estadificación para pacientes con cáncer papilar de tiroides, en donde se utilizan diversas variables con significación estadística según diversos estudios. En la población mexicana se cuenta con dos estudios que analizan la presencia de factores pronósticos uno de ellos realizado en este mismo instituto, en un periodo de 1945 a 1992. Sin embargo la mayoría de las variables usadas en estos sistemas se obtienen postquirúrgicas, por lo que no son útiles en la práctica ya que no es posible obtenerlas antes de ofrecer un tratamiento al paciente.

En un análisis comparativo de nuestra cohorte se lograron identificar como factores de riesgo para los desenlaces estudiados a los siguientes:

DESENLACE	FACTORES ASOCIADOS QUE FAVORECEN EL DESENLACE
<i>RECURRENCIA</i>	<i>Ninguno, posiblemente por el número pequeño de casos</i>
<i>PERSISTENCIA</i>	<i>Hombres Ganglios metastásicos en la primera cirugía Tiroglobulina preoperatoria Invasión capsular o vascular</i>
<i>CURACIÓN</i>	<i>Tumor sin multicentricidad Ausencia de ganglios metastásicos en al primera cirugía Tiroidectomía total</i>

Similar a lo reportado en la literatura se identificaron como variables independientes para persistencia de la enfermedad a la invasión extratiroidea y a la invasión capsular. A diferencia de otras cohortes encontramos invasión extratiroidea a músculo, tráquea, esófago y nervio laríngeo en el transoperatorio, aún sin identificar lesiones metastásicas a distancia en dichos pacientes. Con los siguientes porcentajes: tejidos peritiroideos 19%, músculo 9.6%, tráquea 2.2%, esófago 0.6% y con bordes quirúrgicos positivos en 15% de los casos. Comparado con el

estudio previo, los porcentajes mencionados son para musculo de 45%, para tráquea de 16%, para el nervio laríngeo recurrente de 7%, esófago 6% y laringe 5%. Nuestras frecuencias son mayores a las informadas en series internacionales, aunque con menor frecuencia en comparación con el estudio previo, probablemente en relación al tratamiento más temprano de la lesión.

Tamaño

Según lo reportado en la literatura, hasta 45% de los CPT se detectan con < 1cm. Estos tumores tienen un pronóstico generalmente benigno, sin embargo puede ocurrir enfermedad persistente o recurrente entre 1.4% y 6%. En nuestro estudio se reportaron 19 casos de CPT con menos de 1 cm de diámetro (10.6%) de los cuales no se presentó recurrencia en ninguno, hubo persistencia en 8 y curación en 7 casos.

Se ha observado correlación directa entre el tamaño y la agresividad del tumor lo cual en este trabajo no fue significativo. Sin embargo, es posible que la detección más temprana del carcinoma papilar en comparación con el estudio previo haya influido en este resultado. En el estudio de Herrera y cols (12) la media de la lesiones fue de 3 ± 2 cm y 75% <4 cm, mientras que en este trabajo se encontró la enfermedad con una media de $2-6\pm 1.6$ cm con el 85% <4 cm. Estos parámetros tienen semejanza a lo reportado en otras series con un media de 2.1cm o con una prevalencia de 13% de más de 4cm (23).

Ganglios

En estudios con disección ganglionar como procedimiento estandarizado se ha encontrado una frecuencia de metástasis hasta de 74%, con 12% en los compartimientos yugulares sin afección del central, por lo que se ha sugerido por algunos estudios estandarizar la disección ganglionar en todos los pacientes. (8)

Tomando en cuenta que a principios de la década de los 90's se estableció de manera rutinaria la disección ganglionar, se encontró diferencia entre la frecuencia del tipo de cirugías comparada con el estudio previo. Aún cuando sólo en el 22 % de los casos se realizo linfadenectomía yugular uni o bilateral por diagnóstico preoperatorio de adenopatía asociada a tumoración tiroidea o incidental transoperatorio, y en el 16% se realizó disección del compartimiento central de forma rutinaria.

Tiroglobulina

Existe una relación directa entre la masa tiroidea y la cantidad de tiroglobulina sérica, ello es útil pues determinar los niveles de Tg preoperatoria permite reconocer tumores que secretan Tg. El monitoreo con este marcador es útil en estos pacientes. En el postoperatorio, los niveles de Tg dependen de la resección completa y los niveles disminuyen con una vida media de 2 a 4 días. Ronga et al ha sugerido que niveles postoperatorios, determinados días después de

cirugía de >70ng/ml y antes de radioyodo predicen metástasis ganglionares y a distancia. Sin embargo, según Schlumberger y Baudin, la medición debe realizarse 3 o más meses después de cirugía pues si la cantidad de tejido residual idealmente es menor a 2 gramos los niveles séricos esperados serían < 2ng/ml.

Después del tratamiento quirúrgico y con yodo, Torrens y Burch en 2001 determinaron que la medición de Tg bajo tratamiento con T4 (TSH suprimida < 0.1 mU/L) >10ng/l establece el diagnóstico de recurrencia en 21% y >30ng/ml en 43%. Sin embargo, ya que la determinación de Tg suprimida puede no diagnosticar algunos pacientes por lo que se recomienda también la determinación con TSH estimulada, ya sea con rhTSH o suspendiendo la administración de T4. Hauge et al, Mazzaferri y Kloos en 2001 reportaron una sensibilidad de 100% si los valores son >2ng/ml y de 97% si los valores son >5ng/ml. (24).

Se ha descrito un riesgo de 3% de recurrencia en caso de Tg indetectable y ganglios metastásicos, identificando la presencia de Tg con niveles detectables en los siguientes 6 a 12 meses del postoperatorio como factor de riesgo en el 40% para persistencia o recurrencia de enfermedad. (8). En el caso del estudio los niveles de tiroglobulina presentaron significación estadística en las tres mediciones, postoperatoria y posterior a la primera dosis de yodo. Se logro un nivel de corte de 10 ng/ml como significativamente relacionado con la recurrencia en las mediciones antes mencionadas, así como > a 2 ng/ml después de la administración de radioyodo. Sin embargo es de importancia notar que las mediciones no están protocolizadas por fecha, dentro de la institución por lo que es necesario un análisis posterior de esta variable.

Edad

En concordancia con lo reportado por Kjellman P. et al (25) y Herrera et al (12) la edad no demostró correlación con el pronóstico como variable independiente para recurrencia de la enfermedad, (25), en contraposición con lo reportado en otros estudios (6,26,27) y analizado en la mayorías de las escalas pronosticas.

Género

En este estudio y en concordancia con lo reportado por Toniato et al, no se encontró significación estadística entre género y recurrencia. Sin embargo, si se presentó significación estadística entre género masculino y persistencia de la enfermedad, lo que le confiere un peor pronóstico a este grupo de pacientes como se menciona en algunas series. (6,7,13)

Tipo de cirugía

Ha existido controversia en relación con la extensión de la cirugía para el tratamiento del CPT, Mazzaferri et al a descrito una recurrencia de 5-10% en el lóbulo remanente posterior a hemitiroidectomía y con incidencia alta de metástasis pulmonares subsecuentes, por lo que al igual que otros autores, han mencionado que la extensión de la cirugía es un factor que influye en la recurrencia tumoral, así como disminuye la mortalidad cuando el procedimiento quirúrgico es más extenso, por ejemplo con la tiroidectomía total o casi total. En el caso de este estudio se encontró en 21.1% de los casos afección bilateral por lo que en caso de no haberse realizado una resección completa de la tiroides, ha este subgrupo de pacientes se les

hubiera dejado enfermedad en el lóbulo residual. A su vez, en este trabajo, la cirugía total se asoció con mayor proporción de sujetos curados con significación estadística lo cual también resultó relevante. (28)

CONCLUSIONES

En este estudio se logró identificar factores de riesgo que pueden ayudar a identificar aquellos casos con mayor probabilidad de curación o persistencia de la enfermedad, pero no así para recurrencia. En el estudio de 1993 (12) dentro de la misma institución y con otra de las escalas ya utilizadas a nivel internacional (MACIS), agregó significación estadística la resección completa en la primera cirugía. También obteniendo significación estadística al agregar multicentricidad como factor pronóstico.

Asimismo algunos de los factores pronósticos identificados es posible obtenerlos en el preoperatorio como son el género y los niveles de tiroglobulina. El número de ganglios, la invasión y el tipo de cirugía realizada serán determinantes para que en el postoperatorio se evalúe su presencia y el pronóstico de los pacientes. Se sugiere contar con estos parámetros en el preoperatorio y postoperatorio, respectivamente. El primero además con fines de seguimiento ya que los niveles tanto en el postoperatorio como posterior a la administración de yodo se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad como ya se ha reportado en otras series y guías de manejo, los segundos como parámetros a considerar en el seguimiento de los casos para evaluar persistencia o curación del padecimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jermal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J& Thun MJ. *Cancer Statistics*. 2007 A Cancer Journal for Clinicians (57) 43-66.
2. Santisteban, Garcilaso Riesco-Eizaguirre and Pilar. *New insights in thyroid follicular cell biology and its impact in thyroid cancer therapy* 2007 Endocrine-Related Cancer (14); 957-977.
3. McNicol, Anne Marie. *Pathology of thyroid tumours* 2007 Surgery (25); 458-462.
4. Hossein Gharib, Enrico Papini. *Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment* 2007 Endocrinol Metab Clin N Am (36); 707–735.
5. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. *Thyroid Nodule Guidelines* 2006 Endocr Pract (12); 63-102.
6. Mazzaferri EL, Jhiang SM. *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer* 1994 Am J Med (97); 418-428.
7. Antonio Toniato, Isabella Boschini, Dario Casara, Renzo Mazaroto, Domenico Rubello, Mariarosa Pelizza. *Papillary Thyroid carcinoma: Factors Influencing Recurrence and Survival* 2008, Ann. Surg. Oncol (15).
8. Sophie leboulleux, Carole Rubino, Eric Baudin, Bernard Caillou, Dana M. Hartl, Jean-Michel Bidart, Jean-paul Travagli, and Martin Schlumberger. *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* 2005 J Clin Endocrinol Metab (90); 5723-5729.
9. Akslen, Lars A. *Prognostic Importance of Histologic Grading in papillary thyroid Carcinoma*. 1993 Cancer (72); 2680-2685.
10. Yildirim, Emin. *A model for predicting outcomes Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Model Performance in Comparison with Other Classification Systems*. 2005 J Am Coll Surg (200); 378-392.
11. Julio C Furlan, Yvan C Bedard, Irving B Rosen. *Clinicopathologic Significance of Histologic Vascular Invasion in Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas*. 2004 J Am Coll Surg (198); 341-348.
12. Miguel F. Herrera, Carlos M. López-Graniel, Jorge Saldaña. *Papillary Thyroid Carcinoma in Mexican Patients: Clinical Aspects and Prognostic Factors* 1996 World J. Surg (20); 94-100.
13. NCCN, *Practice Guidelines in Oncology*. 2007 v.2.

14. Brian Hung-Hin Lang, Chung-Yau Lo, Wai-Fan Chan, MBBS, FRCS, King-Yin Lam, and Koon-Yat Wan *Staging Systems for Papillary Thyroid Carcinoma. A Review and Comparison* 2007 *Ann Surg* (245); 366–378.
15. Haglund, Voutilainen PE. Siironen P. Franssila KO. Sivula A. Haapiainen RK. *AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma* 2003 *Anticancer Research* (23); 4283-8.
16. Lang B, Lo C, Chan W, et al. *Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison* 2007 *Ann Surg* (245); 366–78.
17. Jhiang SM, Cho JY, Ryu KY, De Young BR, Smanik PA, Mcgauchy VR, Fischer AH, Mazzaferri EL. *An immunohistochemical study of Na/I symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues* 1998 *Endocrinology* (139); 4416-4419.
18. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, Ikeda M, Katoh R, Kawaoi A, Muramatsu A, Onaya T. *Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas* 1998 *J Clin Invest* (101); 1296-1300.
19. Morris, C.H. Baker and J.C. *The Sodium-Iodide Symporter*. 2004, *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* (4); 167-174.
20. Jung-Jun Min, June-Key Chung, Yong Jin Lee, Jae Min Jeong, Dong Soo Lee, Ja June Jang, Myung Chul Lee, Bo Youn Cho. *Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma* 2001 *European Journal of Nuclear Medicine* (28)
21. Lee SJ., Choi KC., Han JP, Park YE, Choi MG. *Relationship of sodium/iodide symporter expression with ¹³¹I whole body scan uptake between primary and metastatic lymph node papillary thyroid carcinomas* 2007 *Journal of Endocrinological Investigation* (30); 28-34.
22. KEH-CHUAN LOH, FRANCIS S. GREENSPAN, FANG DONG THEODORE R. MILLER, AND PETER P. B. YEO *Influence of Lymphocytic Thyroiditis on the Prognostic Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma* 1999, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (84); 458–463.
23. Ian Mitchell, Edward H. Livingston, Alice Y. Chang, Shelby Holt, William H. Snyder, Ildiko Lingvay and Fiemu E. Nwariaku. *Trends in thyroid cancer demographics and surgical therapy in the United States* 2007 (142); 823-8.
24. Harish., K. *THYROGLOBULIN: CURRENT STATUS IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA (REVIEW)* 2006 *Endocrine Regulations* (40); 53-67.
25. P. Kjellman, J. Zedenius, G. Lundell, M. Baˆckdahl, L.-O. Farnebo, B. Hamberger, C. Larsson, G. Wallin. *Predictors of outcome in patients with papillary thyroid carcinoma* 2006 *EJSO* (32); 345-352.

26. Paolo Miccoli, Michele N. Minuto, Clara Ugolini, Erica Panicucci, Marco Massi, Piero Berti, and Fulvio Basolo. *Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age* 2008 *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (138); 200-203.

27. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. *Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma* 1990 *J Clin Endocrinol Metab* (71).

28. Mazzaferri EL. and Kloos RT. *Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer* 2007 *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (86); 1447-1463.

29. Faquin WC. 2003 *Pathol case rev*