

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**COMPARACION DE LOS SISTEMAS DE ESTRATIFICACION DE
RIESGO DE RECURRENCIA Y MORTALIDAD POR CANCER
DIFERENCIADO DE TIROIDES (ATA, ETA Y CONSENSO
MEXICANO DE CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES)
APLICADOS A LOS PACIENTES CON CANCER DE TIROIDES
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL CMN
20 DE NOVIEMBRE ENTRE ENERO DEL 2000 Y DICIEMBRE DE
2008**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. EMMANUEL RIVERA LOPEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:
ENDOCRINOLOGIA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. ALMA VERGARA LOPEZ
DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ**



**NO. REGISTRO DE PROTOCOLO
264.2010**

2010



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.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Miguel Ángel Guillén González
Profesor Titular

Dra. Alma Vergara López
Asesor de Tesis

Dr. Emmanuel Rivera López

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada a Dios por permitirme ser parte de esta maravillosa carrera, permitiéndome superarme cada día y llenarme de felicidad por un nuevo objetivo cumplido y el inicio de una nueva etapa.

A mis padres por todo su cariño, apoyo y enseñanzas de manera incondicional. A Liliana por estos maravillosos años que me has permitido estar a tu lado y por llenarme de felicidad al formar una nueva familia, extender la mía y me recibas en la tuya.

A mis maestros por el tiempo dedicado en mi formación como médico especialista y como persona, a la Dra. Alma Vergara por el tiempo dedicado desinteresadamente en nuestra formación como médico y como persona con el único interés de formar endocrinólogos de excelencia, al Dr. Miguel Ángel Guillén por su tiempo, enseñanzas y paciencia, gracias doctor por todas sus enseñanzas en endocrinología, en medicina y de la vida, por sus regaños en un intento de que mejorará y por compartir sus conocimientos y experiencia con nosotros, a la Dra. Karla Martínez y al Dr. Irineo Escudero por su paciencia, sus enseñanzas y su amistad que comparten con todos nosotros.

A mis compañeros y amigos, a Luisa Isibasi, Eugenia Campos, Teresita Tello, Rafael Díaz y en especial a Ashanty por sus enseñanzas, su ayuda para esta tesis. A Adriana Balderrama por aguantarme estos 2 años y estar siempre conmigo, tanto en las buenas como en las malas, y a Alejandro Luque por su amistad, compañía aunque no pudo terminar este ciclo con nosotros. A Aldo García, Cynthia Osorto, Lidia Arce, Miriam Vargas y Javier Macías por su amistad, su compañía y aunque no me lo quieran creer por sus enseñanzas, en serio he aprendido mucho a su lado.

A mis compañeros residentes de las otras especialidades, especialmente a los de nefrología y dermatología, compartiendo el día a día en el hospital, a los de oncología quirúrgica, neurocirugía y angiología por esas guardias llenas de satisfacción, aunque otras de frustración.

Finalmente a los pacientes que confiaron su salud en mis manos y que fueron los mejores maestros en mi proceso de enseñanza, gracias por haber creído en mí.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	4
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCION	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACION	18
PROTOCOLO DE INVESTIGACION	20
HIPOTESIS	20
OBJETIVOS	20
GENERAL	20
ESPECIFICOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
DISEÑO DEL ESTUDIO	21
UNIVERSO.....	21
METODO DE MUESTREO	21
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	21
UNIDAD DE OBSERVACION	21
GRUPO CONTROL	21
CRITERIOS DE SELECCION.....	22
VARIABLES DEL ESTUDIO	22
PRUEBA PILOTO	23
RECOLECCION DE DATOS	23
ANALISIS ESTADISTICO	23
ASPECTOS ETICOS	24
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	24

RESULTADOS	25
ANALISIS UNIVARIADO	25
ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA ATA 2009	25
ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA ETA 2006	25
ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA SMNE 2009.....	25
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DE LAS ESCALAS DE ESTRATIFICACION PRONOSTICA DE RECURRENCIA.....	26
ANALISIS BIVARIADO	26
ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA ATA 2009	26
ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA ETA 2006	27
ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA SMNE 2009.....	27
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DE LAS ESCALAS DE ESTRATIFICACION PRONOSTICA DE RECURRENCIA	28
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	32
ANEXOS	33
GRAFICOS	33
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS	34
TABLAS	35
BIBLIOGRAFIA	38

RESUMEN

Introducción: El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrinológica más frecuente. El diagnóstico oportuno, el tratamiento y el seguimiento adecuados hacen que esta neoplasia tenga un buen pronóstico. Se han descrito factores pronósticos para mortalidad y factores de riesgo para recurrencia; así mismo, se han creado escalas pronósticas por algunas sociedades para predecir estos dos objetivos finales y poder seleccionar mejor a los pacientes que se podrían beneficiar de una vigilancia y manejo más estricto a largo plazo.

Objetivo: Comparar las 3 principales escalas para estratificación según el riesgo de recurrencia propuestas por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) en 2009, la Asociación Europea de Tiroides (ETA) en el 2006 y la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE) en 2009 en pacientes mexicanos atendidos en el CMN 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E.

Material y métodos: Es un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal, basado en la información obtenida de la revisión de expedientes de los pacientes que acudieron a consulta de Endocrinología de Enero 2000 a Diciembre 2008 con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides. Se analizaron las principales variables epidemiológicas y la presencia de recurrencia de los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Se aplicaron las escalas de estratificación de riesgo para recurrencia según la ATA 2009, ETA 2006, SMNE 2009. Se realizó análisis univariado y estadística descriptiva de las variables demográficas y análisis bivariado con estadística analítica del riesgo de recurrencia según las escalas pronósticas y la presencia de recurrencia en cualquier momento de la evolución, así como un subanálisis univariado y bivariado para recurrencia y los principales factores de riesgo tomados en cuenta en dichas escalas.

Resultados: Se incluyeron 237 pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides. Las principales características demográficas fueron descritas y publicadas previamente (1). El tiempo promedio de seguimiento fue de 9 años (1-43 años) y la recurrencia se presentó en el 36.9% de los pacientes. El estado actual de salud al momento del estudio fue: 88.6% en remisión, 9.7% activos y muerte en 4 pacientes (1.7%). La estratificación del riesgo de recurrencia según las escalas propuestas fue la siguiente: según ATA 2009, alto riesgo 19%, riesgo intermedio 32.9% y riesgo bajo 48.1%; según ETA 2009, alto riesgo 49.4%, riesgo bajo 38.4% y riesgo muy bajo 12.2%; según SMNE 2009, alto riesgo 63.3%, bajo riesgo 24.5% y riesgo muy bajo 12.2%. La recurrencia se presentó en 68.9%, 52.1% y 46% de los pacientes clasificados de alto riesgo por ATA, ETA y SMNE respectivamente, y ningún paciente clasificado como de muy bajo riesgo por ETA y SMNE 2009 recurrieron. **Otros factores de recurrencia.** La extensión extracapsular, infiltración a tejidos blandos, tumor multifocal, tamaño tumoral $\geq T3$, metástasis ganglionares y el remanente tumoral postquirúrgico se asociaron a mayor riesgo de recurrencia; por el contrario, solo infiltración a la cápsula sin sobrepasarla, infiltración vascular, histología agresiva y metástasis a distancia no se asociaron a mayor recurrencia.

Conclusiones: Hay diferencias en la estratificación del riesgo de recurrencia según las escalas revisadas. Mientras que la ETA 2006 y la SMNE 2009 incluyen pacientes con muy bajo riesgo, de los cuales ninguno presentó recurrencia, la ATA 2009 propone un grupo de riesgo intermedio no considerado en las otras 2. La infiltración a la cápsula es considerada de alto riesgo de recurrencia

para la SMNE 2009 y no para la ETA 2006 ni para la ATA 2009, las cuales sólo consideran la extensión extracapsular como de alto riesgo. La infiltración a la cápsula, pero sin extensión extracapsular no se asoció a mayor recurrencia, lo que podría explicar la sobre-estimación del riesgo de recurrencia de la SMNE 2009 encontrada en pacientes de alto riesgo respecto a sus equivalentes en la ATA 2009 y ETA 2006.

Palabras clave: Cáncer de tiroides, riesgo de recurrencia, recurrencia y seguimiento.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasia. Early diagnosis, treatment and follow-up make this neoplasm has a good prognosis. Have been described prognostic factors for mortality and risk factors for recurrence, and prognostic scales have been created by some companies to predict these two late goals and to better select patients who could benefit from stricter monitoring and management to long term. **Objective:** To compare the 3 major scales for the risk stratification of recurrence proposed by the American Thyroid Association (ATA) in 2009, the European Thyroid Association (ETA) in 2006 and the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology (SMNE) in 2009 in Mexican patients treated at the CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. **Material and methods:** A prospective, observational, longitudinal, based on information obtained from chart review of patients attending an outpatient clinic of Endocrinology, from January 2000 to December 2008 with a diagnosis of differentiated thyroid cancer. Main variables were analyzed epidemiological and presence of recurrence of patients with papillary thyroid cancer. The scales of stratification of risk for recurrence according to the ATA 2009, ETA 2006, SMNE 2009. A univariate analysis and descriptive statistics of demographic variables and statistical analysis with analytical bivariate risk of recurrence by prognostic scales and the presence of recurrence at any time of evolution, as well as univariate and bivariate sub-analysis for recurrence and the main factors risk taken into account in these scales. **Results:** 237 patients diagnosed with papillary thyroid cancer. The main demographic characteristics were described and published previously (1). The average follow up was 9 years (1-43 years), recurrence occurred in 36.9% of patients. The current state of health at the time of the study: 88.6% in remission, 9.7% active and death in 4 patients (1.7%). The recurrence risk stratification according to the scales proposed was this: ATA 2009, 19% high risk, 32.9% intermediate risk and 48.1% low risk; ETA 2009, 49.4% high risk, 38.4% low risk and 12.2% very low risk; SMNE 2009, 63.3% high risk, 24.5% low risk and 12.2% very low risk. Recurrence occurred in 68.9%, 52.1% and 46% of patients classified as high risk by ATA, ETA and SMNE respectively, and no patient classified as very low risk by ETA and SMNE 2009 relapsed. **Other factors of recurrence:** Extracapsular extension, soft tissue infiltration, multifocal tumor, tumor size $\geq T3$, lymph node metastasis and tumor remaining after surgery were associated with increased risk of recurrence; on the other side, only infiltration without crossing the capsule, vascular invasion, aggressive histology and distant metastases were not associated with increased recurrence.

Conclusions: Differences exist in risk stratification of recurrence according to the revised scales. While the ATA 2006 and SMNE 2009 include a very low risk patients category, of whom none had recurrence, the ATA 2009 proposes an intermediate risk group not considered in the other. Infiltration into the capsule is considered a high risk of recurrence for SMNE 2009 and not for the ATA 2006 or for ATA 2009, which considered only extracapsular extension as high risk. Extracapsular extension, but not Infiltration into the capsule was associated with higher recurrence, which could explain the over-estimation of risk of recurrence found with SMNE 2009 in high-risk patients compared to their counterparts in the ATA 2009 and ATA 2006.

INTRODUCCION

Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides.

Los carcinomas de tiroides reconocidos clínicamente constituyen menos del 1% de todos los tumores malignos en el ser humano, con una incidencia anual que varía alrededor del mundo de 0.5 a 10 casos por 100 000 habitantes. El cáncer de tiroides es tan prevalente como el mieloma múltiple, dos veces más común que la enfermedad de Hodgkin y comparable en frecuencia a los cánceres del esófago, laringe, boca y cuello uterino. Es la lesión endocrina maligna más común, representando 90% de todos los cánceres endócrinos. La Sociedad Americana de Cáncer estima que se diagnostican 17,000 nuevos casos de cáncer tiroideo y 1300 muertes relacionadas a éste anualmente en los Estados Unidos (EEUU).

La incidencia de cáncer de tiroides se ha venido incrementando durante los últimos 30 años y éste es ahora el séptimo cáncer más común en mujeres; en EEUU aumentó de 3.6 por 100,000 habitantes en 1973 a 8.7 por 100,000 habitantes en 2002, prácticamente a expensas de la variedad histológica papilar. Se espera una incidencia anual en EEUU de 33,500 casos hacia el 2009, con una edad promedio al diagnóstico de 45 años, más común en mujeres aunque con tasas de mortalidad mayores en los hombres; de las 1530 muertes esperadas por cáncer de tiroides en el 2007, 650 muertes fueron en hombres, posiblemente relacionado a una mayor edad al diagnóstico en éstos. A pesar de esta incidencia en aumento, la mortalidad del cáncer tiroideo ha permanecido estable, lo que nos habla del relativo buen pronóstico de ésta neoplasia respecto a otros tipos de cánceres. Con un tratamiento apropiado la tasa de sobrevivencia del cáncer tiroideo es muy alta, siendo en EEUU un aproximado de 190,000 pacientes sobrevivientes del cáncer, algunos con más de 40 años después del diagnóstico.

El cáncer de tiroides usualmente se origina de la célula folicular, y los podemos clasificar en cuatro distintos tipos histológicos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificada inicialmente publicada en 1974 y posteriormente modificada en 2004 (tabla 1): el papilar, el cual constituye la mayor parte de los casos (80%), con su mayor subtipo la variante folicular; el folicular, el cual le sigue en frecuencia (10-15%); y el oxifílico o de células de Hürthle, que algunos clasifican como parte de la variedad folicular; además, el cáncer de tiroides puede originarse de las células parafoliculares o células C dando lugar al cáncer medular (5%). Otros subtipos menos comunes incluyen el cáncer indiferenciado de tiroides como el anaplásico, el cual deriva de la dediferenciación de los subtipos diferenciados. Además, se han identificado y clasificado otras variedades o subtipos histológicos del cáncer papilar de tiroides, como la variedad folicular, macrofolicular, columnar, de células altas, de células oncocíticas, esclerosante difuso entre otros (tabla 2). Cada subtipo histológico difiere substancialmente en relación al modo inicial de diseminación y patrón subsecuente de recurrencia y involucrimiento metastásico.

Forma de presentación del cáncer diferenciado de tiroides.

Generalmente la forma de presentación del cáncer de tiroides es como nódulo tiroideo sólido, encontrado ya sea en una exploración física rutinaria, durante una cirugía para enfermedad benigna o incidentalmente durante un estudio de imagen realizado por otra razón. El diagnóstico del cáncer de tiroides necesita confirmación citológica o histológica, por lo que la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es el método con mejor perfil de costo-efectividad para distinguir preoperatoriamente nódulos benignos de malignos. Muchas neoplasias foliculares y de células de Hürthle son grandes (2-5 cm), relativamente suaves, y generalmente benignas (aproximadamente 80%); sin embargo, las grandes neoplasias son más probables sean malignas especialmente en hombres y en mayores de 50 años. Desafortunadamente los adenomas foliculares y carcinomas usualmente no pueden ser distinguidos en el momento de la intervención quirúrgica, por lo que muchos cirujanos recomiendan una lobectomía tiroidea total con istmectomía; si la lesión se confirma como benigna no se requiere terapia adicional, si el resultado es maligno generalmente requerirá completar la tiroidectomía total.

Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides.

Los objetivos de la terapia son el control local y tratamiento de la enfermedad metastásica si es que está presente. La piedra angular del tratamiento es la resección quirúrgica, con resección de los ganglios linfáticos regionales si están afectados con enfermedad metastásica. La terapia postoperatoria usualmente consiste en ablación con radioyodo y supresión de TSH. La ablación del remanente con radioyodo es definida como la destrucción del tejido tiroideo normal macroscópicamente residual después de la

tiroidectomía y se considera un tratamiento adyuvante. Sus ventajas son: destruir células cancerígenas microscópicas dentro del remanente tiroideo; facilitar la detección subsecuente de enfermedad recurrente o persistente por medio de rastreos con yodo; mejorar la sensibilidad de las mediciones de tiroglobulina sérica durante el seguimiento y una reducción significativa en las tasas de recurrencia de la enfermedad, aunque esta ventaja parece estar restringida a pacientes con tumores > 1.5 cm o con enfermedad residual después de la cirugía, mientras los pacientes de bajo riesgo no parecen beneficiarse.

Tratamiento quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides.

Tras haberse efectuado el diagnóstico preoperatorio de cáncer papilar de tiroides, existe controversia respecto al tratamiento quirúrgico apropiado, mientras algunos abogan que la lobectomía tiroidea ipsilateral como procedimiento quirúrgico mínimo ofrece posibilidades de cura, algunos creen que realizar una tiroidectomía total o casi total es el procedimiento de elección, sobre todo para pacientes de alto riesgo o cuando hay metástasis ganglionares bilaterales, ya que muchos de estos pacientes tienen un excelente pronóstico si el tumor es completamente resecado. Además, el cáncer papilar de tiroides es frecuentemente multifocal y puede diseminarse al resto de la glándula por vía linfática, la tiroidectomía total facilitaría el uso postoperatorio de I 131 para la ablación del tejido residual tiroideo y el seguimiento con rastreo corporal con I 131 o tiroglobulina sérica para identificar recurrencia. Muchos estudios retrospectivos han demostrado una tasa baja de recurrencia y una tasa de supervivencia libre de tumor mayor después de tiroidectomía total más que después de resección unilateral. El patrón de diseminación es a los ganglios linfáticos cervicales ipsilaterales, posteriormente a los ganglios contralaterales. Las metástasis a ganglios linfáticos ipsilaterales ocurren en únicamente el 10-50% de los pacientes con cáncer papilar o folicular y en aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer de células de Hürthle, los nódulos linfáticos crecidos en el área central del cuello también deberán ser removidos. La diseminación a distancia como a pulmón o huesos es poco común ocurriendo en menos del 4% de los pacientes al momento del diagnóstico.

Tratamiento adyuvante del cáncer diferenciado de células foliculares de tiroides.

La ablación con radioyodo es recomendada para pacientes en estadios III o IV de la enfermedad, todos los pacientes en estadio II menores de 45 años, muchos pacientes en estadio II mayores de 45 años y algunos casos seleccionados en estadio I como aquellos con enfermedad multifocal. La ablación del remanente requiere estimulación con TSH, y aunque no existen estudios controlados que evalúen el nivel de TSH adecuado para una óptima ablación, los estudios no controlados sugieren que una TSH \geq 30 mU/L está

asociada con captura incrementada del radioyodo en los tumores. La elevación de TSH endógena puede ser alcanzada por medio de 2 enfoques básicos con la suspensión de hormonas tiroideas: detener levotiroxina, cambio a liotironina por 2 a 4 semanas seguido de la suspensión de ésta por 2 semanas; o discontinuar levotiroxina por 3 semanas sin uso de liotironina. Otra forma de alcanzar cifras de TSH adecuadas es con el uso de TSH recombinante humana 24 y 48 horas antes de la dosis del radioyodo sin la necesidad de suspensión del tratamiento con hormonas tiroideas y con la ventaja de evitar el hipotiroidismo, sobretodo en pacientes que lo toleran poco o tiene otras comorbilidades en quienes se prefiere no descompensar al suspender hormonas tiroideas; sin embargo por ahora solo está indicado cuando se utilizan dosis altas de radioyodo como ablación, ya que con dosis menores a 100 mCi hay hallazgos contradictorios en cuanto efectividad de la ablación con su uso comparado con la suspensión hormonas tiroideas. En cuanto a las dosis de radioyodo empleadas, no existe consenso actualmente respecto a la dosis apropiada para ablación del remanente, algunos recomiendan la aplicación de dosis bajas de 25 a 29.9 mCi en pacientes con poco tejido remanente, teniendo como ventajas, que es menos caro, es una dosis baja de irradiación corporal total y no requiere hospitalización; en cambio si se sospecha enfermedad residual microscópica o se trata de una histología más agresiva del tumor, se recomiendan dosis más altas (100-200 mCi). El consenso mexicano da algunas recomendaciones de la dosis ablativa con radioyodo según el riesgo de recurrencia, basados en edad, tamaño, extensión y metástasis ganglionares o a distancia (tabla 7). Se recomienda un rastreo posterior a la ablación del remanente con radioyodo, generalmente realizado 5 a 8 días después de que la dosis.

Otro tipo de tratamiento adyuvante es la administración de hormonas tiroideas a dosis suprafisiológicas para suprimir TSH sérica bajo el razonamiento de que el crecimiento de las células foliculares depende de la TSH por lo que su supresión privaría a estas células de una influencia importante promotora del crecimiento. Se recomienda alcanzar niveles séricos de TSH < 0.1 mU/L para pacientes de alto riesgo, mientras que para pacientes de bajo riesgo se recomienda mantener TSH ligeramente por debajo del límite normal (0.1-0.5 mU/L), ya que los beneficios en ésta población no han sido consistentes en los estudios. La radioterapia es utilizada infrecuentemente en el manejo del cáncer de tiroides, excepto como tratamiento paliativo para enfermedad localmente avanzada o irresecable quirúrgicamente. La quimioterapia no tiene papel alguno como tratamiento rutinario en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Factores pronósticos para recurrencia y muerte por cáncer diferenciado de células foliculares de tiroides (tabla 3-6).

Los factores de riesgo más importantes para recurrencia y mortalidad específica para el cáncer diferenciado de células foliculares de tiroides son la edad en el momento del diagnóstico, tamaño del tumor, presencia de invasión extratiroidea y presencia de metástasis a distancia. La presencia de metástasis a nódulos linfáticos cervicales en el momento del diagnóstico al parecer no incrementa el riesgo de muerte por cáncer papilar de tiroides, pero si incrementa el riesgo de recurrencia local y regional, aunque hay estudios que reportan un aumento en el riesgo de muerte basados en éste aumento de riesgo de recurrencia. El pronóstico general de los pacientes con cáncer papilar de tiroides es bueno, con tasas de supervivencia global a los 10 años del 86 al 98%. Aunque las metástasis ganglionares son poco comunes en el cáncer folicular, su presencia indica un peor pronóstico. También varios subtipos histológicos de cáncer de tiroides pueden indicar un peor pronóstico, estos incluyen el de células altas, el columnar y el esclerosante difuso como variedades del cáncer papilar; y el de células de Hürthle como variedad del cáncer folicular.

Existen varias organizaciones especializadas en cáncer de tiroides en todo el mundo quienes han publicado diversas guías sobre el manejo de éstos pacientes, siendo las principales: *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) en 2001, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en 2006, British Thyroid Association and Royal College of Surgeons (BTA) en 2002, American Thyroid Association (ATA) en 2006, European Thyroid Association (ETA) en 2006*. En el 2009 se actualizaron las guías de la ATA y por primera vez se publicaron las *guías para el manejo y seguimiento de cáncer diferenciado de tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE 2009)*.

Existen además múltiples esquemas de estratificación pronóstica que han sido desarrollados en un esfuerzo para distinguir pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo de aquellos con riesgo alto de recurrencia o muerte. El sistema de estadificación más ampliamente utilizado es el TNM, y a diferencia del sistema TNM de otros cánceres, y de manera similar a otros sistemas de clasificación juega un papel determinante la edad al diagnóstico. Existen otros esquemas de clasificación como el AGES (*Age, Grade, Extent, Size*), AMES (*Age, Metastasis, Extent, Size*), MACIS (*Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, Size*), NTCTCS y la escala europea EORTC, entre otros, pero han sido desplazados por el sistema TNM en la práctica clínica debido a lo práctico, simple y a que nos dice en términos generales el grado de extensión. Es importante considerar que ninguno de los esquemas de estratificación a excepción del MACIS y el de ANKARA

consideran el efecto del tratamiento, sugiriendo que éste no altera el pronóstico, sin embargo se sabe que la extensión de la tiroidectomía, la ablación con radioyodo y el adecuado tratamiento de la recurrencia puede influir en el pronóstico, lo cual también se demostró en nuestros pacientes en un estudio retrospectivo realizado recientemente en nuestro CMN. El sistema de clasificación TNM postoperatoriamente es preferible porque el tumor puede ser categorizado histológicamente, puede ser medido de forma precisa y la invasión extratiroidea puede ser demostrada de forma inequívoca. Sin embargo, independientemente del sistema de clasificación usado, cerca del 70 al 85% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides caen dentro del grupo de bajo riesgo. El riesgo de muerte en pacientes de bajo riesgo es de aproximadamente el 5%, comparado al 40% para aquellos que caen en el grupo de alto riesgo.

Sistema de la Clínica Lahey o AMES (Age, Metastasis, Extent, Size) (tabla 3). Es un sistema de clasificación simple que divide a los pacientes en aquellos con bajo y alto riesgo. Los de bajo riesgo son aquellos sin metástasis a distancia, < 41 años en hombres y < 51 años en mujeres, o mayores pero con enfermedad confinada al tejido tiroideo (carcinoma papilar), ausencia de invasión extensa a la cápsula del tumor (carcinoma folicular), o tumor primario < 5 cm (ambos tipos de carcinoma). Los de alto riesgo son aquellos que no clasifican de bajo riesgo. Éste sistema fue evaluado en la Clínica Lahey en un seguimiento de 310 pacientes a 20 años, donde el 89% fue clasificado como de bajo riesgo y el 11% de alto riesgo. Los pacientes de bajo riesgo tuvieron menores índices tanto de recurrencia (5% vs 55%) como de muerte asociada a la enfermedad (1.8% vs 46%). Se encontraron hallazgos similares cuando éste sistema se aplicó a pacientes en el MD Anderson Cancer Center en Houston, TX y en la Universidad de Chicago.

Sistema de la UICC/AJCC (TNM) del 2002 (tabla 3 y 4). *The Union International Contre le Cancer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC)* han adoptado el sistema de clasificación de Tumor, Nódulos linfáticos, Metástasis (TNM), en el cual la edad al diagnóstico es considerada como un componente importante para la designación del estadio. Se basa primeramente en los hallazgos patológicos y separa a los pacientes en 4 estadios con una pobre sobrevida progresivamente a mayor edad. En la Universidad de Chicago, el índice de sobrevida a 20 años fue casi del 100% entre los 82% que clasificaron en el estadio I, contra solo 25% sobrevida a 5 años entre el 5% clasificado en estadio IV. Hallazgos similares se encontraron cuando se aplicó este sistema en los pacientes de la Clínica Mayo. Inicialmente desarrollada en 1992, y posteriormente modificada en la 6ª edición del 2002. Los pacientes menores de 45 años de edad tienen el mejor pronóstico y se clasifican simplemente como estadio I o II si hay o no metástasis a distancia; los mayores de 45 años se les estadifica como estadios I a IV según el tamaño y extensión del

tumor primario, la presencia y localización de metástasis ganglionares cervicales y metástasis a distancia. Los principales cambios realizados en la última modificación en el 2002 fue para la definición de T1 de ≤ 1 cm a ≤ 2 cm, y la inclusión de tumores con mínima invasión en la definición de T3, mientras los tumores con gran invasión se dividieron en grado T4a y T4b. Éste último cambio mejoró la determinación del pronóstico, aunque algunos daos sugieren que los carcinomas papilares de 11-20 mm parecen comportarse más agresivamente que los < 10 mm.

Sistema AGES de la Clínica Mayo (Age, Grade [histologic], Extent, Size) (tabla 3).

Desarrollada en la Clínica Mayo para pacientes con carcinoma papilar de tiroides. Las variables pronósticas más importantes en orden decreciente fueron: metástasis a distancia, edad al diagnóstico, tamaño del tumor, invasión extratiroidea, grado de tumor histológico. La mortalidad específica a 20 años de seguimiento para los pacientes en estadio I (85%) fue del 1%, 20% para estadio II, 67% para estadio III, y 87% para los del estadio IV. Las diferencias de supervivencia entre los pacientes con carcinoma folicular estratificados con el sistema AGES, fueron considerablemente menores. La aplicación de este sistema de estratificación en otros grupos se ha limitado por el uso infrecuente de la clasificación del grado histológico del tumor como se realiza en la Clínica Mayo.

Sistema MACIS de la Clínica Mayo (Metastasis, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size) (tabla 3 y 5).

Fue realizada en la Clínica Mayo para eliminar la necesidad de clasificar el grado histológico del tumor. Se obtiene del cálculo de puntaje según las diversas variables: 3.1 (< 40 años de edad al diagnóstico) o $0.08 \times$ edad en años (en ≥ 40 años de edad), $+ 0.3 \times$ el tamaño tumoral en cm, $+ 1$ si hubo resección quirúrgica incompleta, $+ 1$ si hubo invasión tumoral local, $+ 3$ si había metástasis a distancia. Usando este sistema en pacientes con carcinoma papilar, la mortalidad específica a 20 años para pacientes en estadio I (< 6 puntos) fue del 1%, 11% para estadio II (6.0-6.99 puntos), 44% para estadio III (7.0-7.99 puntos), y 76% para estadio IV (≥ 8.0 puntos).

Sistema de Clasificación Clínica de la Universidad de Chicago (tabla 3).

Es un sistema de estratificación sencillo para carcinoma papilar de tiroides propuesto por De Groot y colaboradores en la Universidad de Chicago en base al seguimiento de 269 pacientes por más de 20 años, y consiste en 4 clases: Clase 1, enfermedad limitada a la glándula tiroides; clase 2, involucro de ganglios linfáticos; clase 3, invasión extratiroidea; clase 4, metástasis a distancia. En éste estudio, 48% fueron clase 1, con mortalidad 1%, contra mortalidad en clase 2 del 3%, del 14% en clase 3 y del 70% en clase 4. De los 49 pacientes con carcinoma folicular, 73% fueron de clase 1, con mortalidad específica de 14% en clase 1 y 50% en clase 4 en seguimiento a 25 años.

Sistema de la Universidad del Estado de Ohio (tabla 3). Se realizó una actualización del registro retrospectivo de tumores analizados en 1355 pacientes en base a un esquema de clasificación de un análisis multivariado. Los pacientes se clasificaron en 4 estadios: Estadio 1, tumor primario < 1.5 cm; estadio 2, tumor primario de 1.5-4.4 cm, o presencia de metástasis ganglionares cervicales, o > 3 focos de tumor intratiroideo; estadio 3, tumor primario \geq 4.5 cm o la presencia de invasión extratiroidea; estadio 4, metástasis a distancia. La mortalidad específica relacionada a la enfermedad fue 0% para los pacientes en estadio 1 (13%), 6% para los de estadio 2 (70%), 14% para los de estadio 3 (15%), y de 65% para los de estadio 4 (2%). Las características clínico-patológicas presentes al diagnóstico que predijeron mortalidad para los pacientes en estadios 1 a 3 incluyeron: mayor edad, retraso en tratamiento primario > 12 meses, invasión extratiroidea, metástasis a ganglios linfáticos, mayor tamaño del tumor primario y ser del género masculino.

Sistema de la European Organization for Reserch on Treatment of Cancer (EORTC) (tabla 3). La EORTC adoptó un sistema de estadificación basado en el análisis multivariado de los resultados de 507 pacientes. Se calcula con la suma de la edad del paciente, + 12 si es hombre, + 10 si tiene carcinoma folicular pobremente diferenciado, + 10 si el tumor invade la cápsula tiroidea, y + 15 si hay una metástasis a distancia o + 30 si hay múltiples metástasis a distancia. Los pacientes con una calificación < 50 puntos son clasificados en el grupo 1, entre 50-65 puntos en el grupo 2, entre 66-83 puntos en el grupo 3, entre 84-108 en el grupo 4 y > 108 puntos en el grupo 5.

National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study (NTCTCS) (tabla 3). La NTCTCS creó una estratificación pronóstica que fue aplicada prospectivamente a pacientes de 14 instituciones entre 1987-1995, que incluyeron a 1607 pacientes. La estadificación clínico-patológica fue basada en la edad del paciente al diagnóstico, histología del tumor, tamaño tumoral, multifocalidad intratiroidea, invasión extraglandular, metástasis y grado de diferenciación tumoral. El 43% se clasificaron en el estadio I, 24% en estadio II, 24% en estadio III, y 9% en estadio IV. Los pacientes con carcinoma folicular fueron más probables de pertenecer al estadio III o IV que los que tuvieron carcinoma papilar. De los 1562 pacientes que tuvieron el seguimiento censurado disponible, en promedio a 40 meses, 78 murieron por causas asociadas al cáncer. El producto a 5 años de enfermedad limitada-sobrevivida específica fue 99.8% para el estadio I, 100% para estadio II, 91.9% para estadio III, y 48.9% para estadio IV. La frecuencia de permanencia libre de enfermedad también disminuyó de manera significativa con el incremento en el estadio (94.3% para estadio I, 93.1% para estadio II, 77.8% para estadio III, y 24.6% para estadio IV).

Estratificación de riesgo de recurrencia propuesto por la ATA 2006 y 2009. Se ha propuesto un sistema de estratificación para el tratamiento quirúrgico y postquirúrgico (ablación con radioyodo), así como del seguimiento a largo plazo basado en el riesgo de recurrencia según el TNM. Los pacientes de bajo riesgo incluyen aquellos sin metástasis locales o a distancia, con resección de todo el tumor macroscópico, sin invasión a tejidos o estructuras locorregionales, tumor de histología no agresiva (carcinoma de células altas, insular, células columnares), sin invasión vascular, sin captación fuera del lecho tiroideo en el rastreo postdosis ablativa de radioyodo si se utiliza. El grupo de riesgo intermedio incluye a aquellos con cualquiera de las siguientes características: tumor con invasión microscópica a los tejidos blandos peritiroideos en la cirugía inicial, metástasis a ganglios linfáticos cervicales o captación del radioyodo 131 fuera del lecho tiroideo en rastreo postdosis ablativa postquirúrgica, o tumor con histología agresiva o invasión vascular. El grupo de alto riesgo incluye aquellos con invasión tumoral macroscópica, resección incompleta del tumor, presencia de metástasis a distancia, y posiblemente a aquellos con tiroglobulinemia fuera de los valores esperados posterior al tratamiento quirúrgico definitivo y a la ablación del remanente tiroideo.

Estratificación de riesgo de recurrencia propuesto por la ETA 2006. El consenso europeo de cáncer de tiroides recomienda la estratificación del riesgo de recurrencia y propone también el tratamiento con radioyodo. El grupo de muy bajo riesgo incluye a aquellos con microcarcinoma unifocal (< 10 mm), sin extensión más allá de la cápsula tiroidea y sin metástasis a ganglios linfáticos; no hay beneficio y por lo tanto no hay indicación para la administración de radioyodo postquirúrgico. El grupo de alto riesgo incluye a aquellos en los que se documenta persistencia de la enfermedad o tienen alto riesgo de recurrencia; la administración de radioyodo 131 reduce el índice de recurrencia y posiblemente prolonga la supervivencia, además permite una detección temprana de persistencia de la enfermedad, se sugiere dosis altas de radioyodo con suspensión de hormonas tiroideas, ya que hasta éste momento no se aprobado el uso de TSHrh para ésta indicación. El grupo de bajo riesgo incluye a todos los otros pacientes; el beneficio es controversial y aun hay incertidumbre que tanto se debería administrar radioyodo para ablación postquirúrgica, y si se utiliza no hay consenso sobre la dosis 30 o 100 mCi o si se requiere suspensión de hormonas tiroideas o puede utilizarse TSHrh, ya que sus efectos en mortalidad son contradictorios, aunque si mejoraría el seguimiento.

Estratificación de riesgo de recurrencia propuesto por la SMNE 2009 (tabla 6 y 7). Como se comentó previamente, recientemente el grupo de trabajo sobre cáncer diferenciado de tiroides de la SMNE publicó unas guías sobre la valoración, manejo y seguimiento, basado en un sistema de estratificación por grupos de riesgo similar al de la

ETA y basándose en la clasificación TNM, dividiéndolos en muy bajo riesgo a aquellos pacientes de cualquier edad, con neoplasia unifocal ≤ 1 cm, sin microinvasión vascular o capsular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia, con resección quirúrgica completa, de estirpe histológica no agresiva, y sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello; en bajo riesgo a aquellos de cualquier edad, con neoplasia > 1 cm pero ≤ 4 cm o multifocal, sin microinvasión capsular o vascular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia, con resección quirúrgica completa y de estirpe histológica no agresiva; y los de riesgo alto a aquellos de cualquier edad, con cualquiera de las siguientes: neoplasia > 4 cm, invasión extratiroidea o vascular, estirpe histológica agresiva, metástasis ganglionares o a distancia, resección quirúrgica incompleta (tiroidectomía menor a la total o casi total y/o tumor remanente). Además igualmente propone la dosis del tratamiento ablativo con radioyodo y seguimiento basados en éstos grupos de riesgo.

Comparación de los diferentes sistemas de estratificación pronóstica en cáncer diferenciado de tiroides.

Idealmente, estos sistemas de estratificación deben desarrollarse a partir de la identificación de variables pronósticas de datos retrospectivos, con la subsecuente validación en cohortes prospectivas. Sin embargo, solo los sistemas de estratificación AGES/MACIS y EORTC han sido validados de esta manera, y ninguno es usado ampliamente. El sistema AMES y el de la Universidad de Chicago son los más fáciles de usar, sin embargo tienen la desventaja de solo clasificar en 2 categorías de riesgo, limitando su utilidad para determinar el pronóstico de estos pacientes. La aplicación de diferentes sistemas de estratificación en la cohorte de la Universidad de Chicago para pacientes con carcinoma papilar de tiroides sugirió que el sistema TNM fue el mejor para separar grupos de pacientes en las diferentes curvas de supervivencia. Los pacientes del registro de la NTCTCS también fueron clasificados usando el TNM, EORTC, AMES, MACIS, clasificación de la Universidad del Estado de Ohio, y la Universidad de Cincinnati fueron adecuados para sus tipos tumorales. El valor predictivo de la estadificación de este registro estuvo consistentemente en los de mejor predicción de mortalidad específica asociada a la enfermedad y supervivencia libre de enfermedad, independientemente del tipo de tumor.

Seguimiento a largo plazo.

En cuanto al seguimiento a largo plazo, éste varía de acuerdo al riesgo de recurrencia, pero el seguimiento inicial de pacientes de bajo riesgo se basa principalmente en la medición de tiroglobulina sérica bajo supresión de TSH y ultrasonido de cuello, la cual debe ser seguida por medición de tiroglobulina estimulada si la medición bajo supresión de TSH

de la tiroglobulina es indetectable. Existe evidencia que un valor de tiroglobulina estimulada por arriba de 2 ng/ml es altamente sensible en identificar pacientes con tumor persistente. Se recomienda medición cada 6 a 12 meses, acompañada por evaluación cuantitativa de los niveles de anticuerpos antitiroglobulina. En cuanto a los métodos imagenológicos, no se recomienda su utilización para pacientes con bajo riesgo de recurrencia con niveles séricos de tiroglobulina suprimida o estimulada bajos, y sólo realización de ultrasonido (USG) de cuello, debido a la considerable capacidad de éste para identificar recurrencias a nivel cervical. Uno de los mayores cambios en el manejo de los pacientes con cáncer de tiroides es el uso rutinario de USG preoperatorio del cuello, para evaluar la presencia de linfadenopatías regionales y a la glándula tiroidea, sobre todo por la detección de nódulos linfáticos metastásicos no apreciados en la exploración física, alterando de esta manera la cirugía planeada inicialmente. En pacientes de alto riesgo o con anticuerpos antitiroglobulina positivos, en los cuales la determinación de tiroglobulina sérica puede dar falsos negativos por la interferencia en la medición de ésta, puede estar indicado el uso de USG cuello, tomografía computada de cuello y/o tórax si se sospecha actividad a éste nivel, así como el uso del gammagrama de cuerpo completo con radioyodo 131, MIBI-Tc99 los cuales cada vez se han limitado más sus indicaciones, o el uso cada vez más creciente de la tomografía con emisión de positrones combinado con tomografía computada aunque aun limitado en nuestro medio por el costo económico de éste estudio y por lo tanto utilizado sólo en casos muy específicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por todo lo anteriormente expuesto surge el siguiente planteamiento del problema: ¿Cuál escala pronóstica de estratificación de riesgo de recurrencia predice mejor la recurrencia en pacientes con cáncer de tiroides del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en los últimos 10 años?

JUSTIFICACION

El cáncer de tiroides ocupa el primer lugar dentro de las neoplasias endócrinas. Además presenta un incremento en su prevalencia e incidencia en las últimas décadas debido en gran parte a los avances en su detección y mejora de las técnicas diagnósticas, por lo que a pesar de esto, no ha presentado un incremento paralelo en su mortalidad. En general, la mayoría de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (80%) tienen buen pronóstico

comparado con otros tipos de cáncer, sin embargo hay un subgrupo de pacientes que tienen una evolución tórpida, con mayor morbi-mortalidad y gasto de recursos en salud pública.

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se atiende a un número considerable de pacientes con este diagnóstico siguiendo las recomendaciones dadas por guías internacionales en cuanto a su diagnóstico, manejo y seguimiento; sin embargo la gran mayoría de estas recomendaciones están basadas en estudios retrospectivos y en otras poblaciones, debido a lo impráctico y difícil para realizar estudios prospectivos para valorar la respuesta a modificaciones en estos parámetros.

Existen varias organizaciones especializadas en cáncer de tiroides en todo el mundo quienes han publicado diversas guías sobre el manejo de éstos pacientes, siendo las principales: *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) en 2001, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en 2006, British Thyroid Association and Royal College of Surgeons (BTA) en 2002, American Thyroid Association (ATA) en 2006, European Thyroid Association (ETA) en 2006*. En el 2009 se actualizaron las guías de la ATA y por primera vez se publicaron las *Guías para el manejo y seguimiento de cáncer diferenciado de tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE 2009)*.

Recientemente realizamos un estudio descriptivo en el servicio de Endocrinología de las principales características epidemiológicas de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de nuestra consulta, así como de los principales factores asociados a recurrencia y estado de actividad/muerte al momento del estudio, siempre basándonos en guías internacionales de tratamiento y seguimiento, principalmente las propuestas por la ATA, AACE y la ETA.

Existen varias escalas pronósticas para mortalidad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, siendo las más reconocidas las de la Clínica Mayo (MACIS, AGES), y la de AJCC/UICC. Además hay varios parámetros para la estratificación de riesgo de recurrencia de la enfermedad con las consiguientes recomendaciones para el manejo de éstos pacientes al clasificarlos en riesgo muy bajo, riesgo bajo y riesgo alto según la ATA, ETA y SMNE.

No hay estudios publicados de la aplicación de estas escalas pronósticas y más aun de las propuestas por el grupo de trabajo de cáncer diferenciado de tiroides de la SMNE en el 2009, por lo que con este estudio pretendemos conocer la aplicabilidad de las mismas así como determinar el posible impacto en el manejo de nuestros pacientes.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

HIPOTESIS

No aplica ni hipótesis de investigación ni nula debido a que es un estudio descriptivo

OBJETIVOS

GENERAL

Comparar los sistemas de estratificación de riesgo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), de la Asociación Europea de Tiroides (ETA) con los del Consenso Mexicano de Cáncer Diferenciado de Tiroides para determinar cuál de ellos predice mejor la recurrencia y estado de actividad/muerte en el momento actual de los pacientes atendidos en Servicio de Endocrinología del CMN "20 de Noviembre".

ESPECIFICOS

Aplicar las diferentes escalas de estratificación pronóstica para cáncer diferenciado de tiroides en nuestra población.

Aplicar la clasificación de riesgo de recurrencia para cáncer diferenciado de tiroides propuesto por la ATA 2009, la ETA 2006 y el consenso mexicano de cáncer de tiroides del 2009.

Determinar cuál es la clasificación de riesgo de recurrencia que mejor se ajusta a nuestros pacientes.

Determinar cuáles son los principales factores asociados a recurrencia ajustados para el riesgo de recurrencia propuesto por el consenso mexicano de cáncer diferenciado de tiroides.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio cohorte prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo con recolección de datos de manera retrolectiva.

UNIVERSO

Todos los casos de cáncer tiroideo que hayan acudido al servicio de Endocrinología, Medicina Nuclear y Oncología quirúrgica del C.M.N. 20 de Noviembre desde enero del 2000 a diciembre 2008.

METODO DE MUESTREO

La forma de muestreo fue no aleatoria, por conveniencia de todos los casos de cáncer diferenciado de tiroides que hayan acudido al servicio de Endocrinología del C.M.N. 20 de Noviembre desde Enero de 2000 a Diciembre 2008 y reúnan todos los criterios de selección.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No aplica debido a que el muestreo fue por conveniencia

UNIDAD DE OBSERVACION

Expedientes clínicos

GRUPO CONTROL

No hubo grupo control

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides que hayan acudido a la consulta externa del servicio de Endocrinología de este C.M.N. en el período comprendido de enero de 2000 a diciembre del 2008.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes a los que se les haya enviado de otras unidades con diagnóstico de cáncer de tiroides pero que tras evaluación diagnóstica o histopatológica se haya descartado esta patología.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes en los que no sea posible tener acceso a todos los datos de su expediente.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Categoría	Escala	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa	Ordinal	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino o masculino
Estadificación AJCC/UICC (TNM)	Cualitativa	Nominal	Estadios I, II, III, IVa, IVb, IVc.
Estadificación riesgo de recurrencia ATA	Cualitativa	Nominal	Riesgo bajo, moderado y alto.
Estadificación de riesgo de recurrencia ETA	Cualitativa	Nominal	Riesgo muy bajo, bajo y alto.
Estadificación de riesgo de recurrencia SMNE	Cualitativa	Nominal	Riesgo muy bajo, bajo y alto.
Escala pronóstica MACIS	Cualitativa	Nominal	Estadio I (<6.00), II (6.0-6.99), III (7.0-7.99), IV (≥ 8.0).
Escala pronóstica AMES	Cualitativa	Nominal	Bajo riesgo, alto riesgo.
Escala pronóstica AGES	Cualitativa	Nominal	Bajo riesgo (< 4.0), alto riesgo (≥ 4.0).
Escala pronóstica de la Universidad de Chicago	Cualitativa	Nominal	Clase I (limitado a tiroides), II (extensión a ganglios), III (invasión extratiroidea), IV (metástasis a distancia).
Escala pronóstica de la Universidad Estatal de Ohio	Cualitativa	Nominal	Estadio 1 (tumor < 1.5cm), 2 (tumor 1.5-4.4 cm o ganglios cervicales o > 3 focos intratiroideos), 3 (tumor ≥ 4.5 cm o extensión extratiroidea), 4 (metástasis a distancia).
Escala pronóstica	Cuantitativa	Ordinal	Grupo 1 (< 50 puntos),

EORTC			2 (50-65 puntos), 3 (66-83 puntos), 4 (84-108 puntos), 5 (≥ 108 puntos).
Escala pronóstica de la NTCTCS	Cualitativa	Nominal	Estadio I, II, III y IV.
Invasión a cápsula	Cualitativa	Nominal	Extensión extracapsular, infiltración a cápsula, no infiltración
Infiltración vascular	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Infiltración a tejidos blandos	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Histología agresiva	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Tumor multifocal	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Tamaño tumoral ≥ 3	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Metástasis ganglionares	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Metástasis a distancia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Residual macroscópico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Presencia de recurrencia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Estado actual de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	Activo, inactivo, muerto
Defunción	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No

PRUEBA PILOTO

No requirió prueba piloto

RECOLECCION DE DATOS

Se obtuvo la información necesaria del expediente clínico y de la base de datos de la cohorte de pacientes de cáncer diferenciado de tiroides atendidos en el Servicio de Endocrinología. Se seleccionaron solo los pacientes con cáncer papilar de tiroides, y se les aplicaron los criterios de las escalas pronósticas para riesgo de recurrencia según ala ATA 2009, ETA 2006 y SMNE 2009. En el apartado de anexos se muestra la hoja de recolección de datos y las diferentes escalas pronósticas para estratificación de riesgo de recurrencia y de mortalidad.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó análisis estadístico descriptivo de la estratificación de riesgo según las escalas pronósticas con las variables demográficas del paciente al momento del diagnóstico. Se

efectuó análisis univariado de cada una de las variables predictoras para conocer su comportamiento y se efectuó análisis bivariado con todas las variables y el evento de interés. Los datos con distribución normal se analizaron con prueba paramétrica de *t-student*. Las variables categóricas y dicotómicas se analizaron en tablas de 2X2 con la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para conocer el riesgo relativo de cada variable. Se consideró diferencias de grupo estadísticamente significativas aquellas cuyo valor de p fue menor de 0.05.

ASPECTOS ETICOS

Dado que es un estudio retrospectivo en el cual se obtendrá la información sólo de expedientes y se aplicarán las diversas escalas pronósticas descritas en la literatura, no se considera investigación con riesgo alguno según la declaración de Helsinki.

El estudio no viola los derechos de los pacientes, los exámenes realizados fueron los considerados por el médico tratante como los necesarios.

Los investigadores se comprometen a mantener la información personal de los pacientes de manera confidencial, sólo se publicará la información en conjunto.

No se requiere formato de consentimiento informado.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

RECURSOS HUMANOS

Médico Residente quien realizó la revisión de expedientes y captura en bases de datos

RECURSOS MATERIALES

Computadora personal del investigador principal.

Programas Epi-Info y SPSS ya especificados

Material común de papelería.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 237 pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides de los 275 pacientes pertenecientes a la a cohorte de cáncer diferenciado de tiroides que acudieron a consulta externa de Endocrinología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", y cuyos expedientes fueron revisados de diciembre 2008 a junio 2009.

ANALISIS UNIVARIADO

Las principales características demográficas fueron descritas y publicadas previamente (1). El tiempo promedio de seguimiento fue de 9 años (1 - 43 años) y la recurrencia se presentó en 91 pacientes (38.4%). El estado actual de salud al momento del estudio fue: 210 pacientes (88.6%) en remisión, 23 pacientes (9.7%) activos y muerte en 4 pacientes (1.7%). La distribución de la estratificación de pacientes según el riesgo de recurrencia para las diferentes escalas pronósticas fue la siguiente, y se resume en la tabla 1:

ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA ATA 2009

Se clasificó como alto riesgo de recurrencia a 45 pacientes (19%), riesgo intermedio a 78 pacientes (32.9%), y riesgo bajo a 114 pacientes (48.1%).

ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA ETA 2006

Se clasificó como alto riesgo a 117 pacientes (49.4%), riesgo bajo a 91 pacientes (38.4%), y riesgo muy bajo a 29 pacientes (12.2%).

ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA SMNE 2009

Se clasificó como alto riesgo a 150 pacientes (63.3%), bajo riesgo a 58 pacientes (24.5%), y riesgo muy bajo a 29 pacientes (12.2%).

Tabla 1. Estratificación del riesgo de recurrencia			
Riesgo de recurrencia	ATA 2009	ETA 2006	SMNE 2009
Alto	45 (19%)	117 (49.4%)	150 (63.3%)
Intermedio	78 (32.9%)	-	-
Bajo	114 (48.1%)	91 (38.4%)	58 (24.5%)
Muy bajo	-	29 (12.2%)	29 (12.2%)

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DE LAS ESCALAS DE ESTRATIFICACION PRONOSTICA DE RECURRENCIA

La presencia de los principales factores de riesgo tomados en cuenta en las escalas de estratificación pronóstica para recurrencia, basándonos principalmente en la SMNE 2009 fue la siguiente: la extensión extracapsular se presentó en 52 pacientes (21.9%), la infiltración a la cápsula sin sobrepasarla en 45 pacientes (19%), y no infiltración en 140 pacientes (59.1%); infiltración vascular se presentó en 31 pacientes (13.1%); infiltración a tejidos blandos en 48 pacientes (20.3%); histología agresiva en 16 pacientes (6.8%); multifocalidad en 22 pacientes (9.3%); tamaño tumoral T3 o mayor en 68 pacientes (28.7%); metástasis a ganglios en 77 pacientes (32.5%); metástasis a distancia en 5 pacientes (2.1%); y remanente tumoral en 41 pacientes (17.3%).

ANALISIS BIVARIADO

Se realizó análisis bivariado con el riesgo de recurrencia propuestos por las escalas pronósticas así como de los principales factores de riesgo tomados en cuenta por la SMNE 2009 y la recurrencia en cualquier momento de su evolución, los hallazgos se describen a continuación y se resumen en la tabla 2 y 3 respectivamente:

ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA ATA 2009

Se presentó recurrencia en 31 pacientes (68.9%) de los 45 clasificados de alto riesgo por la ATA 2009 contra 33 de los 78 pacientes (42.3%) de riesgo intermedio y 27 (23.7%) de los 114 pacientes considerados de bajo riesgo. Los pacientes de alto riesgo tuvieron aumento del 120% el riesgo de recurrencia ($RR=2.2$; $IC_{95\%}$ 2.3-10.44, $p<0.001$) contra los de riesgo intermedio y bajo juntos, 63% mayor riesgo contra los de riesgo intermedio ($RR=1.63$; 1.18-2.25, $P=0.004$), y 191% contra los de riesgo bajo ($RR=2.91$; 1.98-4.27, $p<0.001$); así mismo, los de riesgo intermedio tuvieron mayor riesgo de recurrencia que los de bajo riesgo ($RR=1.79$; 1.17-2.72, $p=0.006$); y por el contrario, los pacientes de bajo riesgo tuvieron una disminución del riesgo del 54% contra los de riesgo alto e intermedio juntos ($RR=0.46$; 0.31-0.66, $p<0.001$), todos estadísticamente significativos, para una sensibilidad del 34%, especificidad del 90.4%, valor predictivo positivo del 68.9% y valor predictivo negativo del 68.8%.

ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA ETA 2006

Se presentó recurrencia en 61 pacientes (52.1%) de los 117 clasificados de alto riesgo por la ETA 2006 contra 30 (34.0%) de los 91 pacientes clasificados de bajo riesgo y ningún caso de los 29 pacientes clasificados de riesgo muy bajo. Los pacientes de alto riesgo tuvieron 109% mayor riesgo de recurrencia contra los de riesgo bajo y muy bajo juntos (RR=2.09; 1.46-2.97, $p<0.001$), y 58% contra los de riesgo bajo (RR=1.58; 1.13-2.22, $p=0.006$), ambos estadísticamente significativos, para una sensibilidad del 67%, especificidad del 61.6%, valor predictivo positivo del 52.1% y valor predictivo negativo del 75%.

ESTRATIFICACION DE RIESGO DE RECURRENCIA SMNE 2009

Se presentó recurrencia en 69 pacientes (46%) de los 150 clasificados de alto riesgo por la SMNE 2009 contra 22 (37.9%) de los 58 pacientes de bajo riesgo y ninguno de los 29 pacientes clasificados de muy bajo riesgo. Los pacientes de alto riesgo tuvieron 82% mayor riesgo de recurrencia que los de bajo y muy bajo riesgo juntos (RR=1.82; 1.22-2.72, $p=0.002$) estadísticamente significativa, y sin diferencia estadísticamente significativa contra sólo los de bajo riesgo (RR=1.21; 0.84-1.76, $p=0.29$), para una sensibilidad de 75.8%, especificidad de 44.5%, valor predictivo positivo del 46% y valor predictivo negativo del 74.7%.

Riesgo de recurrencia	ATA 2009	ETA 2006	SMNE 2009
Alto	31/45 (68.9%)	61/117 (52.1%)	69/150 (46.0%)
Intermedio	33/78 (42.3%)	-	-
Bajo	27/114 (23.7%)	30/91 (34.0%)	22/58 (37.9%)
Muy bajo	-	0/29 (0.0%)	0/29 (0.0%)

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DE LAS ESCALAS DE ESTRATIFICACION PRONOSTICA DE RECURRENCIA

INFILTRACION A LA CAPSULA

Se presentó recurrencia en 32 pacientes (61.5%) de los 52 que tuvieron extensión extracapsular, contra 13 (28.9%) de los 45 pacientes con sólo infiltración a la cápsula sin sobrepasarla, y 46 de los 140 pacientes (32.9%) sin infiltración a la cápsula. Los pacientes con extensión extracapsular tuvieron 93% mayor riesgo de recurrencia (RR=1.93; 1.43-2.61, $p<0.001$) contra los pacientes que tenían solo infiltración y no infiltración juntos, 113% mayor riesgo que los que sólo tuvieron infiltración a la cápsula (RR=2.13; 1.28-3.53, $P=0.001$), y 87% contra los que no infiltraron la cápsula (RR=1.87; 1.36-2.58, $p<0.001$), estadísticamente significativos. Sin embargo, los pacientes sólo con infiltración a la cápsula no tuvieron mayor recurrencia que los que no tuvieron infiltración a la cápsula (RR=0.88; 0.52-1.47, $p=0.62$). Por el contrario, los pacientes que no tuvieron infiltración a la cápsula tuvieron 29% menor recurrencia contra los pacientes que tuvieron extensión extracapsular e infiltración a la cápsula juntos (RR=0.71; 0.51-0.97, $p=0.035$).

INFILTRACION VASCULAR

Se presentó recurrencia en 12 pacientes (38.7%) de los 31 con infiltración vascular, contra 79 (38.3%) de los 206 pacientes sin infiltración vascular. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (RR=1.01; 0.63-1.62, $p=0.97$) posiblemente por un sub-registro de esta variable en los reportes de patología de la resección quirúrgica inicial.

INFILTRACION A TEJIDOS BLANDOS

Se presentó recurrencia en 31 pacientes (64.6%) de los 48 con infiltración a tejidos blandos, contra 60 (31.7%) de los 189 que no tuvieron recurrencia, con aumento del riesgo de recurrencia del 103% estadísticamente significativa (RR=2.03; 1.51-2.74, $p<0.001$).

HISTOLOGIA AGRESIVA

Se presentó recurrencia en 7 pacientes (43.8%) de los 16 con histología agresiva, contra 84 (38%) de los 221 sin histología agresiva, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (RR=1.15; 0.64-2.06, $p=0.65$) posiblemente debido a la baja incidencia de la variable.

TUMOR MULTIFOCAL

Se presentó recurrencia en 13 pacientes (51.9%) de los 22 con tumor multifocal, contra 78 (36.3%) de los 215 sin multifocalidad, con aumento del riesgo de recurrencia del 63%, estadísticamente significativo (RR=1.63; 1.10-2.41, $p=0.036$).

TAMAÑO TUMORAL T3 O MAYOR

Se presentó recurrencia en 41 pacientes (60.3%) de los 68 con tamaño tumoral T3 o mayor, contra 50 (31.9%) de los 160 pacientes con tamaño tumoral menor de T3, con aumento del riesgo de recurrencia del 104%, estadísticamente significativo (RR=2.04; 1.51-2.76, p<0.001).

METASTASIS A GANGLIOS

Se presentó recurrencia en 40 pacientes (51.9%) de los 77 con metástasis ganglionares, contra 51 (31.9%) de los 160 pacientes sin metástasis a ganglios, con aumento del riesgo de recurrencia del 63%, estadísticamente significativo (RR=1.63; 1.19-2.23, p=0.003).

METASTASIS A DISTANCIA

Se presentó recurrencia en 2 pacientes (66.7%) de los 5 pacientes con metástasis a distancia contra 89 (38.4%) de los 232 sin metástasis, sin embargo no alcanzó significancia estadística por la baja incidencia de este evento (RR=1.04; 0.35-3.09, P=1.0).

REMANENTE TUMORAL

Se presentó recurrencia en 27 pacientes (65.9%) de los 41 con remanente tumoral después del tratamiento quirúrgico contra 64 (32.3%) de 196 pacientes sin remanente postquirúrgico, con aumento del riesgo de recurrencia de recurrencia del 102%, estadísticamente significativo (RR=2.02; 1.50-2.72, p<0.001).

Tabla 3. Recurrencia según la presencia de los factores de riesgo individuales					
Factor de riesgo	n (%)	Recurrencia	RR	IC 95%	p
Invasión a cápsula					
• Extracapsular*	52 (21.9%)	32 (61.5%)	1.87	1.36 - 2.58	<0.001
*Extracapsular vs infiltración	-	-	2.13	1.28 - 3.53	0.001
• Infiltración a cápsula*	45 (19.0%)	13 (58.9%)	0.88	0.52 - 1.47	0.62
• Ninguna	140 (59.1%)	46 (32.9%)	-	-	-
Infiltración vascular	31 (13.1%)	12 (38.7%)	1.01	0.63 - 1.62	0.97
Ausente	206 (86.9%)	79 (38.3%)			
Infiltración a tejidos blandos	48 (20.3%)	31 (64.6%)	2.03	1.51 - 2.74	<0.001
Ausente	189 (79.7%)	60 (31.7%)			
Histología agresiva**	16 (6.8%)	7 (43.8%)	1.15	0.64 - 2.06	0.65
Ausente	221 (93.2%)	84 (38.0%)			
Tumor multifocal	22 (9.3%)	13 (59.1%)	1.63	1.10 - 2.41	0.036
Ausente	215 (90.7%)	78 (36.3%)			
Tamaño tumoral ≥T3	68 (28.7%)	41 (60.3%)	2.04	1.51 - 2.76	<0.001
Ausente	169 (71.3%)	50 (29.6%)			
Metástasis ganglionares	77 (32.5%)	40 (51.9%)	1.63	1.19 - 2.23	0.003
Ausente	160 (67.5%)	51 (31.9%)			
Metástasis a distancia**	5 (2.1%)	2 (66.7%)	1.04	0.35 - 3.09	1.0
Ausente	232 (97.9%)	89 (38.4%)			
Residual macroscópico	41 (17.3%)	27 (65.9%)	2.02	1.50 - 2.72	<0.001
Ausente	196 (82.7%)	64 (32.3%)			

DISCUSION

El cáncer de tiroides es una de las patologías que se atienden con mayor frecuencia en el servicio de Endocrinología de este Centro Médico Nacional. Previamente se había realizado una cohorte de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, donde se describieron las principales características demográficas así como un análisis de los principales factores de riesgo asociado a recurrencia en algún momento de su evolución y a estado de actividad/muerte al momento del estudio. En esta ocasión se aplicaron 3 escalas pronósticas para el riesgo de recurrencia propuestas por la ATA en 2009, la ETA en 2006 y la SMNE en 2009.

En primer lugar se encontraron diferencias en como clasifican a los pacientes por grupos de riesgo entre las 3 escalas: la ATA es más laxa para clasificar a los pacientes de bajo riesgo y tiene un grupo de riesgo intermedio, por lo cual sólo el 19% de los pacientes es clasificado como de alto riesgo con recurrencia del 68.9% contra recurrencia del 42% del grupo intermedio y del 23% del grupo de bajo riesgo; por otro lado, la ETA es más estricta para clasificar a los pacientes de bajo riesgo, no incluye la categoría de riesgo intermedio y si incluye un grupo de muy bajo riesgo, del cual ninguno recurrió, sin embargo apenas el 52% de los pacientes que fueron clasificados como de alto riesgo de recurrencia recurrieron dado que considera las metástasis a ganglio linfáticos como característica de alto riesgo; la SMNE tiene criterios muy parecidos a los propuestos por la ETA, sin embargo al considerar la infiltración a la cápsula sin extensión extracapsular como característica de alto riesgo clasifica al 63% de los pacientes en este grupo, de los cuales solo recurrieron el 46%, también carece de un grupo de riesgo intermedio e incluye un grupo de muy bajo riesgo que tiene los mismo criterios que la ETA y ninguno de los pacientes en este grupo presentó recurrencia.

En segundo término, también analizamos los principales factores de riesgo considerados por la SMNE como de alto riesgo para entender mejor si la principal diferencia sobre las otras 2 como lo es la infiltración a la cápsula como característica de alto riesgo realmente se asociaba a mayor riesgo de recurrencia. Encontramos que efectivamente la extensión extracapsular aumentó el riesgo 1.87 veces sobre los que no presentan esta característica y de 2.13 veces sobre los que ni siquiera infiltran parcialmente la cápsula, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa para recurrencia entre los pacientes que presentaron infiltración a la cápsula sin sobrepasarla y los pacientes que no infiltraban la cápsula. La infiltración a tejidos blandos se asoció con 2.03 veces mayor recurrencia, el tamaño tumoral T3 o mayor con 2.04 veces mayor recurrencia, las metástasis ganglionares con 1.63 veces mayor recurrencia y la presencia de remanente tumoral con 2.02 veces

mayor recurrencia. Por el contrario, la infiltración vascular, metástasis a distancia y la estirpe histológica agresiva no se asociaron a mayor recurrencia, posiblemente por defectos propios del estudio como lo es que no siempre se reportaba la infiltración vascular en el estudio histopatológico de las cirugías realizadas varios años atrás, así como a la baja incidencia de metástasis a distancia e histología agresiva.

Por lo anterior, podemos decir que en general las escalas para riesgo de recurrencia tienen baja sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, sin embargo pueden ser útiles para seleccionar a los pacientes que tengan varios factores de riesgo para recurrencia y llevarlos a un tratamiento y vigilancia más estrictos; mejor aun, los pacientes clasificados de muy bajo riesgo por ETA y SMNE pueden tratarse de una manera más conservadora, ya que en nuestra cohorte ninguno presentó recurrencia. Llama la atención que el 63% de los pacientes sean clasificados como alto riesgo por SMNE y de éstos recurra el 46%, semejante al grupo de riesgo intermedio de la ATA (42%), por lo que estaríamos sobre-tratando a un gran número de pacientes que no van a recurrir. También aunque el 68% de los pacientes con riesgo alto de la ATA van a recurrir, los criterios más laxos dan lugar a que solo el 19% de los pacientes sean clasificados como de alto riesgo de recurrencia. Creemos por lo tanto que el solo considerar a la extensión extracapsular como criterio de alto riesgo y no la invasión capsular sin sobrepasarla podría mejorar la efectividad para clasificar a los pacientes que van a recurrir, además que si bien la presencia de metástasis ganglionares se asociaron a mayor recurrencia, no lo es de la misma magnitud como otros factores de riesgo, por lo que algunos, incluyendo la ATA sugieren que se tome como un riesgo intermedio y no necesariamente de alto riesgo. Además la inclusión de la efectividad del tratamiento quirúrgico y ablativo medido tanto con rastreo de salida como con niveles séricos de tiroglobulina basal y estimulada, así como ultrasonido y posiblemente un rastreo con I 131 a 6-12 meses según si hay otros factores de riesgo de recurrencia podrían también introducirse en estas escalas pronósticas para predecir mejor el riesgo de recurrencia de los pacientes.

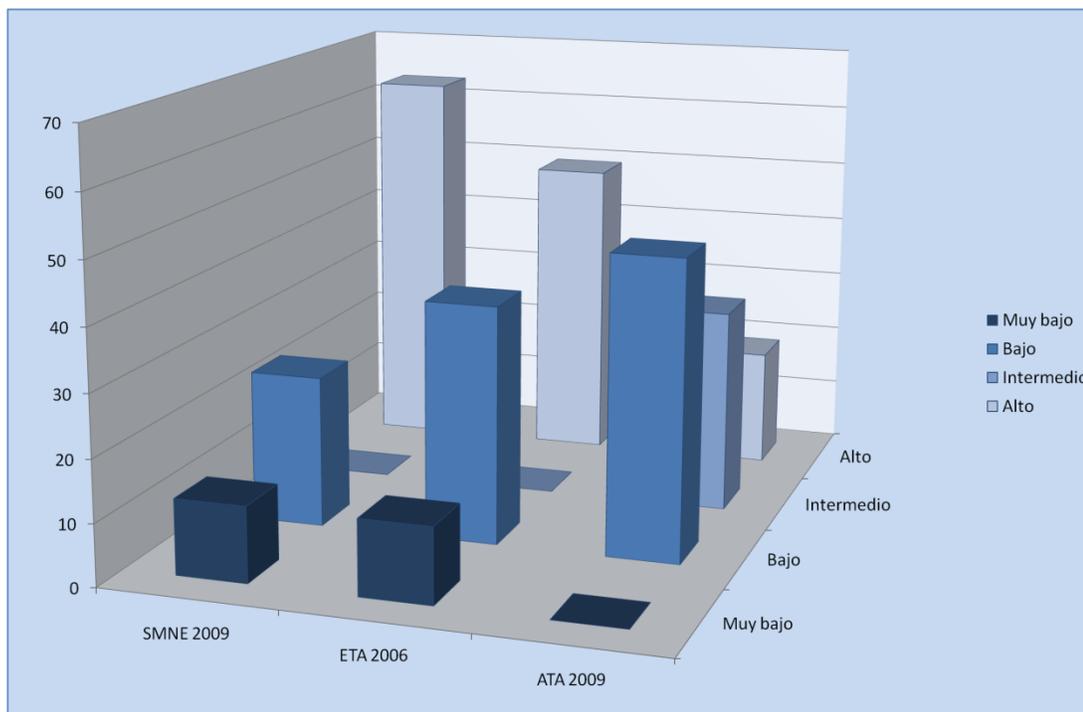
CONCLUSIONES

Hay algunas diferencias en la estratificación del riesgo de recurrencia según las escalas revisadas. Mientras que la ETA 2006 y la SMNE 2009 incluyen pacientes con muy bajo riesgo, de los cuales ninguno presentó recurrencia, la ATA 2009 propone un grupo de riesgo intermedio no considerado en las otras 2. La infiltración a la cápsula es considerada de alto riesgo de recurrencia para la SMNE 2009 y no para la ETA 2006 ni ATA 2009, las cuales sólo consideran la extensión extracapsular como de alto riesgo. La infiltración a la cápsula, pero sin extensión extracapsular no se asoció a mayor recurrencia, lo que podría explicar la sobre-estimación del riesgo de recurrencia de la SMNE 2009 encontrada en pacientes de alto riesgo respecto a sus equivalentes en la ATA 2009 y ETA 2006.

ANEXOS

GRAFICOS

ESTRATIFICACION DEL RIESGO DE RECURRENCIA



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Dic 2008 - Jun 2009	Enero – Junio 2010	Julio 2010	Agosto 2010	Agosto 2010
Captura de pacientes y recolección de datos	Aplicación de escalas pronósticas	Análisis de datos	Revisión y correcciones	Conclusiones y discusión
Responsable de cada una de las etapas: Dr. Emmanuel Rivera López				

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Datos generales

Nombre _____

Expediente _____ Edad _____

Género _____ Edad al diagnóstico _____

Diagnóstico

Forma en que se realizo el diagnóstico _____

Tiempo transcurrido entre el inicio de la molestia y el diagnóstico final _____

Fecha de diagnóstico _____ Tiempo de evolución _____

RHP por BAAF _____

Estirpe histológica definitiva _____

Tratamiento quirúrgico inicial

Cirugía 1 realizada _____ Fecha _____ Motivo _____

Hallazgos quirúrgico _____

Número de cirugías pre-ablación _____ Tratamiento quirúrgico final _____

Cirugía 2 _____ Fecha _____ Motivo _____

Cirugía 3 _____ Fecha _____ Motivo _____

Estadio de la enfermedad (E) ____ Tamaño (T) ____ Ganglios (N) ____ Metástasis a distancia (M) ____ Especificar _____

Tratamiento adyuvante con I 131 y radioterapia (ablación de tejido residual)

Tiempo transcurrido entre la cirugía y ablación _____ Tipo ablación _____

Dosis ablativa de I131 _____ Fecha _____ Motivo _____

Dosis ablativa de RT _____ Fecha _____ Motivo _____

Recurrencia

Si _____ No _____

Fecha de primera recurrencia _____ Sitio recurrencia _____

Estudio realizado _____

Tratamiento de primera recurrencia _____ Fecha _____

Dosis tratamientos _____

Fecha de segunda recurrencia _____ Sitio recurrencia _____

Estudio realizado _____

Tratamiento de segunda recurrencia _____ Fecha _____

Dosis tratamientos _____

Fecha de tercera recurrencia _____ Sitio recurrencia _____

Estudio realizado _____

Tratamiento de tercera recurrencia _____ Fecha _____

Dosis tratamientos _____

Número de dosis I 131 _____ Dosis acumulada _____

Seguimiento

Nivel de TSH _____ mUI/L*

Nivel de Tiroglobulina o Calcitonina _____

Tg estimulada _____ Motivo _____

Número de rastreos realizados _____ Motivo _____

USG de cuello _____ Hallazgos _____

Tipo familiar _____ Años transcurridos desde el diagnóstico _____

Defunción _____ Fecha de la defunción _____ Causa defunción _____

Investigador: _____

Factores de Riesgo de Recurrencia

Invasión a la cápsula _____

Infiltración vascular _____

Infiltración a tejidos blandos _____

Histología agresiva _____

Tumor multifocal _____

Tamaño tumoral \geq T3 _____

Metástasis ganglionares _____
 Metástasis a distancia _____
 Residual macroscópico _____

TABLAS

TABLA 1 y 2. Clasificación histopatológica de carcinoma primario de tiroides OMS 2004

Clasificación de carcinomas tiroideos de la OMS ²⁰⁰⁴	Variantes histopatológicas del carcinoma papilar (OMS ²⁰⁰⁴)
Carcinoma papilar Carcinoma folicular Carcinoma pobremente diferenciado Carcinoma indiferenciado (anaplásico) Carcinoma de células escamosas Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia Carcinoma mucinoso Carcinoma medular Carcinoma mixto medular y de células foliculares Carcinoma de células fusiformes con diferenciación semejante al timo Carcinoma con diferenciación semejante al timo	Variante folicular Variante macrofolicular De células altas De células columnares De células claras De células oncocíticas Difuso esclerosante Con patrón insular Cribriforme Sólido Con carcinoma de células escamosas o mucoepidermoide Con carcinoma de células fusiformes y gigantes Con carcinoma medular Con estroma semejante a fascitis Microcarcinoma papilar

TABLA 3. Sistemas de estratificación pronóstica para cáncer diferenciado de tiroides

SISTEMAS DE ESTRATIFICACION	EORTC	CLINICA MAYO (AGES)	CLINICA LAHEY (AMES)	U. CHICAGO	H. I. KAROLINSKA (DAMES)	CLINICA MAYO (MACIS)	U. BERGEN (SAG)	ONSU	NOGUCHI	MEMORIAL SLOAN KETTERING (GAMES)	U. MÜNSTER	NTCTCS	U. ALABAMA M.D. ANDERSON	U. V. ARRIVACA	TNM 6ª Ed. AJCC/UICC	CIH	ANKARA
ELEMENTOS CLINICOS																	
Edad	x	x	x		x	x			x	x		x	x	x	x	x	x
Género	x								x								
ELEMENTOS HISTOPATOLÓGICOS																	
Tamaño		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x
Grado diferenciación	x	x								x		x					
Tipo Histológico										x				x			
Alteraciones celulares																	
1. Ploidia					x												
2. Atpia nuclear							x										
Necrosis																	
							x										
Localización																	
1. Intratiroidea			x	x							x				x		
2. Multicéntrico									x								
Invasión																	
1. Capsular	x					x					x						
2. Extratiroidea		x		x				x			x	x			x	x	x
3. Vasкуляр							x										x
Metastasis																	
1. Ganglios cervicales				x				x	x			x					
2. A distancia	x	x	x	x				x	x	x	x	x	x		x	x	x
TRATAMIENTO																	
Resección quirúrgica						x											
Radioyodo																	x

- EORTC** (European Organization for Research and Treatment of Cancer). **Clínica Mayo** (Ages, Grade, Extent, Size o **AGES**). **Clínica Lahey** (Age, Metastases, Extent, Size o **AMES**). **Universidad de Chicago** (Clinical Class). **Hospital e Instituto Karolinska** (DNA ploidy, Age, Meastases, Extent, Size o **DAMES**). **Clínica Mayo** (Metastases, Age, Complete resection, Invasion, Size o **MACIS**). **Universidad de Bergen** (Sex, Age, Gade o **SAG**). **Universidad de Ohio** (OSU). **Clínica de Tiroides Noguchi**. **Memorial Sloan Kettering** (Grade, Age, Metastases, Extent, Size o **GAMES**). **Universidad de Münster** (TNM). **National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study** (NTCTCS). **Universidad de Alabama y M.D. Anderson** (UAB&MDA). **Universidad de la Virgen de Arrixaca**. AJCC/UICC 6ª edición TNM. **Hospital Instituto de cáncer Tokyo** (CIH). **Hospital Oncológico Ankara**.

TABLA 4. Clasificación pronóstica para cáncer diferenciado de tiroides AUJCC/UICC (TNM) 2002

Clasificación TNM de la AJCC/UICC (6ª edición)	
<p>T1: Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides T2: Tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm, en su diámetro mayor, limitado a la tiroides T3: Tumor > 4 cm en su diámetro mayor limitado a la tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (extensión a músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos) T4a: Tumor de cualquier tamaño con extensión mas allá de la cápsula tiroidea que invade tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago, o el nervio laríngeo recurrente. T4b: Tumor que invade la fascia prevertebral o rodea la carótida o a los vasos mediastinales N1a: Metástasis en el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaringeos) N1b: Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales o mediastinales superiores M1: Metástasis a distancia</p>	
Menores de 45 años	Mayores de 45 años
<p>Estadio I: Cualquier T, cualquier N, M0 Estadio II: Cualquier T, cualquier N, M1</p>	<p>Estadio I: T1, N0, M0 Estadio II: T2, N0, M0 Estadio III: T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0 Estadio IVA: T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0 Estadio IVB: T4b, cualquier N, M0 Estadio IVC: Cualquier T, cualquier N, M1</p>

TABLA 5. Clasificación pronóstica para cáncer papilar de tiroides de la Clínica Mayo, EEUU

MACIS

Clínica Mayo - MACIS -
<p>(Metastases, Age, Complete resection, Invasion, Size)</p> <p><u>Elementos Clínicos</u> Edad</p> <p><u>Elementos Histopatológicos</u> Tamaño Resección quirúrgica Invasión local Metástasis a distancia</p> <p><u>Puntaje total</u> = 3.1 (si la edad es ≤ 39 años) ó 0.08 x edad (si la edad es ≥ 40 años), + 0.3 x tamaño de tumor en cm, +1 (con resección quirúrgica incompleta), +1 (con invasión local), +3 (con metástasis a distancia)</p> <p><u>Cuatro grupos de riesgo</u> Grupo 1 = < 6 Grupo 2 = 6.0-6.99 Grupo 3 = 7.0-7.99 Grupo 4 = > 8.0</p>

TABLA 6. Grupos de riesgo para recurrencia de recurrencia de cáncer diferenciado de tiroides
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología 2009

Grupo de riesgo	Características
Muy bajo	<ul style="list-style-type: none"> * Paciente de cualquier edad, con neoplasia unifocal ≤ 1 cm * Sin microinvasión vascular o capsular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia * Con resección quirúrgica completa * De estirpe histológica no agresiva * Sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> * Paciente de cualquier edad, con neoplasia > 1 cm y ≤ 4 cm o multifocal * Sin microinvasión capsular o vascular ni a tejidos peritiroideos o a ganglios y sin metástasis a distancia * Con resección quirúrgica completa * De estirpe histológica no agresiva
Alto	<ul style="list-style-type: none"> * Paciente de cualquier edad, con una o más de las siguientes características <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia > 4 cm • Invasión extratiroidea o vascular • Estirpe histológica agresiva • Metástasis ganglionares o a distancia • Resección quirúrgica incompleta (tiroidectomía menor a la total o casi total y/o tumor remanente)

TABLA 7. Tratamiento ablativo con radioyodo según la estratificación de riesgo de recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides. SMNE 2009.

Riesgo	Estadio TNM	Edad	Tamaño	N	M	Observaciones	Dosis ¹³¹ I en mCi
Muy bajo	I	Cualquiera	≤ 1 cm*	0	M0	Con resección quirúrgica completa, unifocal, sin microinvasión capsular o vascular, ni a tejidos peritiroideos o ganglios. De estirpe no agresiva y sin metástasis a distancia. Sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello.	NR**
Bajo	I o II	Cualquiera	> 1 y ≤ 4 o multifocal	0	M0	Con resección quirúrgica completa, sin microinvasión capsular o vascular, ni a tejidos peritiroideos o ganglios. De estirpe no agresiva y sin metástasis a distancia.	30-100***
Alto	I o II	< 45	> 4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o vascular o agresiva****	0 1a	M0	Resección quirúrgica incompleta o con o sin metástasis al compartimiento VI y sin metástasis a distancia.	100-150
			> 4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea más allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	1a 1b	M0 M1	Resección quirúrgica incompleta o con metástasis ganglionares o con o sin metástasis a distancia.	100-200
	III	> 45	> 4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o vascular o agresiva***	0 1a	M0	Resección quirúrgica incompleta, con o sin metástasis al compartimiento VI y sin metástasis a distancia.	100-150
	IVA IVB IVC	> 45	> 4 cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea más allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	0 1a 1b	M0 M1	Resección quirúrgica incompleta, con o sin metástasis ganglionares o a distancia.	100-200

BIBLIOGRAFIA

1. Flores A, Rivera E y col. Cáncer de tiroides: Revisión de Casos del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". *Rev Endocrinol y Nutricion*. Ene-Mar 2010; 18(1): 11-17.
2. Mora S, Sosa A y col. Estadificación pronóstica con siete escalas en pacientes mexicanos con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Endocrinol y Nutricion* Ene-Mar 2010; 18(1): 18-21.
3. Hernández AF, Hernández I y col. Carcinoma diferenciado de tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Análisis enfocado en niveles de tiroglobulina estimulado de acuerdo a grupos de riesgo. *Rev Endocrinol y Nutricion* Ene-Mar 2010; 18(1): 6-10.
4. Arechavaleta R, Rangel G y col. Cáncer diferenciado de tiroides. Experiencia en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. *Rev Endocrinol y Nutricion*. Ene-Mar 2010; 18(1); 22-29.
5. Holt E. Controversies in the surveillance of patients with well differentiated thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology* 2007; 19: 6-10.
6. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for clinical practice: Management of Thyroid Carcinoma. *Endocrine Practice* 2001; 7: 203-220.
7. Cooper D et Al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-142.
8. Cooper D et Al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167-1214.
9. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Consensus Statement. Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
10. Pérez B y colaboradores. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, 2009.
11. Sherman SI, Angelus P. Thyroid Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3:404-457
12. Wein RO, Weber RS. Contemporary management of differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin N Am* 2005; 38: 161-178.
13. Tuttle M, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary Thyroid Cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 753-778.
14. Elaraj Dina M., Clark Orlo H. Changing Management in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2007; 8: 305-313.
15. Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab N Am* 2003; 32: 483-502.
16. Lee N and Tuttle M. The Role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. *Commentary. Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 971-977.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al.: *Cancer statistics, 2007*. *CA Cancer J Clin* 2007, 57:43-66.
18. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. National Cancer Institute.
19. Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006, 295:2164-2167
20. Mazafferri EL. Thyroid Carcinoma: papillary and follicular. In Mazafferri EL, Samaan N, eds. *Endocrine Tumors*. Cambridge : Blackwell Scientific Publications. 1993: 278-333.
21. Clark OH: Papillary thyroid carcinoma: rationale for total thyroidectomy. In *Textbook of Endocrine Surgery*. Edited by Clark OH, Duh QY, Kebebew E 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:110-114.
22. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al.: Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002, 26:879-885.
23. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, et al.: The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000, 10:235-241.

24. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, et al.: 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001, 358:1965–1966.
25. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al.: Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003,197:191–197.
26. Thyroid Nodule Task Force. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr. Pract.* 1996; 2:78-84.
27. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:777-800.
28. Soderstrom N, Telenius-Berg M, Akerman M. Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration biopsy. *Acta Med Scand.* 1975;197:71-76.
29. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J. Med* 1961; 31:163-166.
30. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol* 2006; 94:737–747.
31. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O’Sullivan B 1997 A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 79:2414–2423.
32. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE: Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in lower high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2005, 12:81–89.
33. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al.: Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007, 246(3):375–384.
34. Sywak M, Pasiaka JL, Ogilvie T: A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol* 2004, 86:44–54.
35. Comparison Guide: AJCC Staging Manual, Fifth versus Sixth edition. <http://www.cancerstaging.org/products/ajccproducts.html#guide>. Accessed August 10, 2007.
36. Mazzaferri EL, Jhiang SM 1994 Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418–428.
37. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH 1990 Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71:414–424.
38. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnson DA, Ordonez NG 1992 The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas:A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75:714–720.
39. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD 1977.Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 50:799–807.
40. Torres MS, Ramirez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH 2001 Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1660–1664.
41. Hershman JM, Edwards CL 1972 Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: Implications for 131-I treatment of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 34:814–818.
42. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierly JD, Hangen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR 3rd 1998 Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 8:737–744.
43. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ 2002 Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 34:554–564.
44. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C.1996 Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4318–4323.

45. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB 1998 The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 82:375–388.
46. Kim JH, Leeper RD 1983 Combination adriamycin and radiation therapy for locally advanced carcinoma of the thyroid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:565–567.
47. Kim JH, Leeper RD 1987 Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 60:2372–2375.
48. Sherman SI: Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003,361:501–511.
49. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al.: Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:5723–5729.
50. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma v.2.2007.
51. Van Nostrand D, Wartofsky L: Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36(3):807–822.
52. Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al.: Procedure guideline for therapy of thyroid disease with 131 Iodine. *J Nucl Med* 2002, 43:856–861
53. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M: Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005, 1(1):32–40.
54. Mittendorf EA, Wang X, Perrier ND, et al.: Followup of patients with papillary thyroid cancer: in search of the optimal algorithm. *J Am Coll Surg* 2007, 205:239–247.
55. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, et al.: Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:6010–6016.