



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CANCER
DESDIFERENCIADO DE TIROIDES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. FANNY JOSEFA GÓMEZ OZUNA

**PROFESORES DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA:**

**PROFESOR TITULAR: DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ
PROFESOR ADJUNTO: DRA. EULALIA VÁLDES LIAZ**



DR. EDUARDO LICEAGA

México D.F. JULIO DE 2013



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CANCER
DESDIFERENCIADO DE TIROIDES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. FANNY JOSEFA GÓMEZ OZUNA

**ASESOR DE TESIS:
DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO**

**PROFESORES DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA:
PROFESOR TITULAR: DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ
PROFESOR ADJUNTO: DRA. EULALIA VÁLDES LIAZ**



DR. EDUARDO LICEAGA

México D.F. JULIO DE 2013

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CANCER DESDIFERENCIADO DE TIROIDES
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO**

DRA. FANNY JOSEFA GÓMEZ OZUNA

DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ
Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

DRA. EULALIA VÁLDES LIAZ
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CANCER DESDIFERENCIADO DE TIROIDES
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO**

DRA. FANNY JOSEFA GÓMEZ OZUNA

DIRECTOR DE TESIS

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO
Médico Adscrito al servicio Endocrinología H.G.M.

Agradecimientos:

- A mis maestros y amigos, especialmente al Dr. Antonio Segovia Palomo, por el apoyo, confianza y amistad brindada.

- A mis padres y compañero de vida, por darme el apoyo y la fuerza necesarios para salir adelante y superar todos los problemas que se presentaron a lo largo de este camino.

INDICE

Capítulo I	RESUMEN	6
Capítulo II	INTRODUCCIÓN	8
	Antecedentes o Marco Teórico	8
	Planteamiento del Problema	11
	Justificación	12
	Hipótesis	13
	Objetivos	13
Capítulo III	MATERIAL Y MÉTODOS	14
Capítulo IV	RESULTADOS	17
Capítulo V	ANÁLISIS DE LOS DATOS	19
	Discusión	19
	Conclusiones	21
Capítulo VI	ANEXOS Y FIGURAS	22
Capítulo VII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DESDIFERENCIADO DE TIROIDES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, el tratamiento ablativo con I^{131} es fundamental en su manejo pero precisa de una adecuada diferenciación celular, un tercio de los pacientes sufren desdiferenciación, fenómeno caracterizado por la presencia de tiroglobulina positiva con rastreo corporal total negativo, o en su defecto PET/CT positivo, esta condición hace imposible el empleo I^{131} para el manejo de la persistencia/recidiva incrementando sustancialmente la morbimortalidad en estos pacientes. Se han mencionado mutaciones en BRAF y PAX8/PPARY, el empleo de dosis masivas de radioyodo, estadio clínico avanzado al momento del diagnóstico como factores relacionados con la presencia o evolución hacia la desdiferenciación.

Justificación: El carcinoma diferenciado de tiroides, primera neoplasia en frecuencia, en el ámbito endocrinológico, presenta una respuesta favorable a la intervención terapéutica relacionada con el abordaje quirúrgico, la valoración de la necesidad de radio yodo según la estadificación pronóstica y el empleo de terapia supresiva, exhibiendo tasas mínimas de mortalidad, no obstante puede presentar desdiferenciación hacia formas no captantes de yodo, contraviniendo el manejo de la recidiva/persistencia, en este entorno la mortalidad se ve notoriamente incrementada, se mencionan varios factores involucrados en este proceso, las series reportadas son pequeñas por lo que es importante evaluar las características de este tipo de pacientes a fin de evaluar mejor este tipo de factores con la finalidad de mejorar el abordaje diagnóstico-terapéutico en estos pacientes y con ello mejorar la sobrevida.

Objetivo: Comparar las características clínicas y el curso evolutivo de la enfermedad en pacientes con cáncer desdiferenciado respecto a pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Metodología: Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrolectivo.

Resultados: Se estudiaron 12 pacientes con cáncer desdiferenciado, fueron comparados 1:1 con pacientes con cáncer diferenciado. La edad de diagnóstico fue de 43.0 ± 12.0 años vs 41.2 ± 12.0 ($p=0.7$), el tiempo de evolución con cáncer tiroideo de 119.1 ± 97.4 años vs 89.9 ± 41.0 ($p=0.3$), el tiempo de seguimiento de los pacientes con desdiferenciación fue de 30.4 ± 16.7 meses, sin documentar deceso alguno. No se documentaron diferencias en el estadio clínico tanto en la escala de DeGroot como en los estadios de la escala TNM. Los niveles de tiroglobulina fueron significativamente mayores en el grupo desdiferenciado 90.9 ± 70.3 ng/ml vs 14.2 ± 22.5 ng/ml ($p=0.003$) (IC 95 % 30.6, 122.6). La dosis acumulada de yodo fue mayor en los pacientes desdiferenciados 302.7 ± 148.3 mCi vs 183.3 ± 119.3 mCi ($p=0.04$) (IC 95 % 5.4, 233.4). Todos los pacientes con desdiferenciación permanecen con actividad tumoral. La tiroglobulina mostro un HR de 1.01 ($p=0.01$ IC95% 1.00, 1.02) para desdiferenciación.

Conclusiones: Nuestros resultados concuerdan con lo reportado en la literatura en relación a la dificultad para estipular el riesgo de desdiferenciación en base a las características generales, no obstante es importante continuar considerando factores como el estadio clínico, la refractariedad al tratamiento ablativo y los niveles de tiroglobulina en estudios con mayor número de pacientes.

Palabras clave: *Cáncer de tiroides, desdiferenciación celular*

CHARACTERIZATION OF PREGNANT PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM TREATED IN THE ENDOCRINOLOGY SERVICE OF THE HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Background: Differentiated thyroid cancer is the most frequent endocrine neoplasia, I131 ablative treatment is essential to use but requires proper cell differentiation, one third of patients suffer dedifferentiation, a phenomenon characterized by the presence of trace positive thyroglobulin negative total body, or failing PET / CT positive, this condition makes it impossible to use I131 to manage the persistence / recurrence substantially increased morbidity and mortality in these patients. Have been mentioned and PAX8/PPARY BRAF mutations, the use of massive doses of radioiodine, advanced clinical stage at diagnosis as factors related to the presence or evolution towards dedifferentiation.

Rationale: Differentiated thyroid carcinoma, first neoplasia in frequency, in the endocrinological field, presents a favorable response to therapeutic intervention related to the surgical approach, the assessment of the need for radioiodine according to the prognostic stratification and the use of suppressive therapy, exhibiting minimum mortality rates, but may submit dedifferentiation towards forms of iodine uptake showing not in contravention handling recurrence / persistence, mortality in this environment is markedly enhanced, mentioned several factors involved in this process, the series reported are small so it is important to evaluate the characteristics of these patients to better assess such factors in order to improve the diagnostic-therapeutic approach in these patients and thus improve survival.

Methodology: A descriptive, observational, longitudinal and retrolective.

Aim: To compare the clinical characteristics and the clinical course of the disease in patients with undifferentiated cancer compared to patients with differentiated thyroid cancer.

Results: 12 dedifferentiated cancer patients were compared 1:1 with patients with differentiated. The age at diagnosis was 43.0 ± 12.0 years vs 41.2 ± 12.0 ($p = 0.7$), the time evolution of thyroid cancer 119.1 ± 97.4 vs 89.9 ± 41.0 years ($p = 0.3$), follow-up time of patients with dedifferentiation was 30.4 ± 16.7 months without any death document. No differences were documented both in clinical stage DeGroot scale as in the TNM scale stages. Thyroglobulin levels were significantly higher in the dedifferentiated group 90.9 ± 70.3 ng / ml vs 14.2 ± 22.5 ng / ml ($p = 0.003$) (95 % CI 30.6, 122.6). cumulative dose of iodine was higher in patients dedifferentiated 302.7 ± 148.3 vs 183.3 ± 119.3 mCi mCi ($p = 0.04$) (95% CI 5.4, 233.4). All patients with tumor dedifferentiation activity remain. The thyroglobulin showed a HR of 1.01 ($p = 0.01$ 95% CI 1.00, 1.02) for dedifferentiation.

Conclusions: Our results agree with those reported in the literature regarding the difficulty to provide for the risk of dedifferentiation based on general characteristics, however it is important to continue considering factors such as clinical stage, ablative treatment refractoriness and thyroglobulin levels studies with larger numbers of patients

Keywords: *Thyroid Carcinoma, dedifferentiated cell*

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DESDIFERENCIADO DE TIROIDES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

INTRODUCCIÓN

Carcinoma de tiroides

El carcinoma diferenciado de tiroides constituye la neoplasia maligna endocrina más común, representa el 1% de todas las neoplasias malignas, con una incidencia de 2-4 por 100,000 personas/año y una mortalidad de 0.5 a 1% de todas las muertes por cáncer ⁽¹⁾. En nuestro país representa el 2.0% de todos los cánceres. ⁽²⁾

Se clasifica en cáncer diferenciado, cáncer medular, linfoma tiroideo y carcinoma anaplásico, este último involucra también al cáncer poco diferenciado. El cáncer diferenciado se origina de las células foliculares del epitelio tiroideo, representa más del 90% de los casos diagnosticados de cáncer tiroideo, involucra al cáncer papilar y al cáncer folicular con las diferentes subvariantes de cada uno de ellos; el carcinoma medular se origina de las células C del epitelio tiroideo y representa el 3% de los casos, el restante porcentaje involucra al carcinoma anaplásico y al linfoma tiroideo. ⁽³⁾

Tratamiento del carcinoma de tiroides

Cuando son detectados de manera oportuna tanto el cáncer papilar como el folicular pueden ser tratados de manera exitosa mediante tiroidectomía total o casi total seguida de la administración de radioyodo (I^{131}) y terapia supresiva con levotiroxina.

El tratamiento con radioyodo representa la piedra angular del manejo del cáncer diferenciado de tiroides y sus metástasis. Cuando es administrado bajo condiciones óptimas, logra la erradicación del tejido tiroideo residual y control a largo plazo de la enfermedad, observándose una supervivencia a 10 años superior al 90 % ⁽⁴⁾. Un 30 % de los pacientes cursan con persistencia o recurrencia de la enfermedad, en este grupo la mortalidad es de aproximadamente un 15 %. ⁽⁵⁾

El cáncer papilar y folicular puede tardíamente sufrir transformación hacia formas menos diferenciadas. ⁽⁶⁻⁸⁾ En una tercera parte de los pacientes con persistencia o recurrencia, la dediferenciación del tejido tiroideo está presente. ⁽⁵⁾ La quimioterapia es una

de las pocas alternativas para el manejo de los tumores indiferenciados, no obstante la respuesta es pobre y se asocia a elevada toxicidad.

Tratamientos alternativos para falla al tratamiento convencional

Se han realizado múltiples intentos para reinducir captación de yodo por parte de la célula tiroidea, en un principio con resultados marginales pero actualmente con reportes en relación a tasas variables de éxito. Dentro de estos se encuentran estudios empleando agentes que inducen rediferenciación⁽⁹⁾, inhibición del crecimiento celular⁽¹⁰⁾, promotores de apoptosis y regulación del ciclo celular.⁽¹¹⁾

Uno de los mecanismos que regulan la diferenciación celular implican la acetilación de la lisina terminal NH₂ en histonas, la acetilación de histonas traduce apertura de la cromatina y consecuentemente incremento del fenómeno de transcripción, fenómeno altamente expresado en las células cancerosas. Algunos procesos oncológicos presentan regulación anormal en la actividad de la histona acetiltransferasa o desacetilasa de histona.⁽¹²⁻¹⁵⁾

El Acido valproico o valproato de magnesio, es un fármaco comúnmente utilizado para el tratamiento de pacientes con epilepsia, trastornos bipolares y otros padecimientos neuropsiquiátricos. Es por otra parte un inhibidor selectivo de la desacetilasa de histona catalogado como de clase I, se ha propuesto como tratamiento de hematopatías y el neuroblastoma.

Por otro lado ha mostrado capacidad para inhibir el crecimiento celular e inducir apoptosis. El mecanismo de inducción de apoptosis se ha relacionado con la inhibición en la expresión de los genes que codifican para bcl-2 y bcl-XL.⁽¹⁶⁾

Estudios preliminares, realizados in vitro en cultivos de células de carcinoma indiferenciado y anaplásico de tiroides, modelos celulares con importante proceso de dediferenciación y proliferación neoplásica, han demostrado que el ácido valproico también incrementa la expresión del simportador sodio-yodo y el gen que codifica al mismo incrementando la captación de radioyodo en los cultivos celulares estudiados, sugiriendo, de esta forma, un fenómeno de rediferenciación celular.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

De manera concomitante en el estudio realizado por Fortunatti y cols se demostró que el ácido valproico a concentraciones de 100 µg/ml condiciona detención del ciclo celular en G₁, apoptosis mediada por activación de vías intrínsecas (caspasas 3,9), expresión de p21 y disminución en la expresión de ciclina A.⁽¹⁷⁾

Recientemente el mismo grupo de investigadores empleando tres modelos de células de carcinoma anaplásico de tiroides demostró que la inhibición de la histona desacetilasa induce la re-expresión de E-cadherina, molécula importante en el control del proceso de invasividad y metástasis, normalmente presente en el tejido tiroideo, desempeñando un papel importante en el control de la B-catenina e importantemente subexpresada en el cáncer pobremente diferenciado y anaplásico, concluyendo que el efecto anti invasivo de la inhibición de la histona desacetilasa es adicional a su efecto citotóxico. ⁽¹⁹⁾

El cáncer diferenciado de tiroides presenta una respuesta favorable a la terapéutica integral basada en el manejo quirúrgico, la terapia ablativa con radioyodo y el empleo a largo plazo de dosis supresivas de levotiroxina, logrando éxito con el manejo inicial, en el 70% de los casos, el 30% restante observa falla terapéutica relacionada con el tamaño tumoral o la presencia de metástasis, no obstante en presencia de tejido diferenciado (aceptor de yodo) es factible lograr éxito con dosis subsecuentes de radioyodo hasta en dos terceras partes de estos pacientes, la restante tercera parte presenta falla terapéutica por desdiferenciación.

Planteamiento del problema

El cáncer papilar y el cáncer folicular de tiroides representan del 80 a 90% de los cánceres diferenciados de tiroides, neoplasia endocrina más común y uno de los cánceres más frecuentes en nuestro país. El tratamiento quirúrgico seguido de la ablación con radioyodo (I^{131}) y terapia supresiva con levotiroxina son los pilares fundamentales para lograr una remisión y baja tasa de recidiva a largo plazo.

Dada la evolución natural del cáncer diferenciado de tiroides, este tipo de neoplasia, no está exenta de sufrir dediferenciación celular, caracterizada por la presencia de tejido capaz de producir tiroglobulina pero incapaz de captar yodo, lo cual la vuelve resistente al manejo con radioyodo, haciendo difícil el tratamiento tanto por el incremento en la agresividad de la neoplasia indiferenciada como por la incapacidad para utilizar el manejo ablativo con radioyodo.

Se han mencionado algunos marcadores moleculares implicados en el fenómeno de dediferenciación, especialmente la positividad para la mutación a nivel de BRAF y en menor medida PAX8-PPARY, de igual forma algunos otros de índole clínica como el empleo masivo de dosis de radioyodo o tumores con importante proceso infiltrativo al momento del diagnóstico sin embargo el bajo número de pacientes no logra suficiente poder estadístico como para ser aceptados abiertamente.

En nuestro hospital si bien existen pacientes con criterios de dediferenciación, no se han realizado estudios de caracterización de los mismos, por lo cual se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características de los pacientes con carcinoma dediferenciado de tiroides atendidos en el servicio de endocrinología del HGM?

Justificación

El tratamiento ablativo con radioyodo, tiene un papel fundamental en la destrucción del tejido tiroideo residual y en el manejo de la patología metastásica, para un buen efecto se requiere de una adecuada diferenciación de tejido tiroideo por la necesidad de internalizar el yodo radiomarcado hacia la célula tiroidea para lograr la destrucción de la misma.

Una tercera parte de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides sufre desdiferenciación del tejido tiroideo hacia variantes más agresivas que evolucionan a una pobre capacidad para concentrar el yodo, dificultando su localización y posterior manejo con I^{131} ; en este contexto la mortalidad se ve incrementada.

En la clínica de tiroides de nuestro hospital actualmente se tiene un universo de 218 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, de los cuales 12 pacientes presentan fenómeno de desdiferenciación, se desconocen las características generales de estos pacientes en relación a la presencia de factores potencialmente contributarios al fenómeno de desdiferenciación (dosis de radioyodo empleada, estadio clínico al momento del diagnóstico, etc.) estos son de importancia debido a la carencia de marcadores moleculares tempranos en nuestro medio.

Adicionalmente es importante conocer este tipo de características con la finalidad de establecer medidas tempranas para un abordaje individualizado o en su defecto considerar el empleo de fármacos que potencialmente modificarían este escenario pronostico adverso en estos pacientes, impactando de manera positiva en su sobrevida libre de enfermedad pero también contribuyendo a un mejor empleo de los recursos terapéuticos evitando costos y morbilidad innecesarios en el tratamiento.

Hipótesis

Si la dosis de radioyodo acumulada y el estadio clínico al momento del diagnóstico influyen sobre el fenómeno de desdiferenciación, entonces los pacientes con cáncer desdiferenciado de tiroides habrán recibido mayor dosis de radioyodo y tendrán estadio clínico más avanzado al momento del diagnóstico que los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides.

Objetivos

General

- Comparar las características clínicas y el curso evolutivo de la enfermedad en pacientes con cáncer desdiferenciado respecto a pacientes con cáncer diferenciado de tiroides atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital General de México.

Específicos

- Evaluar las características basales de ambos grupos
- Evaluar la dosis de radioyodo recibida
- Evaluar el comportamiento clínico de la enfermedad durante el seguimiento
- Evaluar el comportamiento bioquímico de la enfermedad
- Evaluar la condición actual de la enfermedad
- Comparar las evaluaciones entre los dos grupos

MATERIAL Y MÉTODOS

Metodología

a) Tipo y Diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, comparativo, longitudinal y retrolectivo.

b) Población y Tamaño de Muestra

Se realizó búsqueda dentro del universo de pacientes con cáncer de tiroides atendidos en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital General de México.

Se documentaron 218 casos totales con carcinoma diferenciado o desdiferenciado, de los cuales 12 pacientes presentaban criterios de desdiferenciación, considerando la edad al momento del diagnóstico se seleccionaron 12 “controles” de los restantes 206 pacientes, para su evaluación.

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer desdiferenciado de tiroides, pacientes actualmente incluidos en un ensayo clínico por lo que cuentan con datos actualizados y seguimiento vigente. Los 12 controles se seleccionaron de pacientes que han acudido de manera regular en el último año.

c) Criterios de inclusión

- Expediente clínico de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, hombres y mujeres y expediente clínico de pacientes con criterio de desdiferenciación, que acuden a la consulta externa de endocrinología del Hospital General de México.

d) Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos incompletos o con datos dudosos
- Pacientes con cáncer poco diferenciado, anaplásico o medular de tiroides

e) Variables a evaluar

VARIABLE	MEDICION	VALORES
Edad de diagnóstico: Años cumplidos al momento del diagnóstico de Ca tiroideo	Variable Cuantitativa Continua	Edad en años
Estadio Clínico TNM: TNM versión 7, escala pronostica de la AJCC.	Variable Cualitativa Ordinal	Bajo Riesgo Riesgo Intermedio Alto Riesgo
Estadio Clínico DeGroot: Estadio pronóstico propuesto según la invasividad tumoral.	Variable Cualitativa Ordinal	1 Intratiroideo 2 Mets cervicales 3 Invasión local 4 Mets a distancia
Dosis de radioyodo: Dosis de radioyodo proporcionada al paciente hasta el momento de establecida la condición de desdiferenciación ó la recibida a la fecha de evaluación en los "controles"	Variable Cuantitativa Continua	Milicuries (mCi)
Tiroglobulina Basal: Nivel sérico de tiroglobulina 6 meses posteriores al tratamiento inicial del paciente	Variable Cuantitativa Continua	Nanogramos/mililitro (ng/ml)
Anticuerpos antitiroglobulina: Nivel sérico de anticuerpos antitiroglobulina, determinados mediante quimioluminiscencia.	Variable Cualitativa Dicotómica	Positivo > 20 UI/ml Negativo < 20 UI/ml
Condición Clínica: Presencia o ausencia de actividad tumoral evaluada después de la intervención inicial y al momento actual, libre de enfermedad está determinada por la ausencia de actividad bioquímica e imagenológica.	Variable Cualitativa Dicotómica	Libre de Enfermedad/ Con Actividad Tumoral

Análisis estadístico

La información recolectada se capturó en una hoja electrónica (Microsoft Excel 2010), posteriormente manejo estadístico mediante SPSS 21, utilizando estadística descriptiva y tablas de salida, se realizó análisis pareado de los niveles de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina mediante t de Student para muestras relacionadas para evaluar diferencias estadísticas entre los valores séricos durante el seguimiento. Y regresión de Cox para evaluar el efecto del estadio clínico, la dosis de radioyodo y los niveles de tiroglobulina pos ablativa sobre el riesgo de desdiferenciación.

RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes, 12 con diagnóstico establecido de cáncer desdiferenciado y 12 “controles” con diagnóstico de cáncer diferenciado. La media de edad al momento del diagnóstico fue de 43.0 ± 12.0 años en el primer grupo y de 41.2 ± 12.0 en el segundo grupo, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas en este rubro. El tiempo de evolución con cáncer tiroideo fue de 119.1 ± 97.4 meses en el grupo de desdiferenciados y 89.9 ± 41.0 en los controles, sin diferencia estadística. El tiempo de seguimiento de los pacientes tras establecerse la condición de desdiferenciación fue de 30.4 ± 16.7 meses. No se documentó muerte en algún paciente de este grupo dentro de toda la cohorte de pacientes con cáncer tiroideo. Las características generales de los pacientes se resumen en la tabla 1.

El estadio clínico basándonos en la escala de TNM se documentó un predominio de casos con alto riesgo en los pacientes del grupo de desdiferenciados, 8 de 12 para un 66.7% y los restantes 4 pacientes (33.3%) presentaron riesgo intermedio, sin documentar pacientes con riesgo bajo; en los pacientes control hubo distribución equitativa 5 de 12 (41.7%) para bajo y alto riesgo y 2 pacientes 16.7% con riesgo intermedio, existiendo diferencia significativa en este rubro con una $p = 0.04$ (Tabla 1)

Con el empleo de la clasificación de DeGroot 4 pacientes (33.3%) del grupo desdiferenciado y ninguno del grupo control, el predominio fue en el estadio clínico 2 (invasión a ganglios cervicales) con 5 pacientes (41.7%) en el grupo desdiferenciado y 6 pacientes (50%) en el grupo control. Sin que se documente diferencia estadísticamente significativa al emplear esta clasificación pronóstica.

No se encontró positividad para anticuerpos antitiroglobulina en ningún paciente estudiado indistintamente del grupo.

En la evaluación complementaria, buscando diferencias pronósticas para los niveles de tiroglobulina posterior a la intervención inicial, se encontró una tiroglobulina de 90.9 ± 70.3 ng/ml vs 14.2 ± 22.5 ng/ml en el grupo desdiferenciado respecto al grupo control

respectivamente con una $p=0.003$ (IC95% 30.6, 122.6). Del mismo modo la dosis de radioyodo recibida en los pacientes con carcinoma desdiferenciado fue de 302.7 ± 148.3 mCi respecto a los 183.3 ± 119.3 mCi de los pacientes con cáncer diferenciado, esto con una $p=0.04$ (IC95% 5.4, 233.4). En el número de dosis de radioyodo proporcionadas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo desdiferenciado y el grupo diferenciado (Tabla 2).

Posterior al manejo inicial predomina la persistencia de actividad tumoral en los pacientes con estatus de desdiferenciación 9 (75%) vs 5 (41.7%) del grupo diferenciado. A la fecha de la evaluación permanecen activos 3 (25%) de los pacientes del grupo diferenciado, mientras que los 12 pacientes del grupo desdiferenciado mantienen estatus de actividad tumoral. (Tabla 3, gráficos 1 y 2).

Al respecto el análisis mediante regresión de Cox para búsqueda intencionada de factores asociados al fenómeno de desdiferenciación se muestran en la tabla 4.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Discusión

De manera general nuestro estudio intento establecer diferencias entre los pacientes con carcinoma desdiferenciado de tiroides respecto a los pacientes que no presentan esta condición, postulando que estos pacientes presentarán estadios clínicos más avanzados y/o habrán requerido mayor dosis de radioyodo, lo anterior en relación a que éste último factor ha sido sistemáticamente elucubrado dentro del escenario fisiopatogénico del fenómeno de desdiferenciación, al respecto si bien los pacientes con desdiferenciación requirieron, significativamente, mayor dosis de radioyodo respecto a los pacientes diferenciados no encontramos asociación entre esta y el riesgo de desdiferenciación por lo que no es factible considerar fehacientemente este concepto.

El estadio clínico inicial también ha sido mencionado como un factor pronóstico, existiendo una relación directa entre los estadios avanzados y el peor pronóstico del paciente, en el escenario de la evolución a desdiferenciación los reportes están en relación a que los pacientes con mutaciones en BRAF, RET/PTC y PAX8/PPARY presentan tumores más agresivos, particularmente pacientes con mutación en BRAF, por ende representan pacientes con estadios avanzados al momento del diagnóstico, de esta manera existe un vínculo entre la expresión de estas mutaciones y el desarrollo del carcinoma desdiferenciado (avanzado) de tiroides y la subsecuente progresión de éste hasta la variante poco diferenciada del carcinoma tiroideo.²⁰ nuestros resultados sugieren una potencial asociación entre el estadio clínico y la desdiferenciación, el HR de 2.5 es sustancialmente importante respecto al encontrado con los demás parámetros evaluados (tiroglobulina, dosis acumulada de radioyodo) no obstante no logra significancia estadística, esto factiblemente por lo pequeño de la muestra estudiada, de tal forma que sería interesante evaluar más adelante con una muestra más grande de pacientes, lo anterior ante la falta de determinación abierta de marcadores moleculares antes mencionados en nuestro medio. Otro aspecto a resaltar en este rubro es el considerar de manera oportuna el empleo de herramientas coadyuvantes para conceptualizar a estos pacientes, ante la falta de los mencionados marcadores

moleculares, destacando el uso del PET/CT con FDG18, del cual han salido varios estudios resaltando su importancia en pacientes con estadios avanzados.^{21,22} La positividad para la captación de glucosa denota la expresión de GLUT1, con la consecuente subexpresión de NIS, a nivel de la célula tiroidea, a fin de mantener el metabolismo celular, esto mediado por la TSH y relacionado con el fenómeno de desdiferenciación, de tal forma que podría emplearse como una alternativa temprana en la caracterización de estos pacientes, toda vez que el establecimiento de la desdiferenciación no solo modifica el abordaje terapéutico del paciente sino también está ampliamente aceptado como el más importante de los marcadores de peor pronóstico del paciente con carcinoma tiroideo.

En relación a los valores de tiroglobulina tras el manejo inicial, único factor con diferencia estadísticamente significativa para el establecimiento de desdiferenciación, lo tomaremos con cautela dado el escaso valor de la HR en 1.01 prácticamente denotativo de un efecto neutro, adicionalmente es de destacarse, en el mismo sentido, que los pacientes con desdiferenciación son pacientes con tumores mucho más grandes en su tamaño y resaltar que la mayoría de estos pacientes presento actividad metastásica a distancia, se ha mencionado que existe una correlación entre el nivel de tiroglobulina y el volumen tumoral, por lo que asumiendo ésta, era factiblemente esperado que estos pacientes tuvieran mayores niveles y que ésta evidenciara la asociación positiva para el establecimiento de desdiferenciación. De tal forma que continuamos conceptualizando el estadio clínico, íntimamente relacionado con el tamaño y la diseminación tumoral, como el principal factor para emplear herramientas adicionales, buscando desdiferenciación celular.

La importancia de esta conceptualización esta también resaltada por el curso evolutivo de estos pacientes, hacia la persistencia de la actividad tumoral como fue demostrado en nuestros resultados, en los cuales todos los pacientes con desdiferenciación continúan con actividad tumoral; si bien no se ha registrado mortalidad alguna, esta puede ser debido a lo breve del periodo de seguimiento.

Finamente resaltamos los bemoles del presente estudio en relación al tamaño de muestra pequeño y el diseño retrospectivo, ponen en evidencia su bajo poder estadístico para establecer asociaciones, no obstante los resultados deben ser analizados críticamente considerando la escasa prevalencia de este fenómeno dentro del escenario evolutivo del carcinoma tiroideo.

Conclusiones

1. Las características generales (edad de diagnóstico, tabaquismo, carga genética oncológica) de los pacientes con cáncer desdiferenciado no difieren de los pacientes con cáncer diferenciado.
2. Los pacientes con cáncer desdiferenciado presentaron estadio clínico inicial más avanzado, niveles más altos de tiroglobulina posterior al tratamiento inicial y recibieron más dosis de radioyodo que los pacientes con cáncer diferenciado.
3. No se tiene registrada mortalidad alguna en estos pacientes en esta cohorte.
4. Debe considerarse la realización de estudios de extensión (Marcadores moleculares y/o PET/CT) en pacientes con estadio clínico inicial avanzado que presenten niveles altos de tiroglobulina tras la dosis ablativa de radioyodo con la finalidad de buscar focos de desdiferenciación.

ANEXOS Y FIGURAS

Tabla 1: Características Generales de la población estudiada

	Diferenciado n=12	Desdiferenciado n=12	p
Genero			
Hombre	0	2	0.2
Mujer	12	10	
Edad	48.9±14.7	52.8 ±14.6	0.5
Edad de Diagnóstico	41.2±12.0	43.0 ±12.0	0.7
AHF de Ca Tiroideo	0/12	0/12	-
Tiempo de evolución (m)	89.9±41.0	119.1±97.4	0.3
Tiempo de Diagnóstico de desdiferenciación (m)	-	30.4±16.7	
Tabaquismo positivo	2/12	1/12	0.5
Exposición a Radiación	0/12	0/12	-
Numero de Cirugías			
1	12/12	10/12	0.5
2		1/12	
3		1/12	
TNM			
Bajo	5/12	0/12	0.04
Intermedio	2/12	4/12	
Alto	5/12	8/12	
DeGroot			
1	1/12	0/12	0.1
2	6/12	5/12	
3	5/12	3/12	
4	0/12	4/12	

Tabla 2: Evaluación complementaria

	Diferenciado n=12	Desdiferenciado n=12	p	IC95%
Tiroglobulina (ng/ml)	14.2 ±22.5	90.9±70.3	0.003	30.6, 122.6
# de dosis de Radioyodo	1.4±0.9	2±1.1	0.1	-0.28, 1.45
Dosis acumulada de I131 (mCi)	183.3±119.3	302.7±148.3	0.04	5.4, 233.4

Tabla 3: condición posterior al manejo inicial y estado actual

	Diferenciado n=12	Desdiferenciado n=12	p
Posterior a Manejo Inicial			
Libre de Enfermedad	7(58.3%)	3(25%)	0.2
Activo	5(41.7%)	9(75%)	
Condición Actual			
Libre de Enfermedad	9(75%)	0(0)	0.001
Activo	3(25%)	12(100%)	

Tabla 4: Análisis de factores asociados a desdiferenciación

	HR	p	IC95%
Dosis Acumulada de Radioyodo	0.99	0.07	0.98, 1.00
Tiroglobulina	1.01	0.01	1.00, 1.02
TNM	2.5	0.1	0.69, 8.98
DeGroot	0.94	0.8	0.37, 2.34

Grafico 1: Condición clínica posterior al abordaje inicial

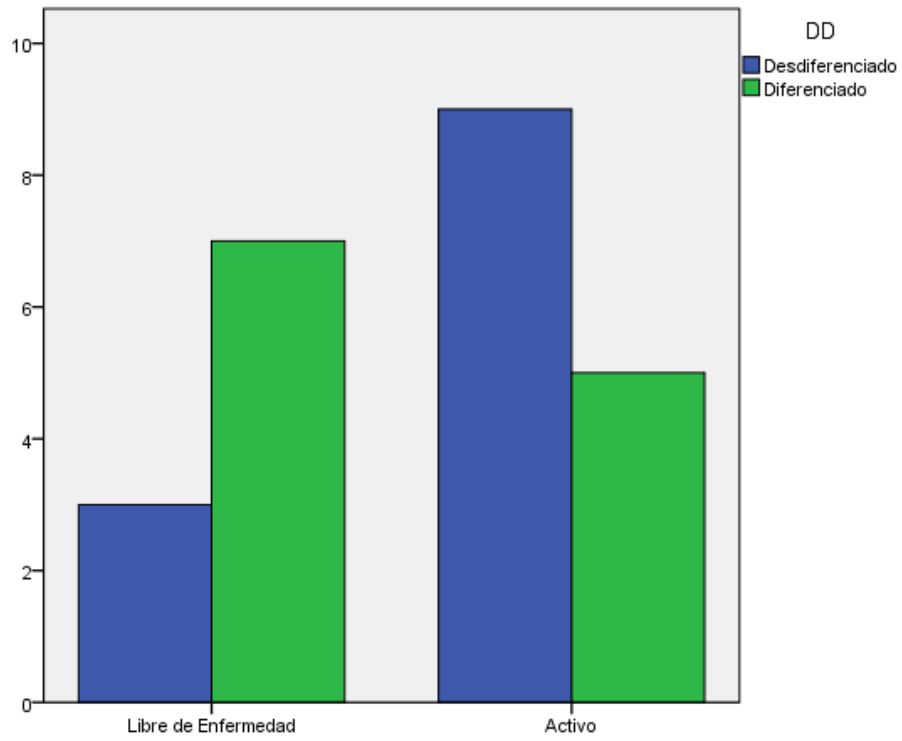
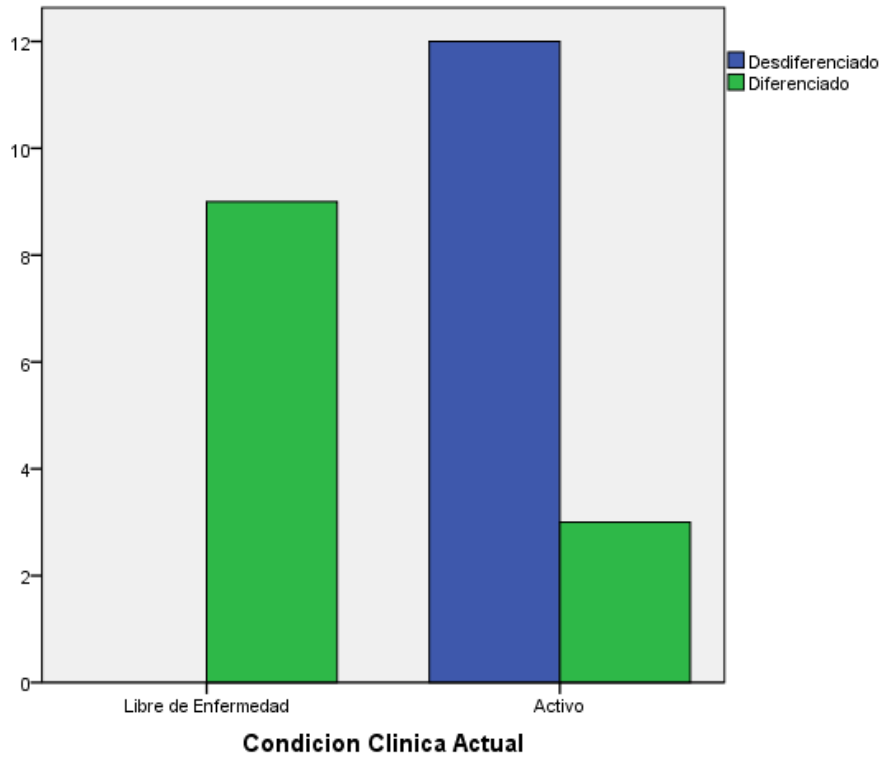


Grafico 2: Condición clínica actual de los pacientes



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Davies L, Welch GH. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002. *JAMA* 2006;265:2164-67.
2. Rizo-Rios P, Sierra-Colindres MI, Vazquez-Piñon G, Cano-Guadiana M, Meneses-García A, Mohar A. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004 *Cancerología* 2007;2: 203-287.
3. Soh EY, Cark OH. Sugical considerations and approach to the thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1996;25:115-39.
4. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: Effect of Therapy. *Endocr Pract* 2000;6:469–76.
5. Park JW, Clark OH. Redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Surg Clin N Am* 2004;84:921-43.
6. Matias-Guiu X, Cuatrecasas M, Musulen E, Prat J. p53 expresion in anaplastic carcinomas arising from thyroid papillary carcinomas. *J Clin Pathol* 1994;47:337-9.
7. Ito Y, Yoshida H, Nakano K, Takamura Y, Miya A, et al. Syndecan-1 expresion in thyroid carcinoma: stromal expresión followed by epithelial expresión is significantly correlated with dedifferentiation. *Histopathology* 2003;43:157-64.
8. Ito Y, Yoshida H, Uruno T, Nakano K, Miya A, et al. Survivin expresión is significantly linked to the dedifferentiation of thyroid carcinoma. *Oncol Rep* 2003;10:1337-40.
9. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic Acid in patients with radioiodine non responsive thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2004;27:334-9.
10. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Ciampi R, Molinaro E. All-trans retinoic acid treatment inhibits the growth of RNA(beta) mRNA expressing thyroid cancer cell lines does not reinduce the expresion of thyroid specific genes. *J Clin Endocrinol* 2005;90:2403-411.

11. Klopper JP, Hays WR, Sharma V, Baumbusch MA, Hershman JM, Haugen BR. Retinoid X receptor gamma and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression predicts thyroid carcinoma cell response to retinoid and thiazolidinedione treatment. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1011-1020.
12. Urnov FD, Wolffe AP. Chromatin organization and human disease. *Emerg Ther Targets* 2000;4:665-685.
13. Mahlknecht U, Hoelzer D. Histone acetylation modifiers in the pathogenesis of malignant disease. *Mol Med* 2000;6:623-644.
14. Cress WD, Seto E. Histone deacetylases, transcriptional control, and cancer. *J Cell Physiol* 2000;184:1-16.
15. Marks P, Rifkind PA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat Rev Cancer* 2001;1:194-202.
16. Shen WT, Wong TS, Chung WY, et al. Valproic acid inhibits growth, induces apoptosis, and modulates apoptosis-regulatory and differentiation gene expression in human thyroid cancer cells. *Surgery* 2005;138:979-985.
17. Fortunati N, Catalano MG, Arena K, Brignardello E, Piovesan A, Boccuzzi G. Valproic acid induces the expression of the Na⁺/I⁻ symporter and the iodine uptake in poorly differentiated thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1006-1009.
18. Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, et al. Valproic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in poorly differentiated thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1383-1388.
19. Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, et al. Histone Deacetylase inhibition modulates E-cadherin expression and suppresses migration and invasion of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97.

20. Haugen BR, Sherman SI Evolving Approaches to Patients with Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrine Rev* First published ahead of print April 10, 2013.
21. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:498-505.
22. Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A 2012 Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med* 37:953-9.
23. Pacini F. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2012;7(5), 541–554