



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

**FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y PERSISTENCIA DEL CÁNCER DE TIROIDES
DIFERENCIADO FOLICULAR Y PAPILAR EN PACIENTES DEL HOSPITAL
REGIONAL IGNACIO ZARAGOZA**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO COMO MÉDICO ESPECIALISTA
EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA

DR. VALENTIN SOTERO VILLARREAL

ASESOR DE TESIS
DR. RENE GARCIA SANCHEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**FRECUENCIA DE RECURRENCIA Y PERSISTENCIA DEL CÁNCER DE TIROIDES
DIFERENCIADO FOLICULAR Y PAPILAR EN PACIENTES DEL HOSPITAL
REGIONAL IGNACIO ZARAGOZA**
AUTOR: DR. VALENTIN SOTERO VILLARREAL

DR. RENE GARCIA SANCHEZ
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, DESARROLLO E
INVESTIGACIÓN**
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA” ISSSTE

DR. ARMANDO PÉREZ SOLARES
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA” ISSSTE

DRA MARIA SANTOS ACEVES
MEDICA ENDOCRINOLOGA
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”
ASESORA DE TESIS

DRA ALEIDA DE JESUS RIVERA HERNANDEZ
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”
ASESORA DE TESIS

I. RESUMEN	4
II. INTRODUCCION	5
III. PROBLEMA	12
IV. HIPOTESIS	12
V. OBJETIVO	12
VI. JUSTIFICACION	12
VII. MATERIAL Y METODOS	12
VIII. RESULTADOS	14
IX. CONCLUSIONES	16
X. ANEXOS	17
XI. REFERENCIAS	19

I. RESUMEN

PALABRAS CLAVES: cáncer de tiroides, recurrencia, persistencia, cáncer papilar de tiroides, tiroglobulina, cáncer diferenciado de tiroides.

Introducción. El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más frecuente. El carcinoma papilar y sus variantes representan casi el 80% de los casos y el cáncer folicular el 2%. El porcentaje de recurrencia para el cáncer papilar de tiroides es del 9% y para el folicular del 30%. El cáncer diferenciado a medida que avanza la edad presenta mayor agresividad local y capacidad metastásica. El cáncer diferenciado de tiroides tiene un comportamiento poco agresivo y su pronóstico es bueno, siempre y cuando el diagnóstico se realice temprano.

Objetivo. El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de la recurrencia y persistencia del cáncer de tiroides en pacientes del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del instituto de seguridad social de los trabajadores del estado.

Material y métodos. Este es un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Se incluyeron 30 pacientes que se encuentran en seguimiento en la consulta externa de endocrinología y cirugía oncológica de nuestro hospital que contaran con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado papilar o folicular. Se describió la frecuencia, la persistencia y recurrencia del cáncer diferenciado.

Resultados. Se revisaron 88 expedientes de pacientes que contaban con diagnóstico de cáncer de tiroides folicular o papilar en el periodo comprendido entre el 2002 y 2014 se incluyeron a 30 pacientes, 50 fueron excluidos y 8 eliminados. El género femenino fue el más afectado en promedio a razón de 11:4, la edad promedio al diagnóstico fue de 50 años; El 96.6% con cáncer papilar y el 6.3% folicular. El 33.3% presento recurrencia, 6% tuvo persistencia de la enfermedad. Se presentó con más frecuencia en hombres la recurrencia en 8 de los casos. En 1 de los casos se presentó persistencia de la enfermedad.

Conclusiones. Al comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura se encontró coincidencia en edad al diagnóstico, estirpe histológica y terapia ablativa.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más frecuente. Aunque desconocemos la epidemiología de este problema en México, contamos con datos del Instituto Nacional de Cancerología, donde se evaluaron 28,591 pacientes con neoplasias malignas, de 1985 a 1994; el 1.8% de los casos (354 pacientes) correspondió a cáncer de tiroides y ocupó el octavo lugar de las neoplasias malignas en mujeres. El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, en su compendio sobre morbilidad por cáncer/RHNM/2001, registró 1,942 casos de cáncer de tiroides, con una prevalencia de 1.9 casos/100,000 habitantes y una frecuencia de 1.89% del total de neoplasias malignas registradas. El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) ocupó el sexto lugar entre todas las neoplasias malignas en mujeres y el vigésimo tercer lugar en los hombres.²

México reportó 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,351 en varones y 1,844 en mujeres), que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes. El cáncer diferenciado de tiroides incluye el tipo papilar y folicular, representan más del 80% de los casos y se asocia con un buen pronóstico.²

De las malignidades tiroideas, el carcinoma papilar y sus variantes representan el 80.3% y el cáncer folicular y sus variantes, el 2.4%.²

La exposición accidental o terapéutica a dosis bajas de radiación ionizante es el factor de riesgo mejor

conocido para el cáncer diferenciado, aunque solo el 1.8-10% de los expuestos lo desarrollan. Otros factores son la dieta baja en yodo con bocio preexistente, la obesidad y la predisposición genética (asociación a enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner y síndrome de Peutz-Jehgers), pero la información es escasa. Se ha postulado la existencia de un síndrome de cáncer familiar en tiroides sin relación con el cáncer medular que explicaría menos del 5% de los casos y con mayor agresividad.²

El cáncer es producto de un desequilibrio entre los factores de crecimiento, los receptores de superficie

celular, las vías de señalización intracelular y los factores de transcripción que desencadenan una proliferación desordenada, la destrucción de tejidos adyacentes y la diseminación a distancia. El gen *RET* normalmente codifica para un receptor transmembrana con actividad tirocino-cinasa que está inactivo en la vida adulta, mientras que activado induce vías de señalización intracelular con potencial carcinogénico.⁴

En el cáncer diferencial de tiroides destacan las translocaciones e inversiones del gen *RET* con genes

heterólogos que originan un gen quimérico llamado *RET/PTC* activado; esto ocurre en el 3-60% de los

casos de tipo papilar y destacan los pacientes jóvenes y los expuestos a radiaciones.

Otras mutaciones, no menos importantes, son las translocaciones activadoras del gen *BRAF* (hasta en el 50% de los casos) y el gen *RAS*, que inducen la activación de la vía RET-Ras-RAF-MAP cinasa/ERK. Las mutaciones del *BRAF* son frecuentes en edad avanzada e indicadores patológicos de conducta agresiva. Estudios *in vitro* han documentado una menor expresión de transportador sodio/yoduro (NIS) y genes del receptor TSH en carcinomas papilares con *BRAF-V600E*-positivos, traducándose en una eficacia limitada del yodo radiactivo y la supresión de TSH como adyuvantes en el tratamiento; sin embargo, el bloqueo de la vía MAPK restauraría la expresión de estos genes. Se ha reportado que la prevalencia de *BRAF* mutado alcanza al 78-95% de los carcinomas refractarios al yodo y el silenciamiento de la bomba *BRAF-V600E* involucra la acetilación de histonas. Se ha utilizado la mutación de *BRAF-V600E* para discernir malignidad en aspirados indeterminados, y el uso de inhibidores de cinasas alteradas ha logrado revertir la resistencia al yodo-131 en carcinomas metastásicos.⁴

Por otro lado, los carcinomas foliculares presentan mutaciones en *RAS* o rearrreglos de *POAX8-PPARC*, mientras que las mutaciones inactivas de *p53* se observan solo en carcinomas anaplálicos.³

El carcinoma papilar convencional se caracteriza por presentar papilas y cambios nucleares típicos, como aumento de tamaño, aspecto claro o «vacío» (80%), contorno irregular con pliegues profundos en la membrana nuclear y seudoinclusiones (80-85%). Las papilas están conformadas por un tallo fibrovascular, de longitud y espesor variables, cubierto por células neoplásicas. Las variedades histológicas de peor pronóstico son: esclerosante difusa, folicular difusa, células altas, trabecular, células columnares y desdiferenciado (también llamado carcinoma poco diferenciado/ indiferenciado con componente de carcinoma papilar).

Las variedades con mejor pronóstico son: encapsulada y microcarcinoma papilar. Finalmente, las variedades de pronóstico similar son: folicular, solida, de células oxifilas (células de Hurtle), estroma similar a fascitis nodular, macrofolicular, similar a tumor de Warthin, cribiforme-morular y la variedad con estroma lipomatoso.⁵

En el cáncer folicular se debe buscar la invasión capsular y vascular. Se considera que hay invasión

capsular cuando el tumor penetra el espesor total de la misma, en tanto que la invasión vascular se define como el crecimiento intravascular de una masa tumoral polipoide cubierta por el endotelio. Los vasos afectados deben encontrarse en el interior o fuera de la capsula. Se clasifica en dos tipos, con importantes implicaciones pronosticas según el grado de invasividad: mínimamente invasor (encapsulado) y ampliamente invasor. La alta celularidad, el tipo de crecimiento sólido o el polimorfismo nuclear no indican tumor maligno.⁷

El cáncer diferenciado suele permanecer confinado a la glándula durante mucho tiempo, pero a medida que avanza la edad de presentación se relaciona con mayor agresividad local y capacidad metastásica. La agresividad local se refiere a la extensión extratiroidea y, en consecuencia, a la infiltración de los tejidos adyacentes, incluidos los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, la laringe, la hipofaringe, el esófago e incluso la piel. Las metástasis ganglionares son comunes en el cáncer papilar y más frecuentes en los jóvenes; sin embargo, su presencia no significa un pobre pronóstico de supervivencia.⁹

Según la experiencia de los autores, son palpables al diagnóstico en el 8.2%, pero, desde el punto de vista histológico, el 70-80% de metástasis se documentan en la disección electiva del cuello, siendo más frecuentes en los ganglios peri tiroideos, seguidos de la cadena yugular profunda ipsolateral, los mediastinicos y, finalmente, el hemicuello contralateral. La evidencia indica que, en una proporción significativa de casos, la enfermedad permanece microscópica y subclínica, incluso durante varios años. Las metástasis distantes son raras, pero indican un pronóstico menos favorable, principalmente en pacientes de edad avanzada. Con más frecuencia se localizan en el pulmón, el hueso, el hígado y el cerebro. Una serie reporto metástasis en el cerebro, el ojo, la mama, el hígado, el riñón, el musculo y la piel mediante estudios de tomografía por emisión de positrones con tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT), siendo esta una enfermedad agresiva. Según la experiencia de los autores, el 7% de los pacientes con cáncer papilar se presentan con metástasis a distancia, pero con más frecuencia en el cáncer folicular. El concepto de multicentricidad tiene un origen policlonal; ocurre en el 20-88% de los casos, siendo rara en el tipo folicular, y no se traduce en un peor pronóstico para la sobrevida.¹³

En cambio, el carcinoma folicular rara vez se asocia a metástasis ganglionares, pero en este tipo de

carcinoma las metástasis a distancia se observan con más frecuencia. La presencia de invasión capsular confiere un 14% de probabilidades para desarrollar metástasis a distancia; cuando solo hay invasión vascular, un 27%; con invasión capsular y vascular, un 50%, y cuando los vasos capsulares, los extratiroideos y los tejidos peritiroideos están invadidos, hasta un 75% desarrollara metástasis a distancia.¹¹

El tamaño tumoral también tiene relación con el desarrollo de metástasis a distancia: tumores menores de 2 cm, un 17%; de 2 a 4 cm, un 32%; de 4 a 6 cm, un 29%, y mayores de 6 cm, un 73%.¹¹

Manifestaciones clínicas

El cáncer diferenciado suele presentarse como un nódulo asintomático en una glándula normal. Estos nódulos son comunes; la prevalencia es del 5-6% en mujeres y del 0.5-1% en varones. Al utilizar el US de alta resolución la prevalencia incrementa hasta el 19-67%, pero solo el 5-15% resultan malignos. Otra forma de presentación son las adenopatías cervicales sin un tumor primario evidente. Clínicamente los tumores localmente avanzados cursan con disfonía, disfagia, disnea, tos o esputo hemoptoico, pero la ausencia de síntomas no descarta la invasión local. Las manifestaciones secundarias a metástasis son raras, aun con presencia a nivel pulmonar.¹

Se requiere una completa anamnesis y exploración física, que incluya una cuidadosa palpación del cuello. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), que es el mejor estudio para la evaluación inicial de un nódulo tiroideo. Su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para malignidad rebasan el 90%; se practica en el consultorio cuando el nódulo es palpable, pero el uso del US permite guiar la toma de biopsia si aquel no se logra palpar, si la biopsia previa fue insuficiente o ante grandes lesiones para evitar errores de muestreo.¹

La BAAF clasifica el nódulo como benigno, indeterminado o maligno. Un diagnóstico citológico benigno, como bocio coloide o tiroiditis, permite observar al paciente o tratarlo medicamente; asimismo, la confirmación de malignidad indica la necesidad de intervenir quirúrgicamente. Existe la posibilidad de un aspirado «indeterminado» en el 16-25% de los casos por la presencia de células foliculares o linfoides, que pueden relacionarse con otras entidades, como adenoma, carcinoma folicular, carcinoma papilar de variante folicular, tiroiditis linfocítica o linfoma. En cambio, una muestra insuficiente es indicación para repetir la BAAF guiada por US. Para incrementar la sensibilidad y especificidad de la BAAF, y disminuir así cirugías innecesarias por aspirados indeterminados, se ha propuesto el uso de marcadores moleculares en las muestras. Entre los marcadores propuestos se encuentran: BRAF, RAS, RET/PTC, pax8/ppar y trk.⁸

La mutación BRAF_{T1799A} parece ser la más específica bien diferenciado. Finalmente, se ha propuesto el sistema Veteada para clasificar los resultados de las BAAF o aspirados. Con este sistema, se han disminuido los aspirados indeterminados a costa de un incremento de los aspirados benignos, pero

sin incremento de los malignos, disminuyendo el número de cirugías innecesarias.⁶

El US aislado tiene poca utilidad para confirmar la malignidad; sin embargo, evalúa glándulas incrementadas de volumen o no palpables y ayuda a documentar adenopatías sospechosas, guía biopsias y permite dar seguimiento a los lóbulos remanentes después de la cirugía tiroidea. Se tiene sospecha de malignidad ante la presencia de micro calcificaciones, nódulos heterogéneos y sólidos, lesiones hipoecoicas, de bordes irregulares, con hipervascularidad intranodular, relación «más alto que ancho», y también se descartara la malignidad en ganglios mayores de 10-15 mm de diámetro, esféricos, hipo ecoicos y que carezcan de hilio eco génico. La presencia de áreas quísticas o con microcalcificaciones es sugerente de malignidad.⁴

Actualmente se encuentra en estudio la determinación de la tiroglobulina de los aspirados para caracterizar mejor las adenopatías sospechosas, y se ha propuesto un sistema *thyroid image reporting and data system* (TIRADS) para describir los hallazgos ultrasonográficos, con sus respectivos valores predictivos.¹⁰

La radiografía de tórax es útil para documentar lesiones metástasis; la presencia de disfagia indica que hay que realizar un esfigmograma y/o una endoscopia, pero su sensibilidad es limitada a la hora de detectar invasión faríngea o esofágica. La laringoscopia se deberá realizar en todos los pacientes, ya que, aun con parálisis cordal, la disfonía no siempre es obvia. La sospecha de invasión traqueal es indicación para realizar una broncoscopia.¹⁰

La existencia de lesiones primarias grandes o si estas se introducen en el estrecho superior del tórax, la presencia de múltiples adenopatías voluminosas y la sospecha de invasión local o enfermedad metastásica son indicaciones para realizar CT o resonancia magnética (RM) del cuello y el mediastino superior, y también permiten evaluar la resecabilidad por recaídas locales o regionales. El uso de contraste yodado puede disminuir la eficacia del tratamiento con yodo-131, por lo que se recomienda posponer el tratamiento ablativo hasta tres meses después de usar contrastes yodados.¹⁰

La determinación de calcitonina durante la evaluación del nódulo tiroideo se realizara cuando existan antecedentes familiares o con una citología sospechosa para cáncer medular; esta conducta nos dará un diagnóstico temprano, cirugías completas y mayor sobrevida.¹²

El factor pronóstico más importante para la sobrevida es la edad: a mayor edad, especialmente después de los 40-45 años, más agresividad local y capacidad metastásica. Otros factores importantes son la presencia de metástasis a distancia, el tamaño tumoral y la extensión extratiroidea. Incluso en pacientes jóvenes la presencia de metástasis a distancia disminuye la sobrevida en un 50%. El tamaño tumoral mayor de 2 cm es de mal pronóstico para recaída local y el de más de 5 cm se asocia a mayor mortalidad. La extensión extratiroidea y la invasión de estructuras adyacentes al tiroides, con excepción de la invasión aislada del nervio recurrente o los músculos pre tiroideos, se asocian a recaída local, con una mortalidad de hasta el 50%.¹²

Las metástasis ganglionares no influyen de manera significativa en el pronóstico de supervivencia, excepto tal vez cuando la relación de ganglios metastásicas frente a resecaos es alta (*odds ratio* [OR]: 0.42).⁵

La enfermedad multicéntrica no influye de manera significativa en el pronóstico de supervivencia, pero se relaciona con mayor riesgo de recaída local. Hay evidencia de que el estado mutaciones de BRAF es un predictor significativo de pobre pronóstico, especialmente en relación con la extensión extratiroidea, la multicentricidad, las metástasis ganglionares distantes y los estadios avanzados. Los pacientes varones suelen presentarse en etapas más avanzadas; sin embargo, el pronóstico es idéntico al de las mujeres en la misma etapa. Ciertas variedades de carcinoma papilar se relacionan con mal pronóstico debido a su asociación con factores pronósticos adversos conocidos; sin embargo, la evidencia de la variedad como factor pronóstico independiente es controvertida. El carcinoma de células de Hurtle es una variedad del carcinoma folicular con tendencia a la recaída y respuesta inadecuada al yodo radiactivo.³

Se han propuesto varios sistemas, pero uno de los más útiles es el AMES (edad, metástasis, extensión

Extra tiroidea, tamaño). Según este sistema, los pacientes del grupo de bajo riesgo tienen una mortalidad a los 20 años del 2% y los del grupo de alto riesgo, del 46%, pero tanto este sistema como los otros son poco útiles para guiar el tratamiento. El sistema pronóstico más utilizado es el propuesto por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Según este sistema, la supervivencia observada a los cinco años para el carcinoma diferenciado en etapa I es del 96.4-97.9%; en la etapa II, del 86.9-93.8; en la etapa III, del 49.8-83.6, y en la etapa IV, del 32.7-48.7.⁸

La cirugía exclusiva erradica la enfermedad en casos seleccionados de cáncer tiroideo y es fundamental en el control local de los restantes casos; su extensión guarda relación con la extensión y pronóstico de la enfermedad, pero también debe considerar la morbilidad del tratamiento.⁸

Los sistemas pronósticos propuestos están diseñados para el pronóstico de supervivencia; por ello los autores han propuesto un sistema de clasificación en tres grupos de riesgo para el carcinoma papilar que resumen los factores de riesgo conocidos y validados, no solo en relación con la supervivencia, sino también para el control local y regional. Este sistema permite entender mejor las necesidades de tratamiento. El primer grupo se asocia a un excelente pronóstico de supervivencia y bajo riesgo de recaída; otro grupo conserva un buen pronóstico de supervivencia, pero presenta un riesgo intermedio de recaída local o regional, y un tercer grupo está asociado a mal pronóstico y alto riesgo de recaída distante y mortalidad. Los primeros dos grupos estarían contenidos en el grupo de buen pronóstico del sistema de Cady. En el paciente con buen pronóstico, la supervivencia no depende de la extensión de la resección quirúrgica, siempre y cuando se elimine la enfermedad macroscópica. En cambio, el paciente de mal pronóstico resulta beneficiado, en términos de supervivencia, con una resección tiroidea total, o de forma más precisa con la resección de la totalidad del tejido tiroideo normal o neoplásico.⁴

Carcinoma papilar

Los grupos se conforman de la siguiente manera:

– Bajo riesgo. Incluye a pacientes con carcinoma papilar convencional, menores de 45 años, con

Tumores menores de 1-2 cm, sin extensión extratiroidea ni metástasis demostrables. Estos individuos tienen un excelente pronóstico de supervivencia y un bajo riesgo de recaída. El objetivo del tratamiento es lograr el control local con mínima morbilidad. Si el tumor está confinado a un lóbulo, la lobectomía está indicada, pero se requiere una tiroidectomía total si se ha documentado enfermedad multicéntrica.

– Riesgo intermedio. Los pacientes jóvenes con ruptura capsular limitada, metástasis ganglionares o tumor de 2-5 cm presentan riesgo de recaída local y regional, pero conservan un excelente pronóstico de supervivencia. Requieren una tiroidectomía total o, mejor dicho, la resección de todo el tejido tiroideo normal o neoplásico, incluyendo los ganglios regionales involucrados.

El objetivo es obtener el control locorregional y optimizar el efecto del yodo radiactivo, para disminuir el riesgo de recaída.

– Riesgo alto. Los pacientes mayores de 45 años con algún factor pronóstico adverso, como carcinoma papilar de variedad agresiva, ruptura capsular o tamaño tumoral mayor de 5 cm, y todos los pacientes con metástasis a distancia tienen un pronóstico de supervivencia menos favorable.

Carcinoma folicular

En el carcinoma folicular se consideran solo dos grupos:

– Bajo riesgo: pacientes menores de 45 años con un carcinoma folicular mínimamente invasivo, menor de 2 cm y sin metástasis a distancia demostrables; el pronóstico de supervivencia es muy bueno y solo se requiere lobectomía, ya que la multicentricidad es rara.

– Alto riesgo: pacientes mayores de 45 años o portadores de un tumor extensamente angioinvasor,

tumores mayores de 2 cm o con metástasis a distancia, independientemente de la edad; se indica

la resección de todo el tejido tiroideo normal o neoplásico (tiroidectomía total) y yodo radiactivo postoperatorio.⁴

Aspirado indeterminado, neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular

De forma posterior al examen citológico en algunos pacientes es imposible distinguir entre adenoma y carcinoma folicular, y se emite el diagnóstico de aspirado indeterminado, neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular. Tradicionalmente se realiza una lobectomía con estudio transoperatorio y si se demuestra la presencia de un carcinoma folicular, se realiza una tiroidectomía total. Sin embargo, hasta en nueve de cada diez casos, el análisis por cortes congelados aun es incapaz de confirmar o descartar la malignidad.²

Aun así, en un paciente varón, mayor de 40 años, o con un tumor mayor a 4 cm o con antecedente de radiación, se debe considerar la realización de una tiroidectomía total, ya que la probabilidad de malignidad se incrementa sustancialmente (del 10 al 40-50%), y así también se evitan reintervenciones.

Para tomar la decisión, se deben considerar las características ultrasonográficas que sugieren malignidad:

Nódulo isoecoico o hipoecoico, bordes mal definidos, incremento de la vascularidad en su interior, con o sin microcalcificaciones. En ausencia de estos indicadores, se puede realizar una lobectomía, y se completa la tiroidectomía cuando se confirma un tumor agresivo, como el carcinoma folicular angioinvasor.

Actualmente, se encuentra en estudio la determinación preoperatoria de la mutación BRAF^{T1799A} a partir de muestras de BAAF para distinguir los aspirados benignos de los malignos.¹

Tratamiento del tumor primario

Solo los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados con una lobectomía; los restantes requieren la resección de los tejidos tiroideos normales o neoplásicos y otros involucrados, incluidos los ganglios regionales.

Sin embargo, el manejo postoperatorio también se correlaciona con el grupo de riesgo.

Tratamiento dirigido al cuello

La disección de cuello lateral (niveles II a IV) solo será terapéutica, ya que la disección profiláctica no ha demostrado mejorar el pronóstico de supervivencia. No obstante, algunos autores han propuesto la disección profiláctica del nivel VI (cuello central), ya que podría mejorar los resultados del tratamiento. Hasta ahora solo ha demostrado un mejor control regional, pero no ha mejorado el pronóstico de supervivencia principalmente en los pacientes con mejor pronóstico; por otra parte, se debe tomar en cuenta la morbilidad, aunque esta pueda ser mínima. La disección central fue segura, con hipoparatiroidismo transitorio en el 4% y especialmente entre médicos o instituciones con bajo volumen quirúrgico. Otros autores han propuesto practicar la disección central «unilateral», que representaría un mejor balance entre morbilidad y control local, pero esto debe probarse. Cuando existen metástasis en el cuello lateral, hay un alto riesgo de metástasis no probadas en el cuello central, por lo que se recomienda practicar la tiroidectomía total, la disección central unilateral y la disección del cuello lateral en bloque.

En relación con el cuello lateral, el estándar es la disección terapéutica de los niveles I-V, pero se extiende cuando hay infiltración de los tejidos adyacentes, principalmente con enfermedad voluminosa. Sin embargo, se ha propuesto la disección limitada a los niveles IIa a IV y Vb, debido al bajo riesgo de afección del nivel I y Va en enfermedad poco voluminosa y pacientes con buen pronóstico⁶¹, pero su eficacia aún debe probarse. También se ha propuesto el ganglio centinela para definir el estado ganglionar en cáncer diferenciado de tiroides, pero su utilidad actualmente es debatible.

En todos los pacientes con enfermedad ganglionar cervical macroscópica deberá evaluarse el mediastino anterosuperior, ya que hasta el 15% podrían tener una afección del mediastino que deberá ser resecada. Finalmente, se consideran irreseccables las metástasis ganglionares voluminosas y fijas a estructuras profundas (columna vertebral), o que envuelvan la carótida, y aquellas que invadan la piel de manera difusa y extensa; la evidencia es mínima, pero se pueden tratar con teleterapia en un intento de hacer quirúrgicas resecables.⁷

Enfermedad localmente avanzada

Algunos pacientes (3-16%) tienen tumores primarios o recurrentes que involucran las vías aerodigestivas superiores. Suelen presentar un tumor de lento crecimiento, sin metástasis a distancia, pero se hallan en riesgo de muerte por hemorragia u obstrucción respiratoria; se estima que esto sucede en el 5.8% de los casos, y el 80-86% de los pacientes que mueren por cáncer tiroideo presentan enfermedad local persistente (fallecen el 30-47% por esta razón).

Se ha observado que la disminución de la expresión de Ecadherina podría contribuir a la naturaleza invasiva de los carcinomas.

Las estructuras más frecuentemente afectadas son los músculos pre tiroideos, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, la hipofaringe, la laringe y la tráquea, y el 22% tendrán ganglios regionales afectados. Al considerar una enfermedad regional, también pueden estar afectadas la vena yugular interna, la arteria carótida y el nervio vago, frénico y espinal.⁷

La supresión hormonal de TSH está indicada en todos los pacientes del grupo de riesgo alto ya que mejora la supervivencia libre de enfermedad, mientras que su utilidad en el grupo de riesgo intermedio es controversial. También es la medida paliativa estándar en pacientes con enfermedad metastásica refractaria a yodo. La supresión de TSH se hace con tiroxina o levotiroxina buscando tener niveles de TSH de 0.01-0.1 mU/L, sin datos clínicos de tirotoxicosis; la dosis requerida suele oscilar entre 1 y 2 µg/kg de peso corporal por día. En contraste, los pacientes de bajo riesgo sometidos a tiroidectomía total solo requieren terapia sustitutiva de las hormonas tiroideas.

El uso de radioterapia externa es controvertido, pero en conjunción con el yodo-131 puede mejorar el control local de la enfermedad residual macroscópica, o de forma exclusiva cuando la enfermedad no capta yodo-131.⁷

Tratamiento de la enfermedad metastásica a distancia

El volumen pequeño de enfermedad, la edad temprana y la captación de yodo-131 predicen un mejor pronóstico; por esta razón, las lesiones óseas y pulmonares visibles radiográficamente responden menos que las detectadas mediante rastreo o incremento de la tiroglobulina. Antes de dar el tratamiento para la enfermedad metastásica es importante el control de la enfermedad loco-regional para optimizar el efecto del yodo-131.

Para las lesiones óseas con un primario controlado, el tratamiento quirúrgico asociado a altas dosis de yodo-131, con o sin radioterapia, está indicado cuando existe compresión medular, riesgo de fractura o metástasis solitaria resecable con mínima morbilidad. Si el problema es el dolor, el tratamiento con yodo-131 seguido de teleterapia es lo indicado.⁷

Tratamiento de la enfermedad refractaria al yodo-131.

En el 20% de las ocasiones, de forma posterior al control locorregional, se presentaron metástasis no

captantes de yodo; este tipo de tumores refractarios están asociados a un pobre pronóstico. Selumetinib, un inhibidor de MEK1 y MEK2, podría revertir la resistencia al yodo activando el cotransportador sodio-yodo en pacientes con cáncer de tiroides metastásico. En un estudio posterior a la estimulación con tirotropina recombinante, se realizó una dosimetría cuatro semanas después del tratamiento con selumetinib (75 mg dos veces al día); si la dosimetría indicaba que una dosis con yodo-131

de 2000 cGy podría ser administrada para las lesiones metastásico, el yodo terapéutico era administrado.

Selumetinib incremento la captación de yodo-124 en 12 de 20 pacientes (cuatro de nueve con mutaciones de *BRAF* y cinco de cinco pacientes con mutaciones de *NRAS*). Ocho de 12 pacientes alcanzaron el umbral de la dosimetría para terapia con yodo, incluidos los cinco pacientes con mutaciones de *NRAS*. De los ocho pacientes tratados con yodo, cinco tuvieron respuestas parciales y tres, enfermedad estable. Todos los pacientes mostraron un decremento de la tiroglobulina sérica (la mediana de reducción fue del 89%). No se observaron efectos tóxicos de grado III o mayores.

Se concluyó que selumetinib produce incrementos significativos de la captación y retención de yodo en subgrupos de pacientes con cáncer de tiroides refractarios a yodo, y que la eficacia puede ser superior en aquellos con mutaciones de *RAS*.

Un estudio con sorafenib (inhibidor multikinasa que incluye Raf, receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGFR], factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF] y del gen *RET*) exploró la eficacia en pacientes con cáncer metastásico refractario a yodo. Sorafenib fue administrado con una dosis de 400 mg vía oral dos veces al día. El objetivo fue evaluar la tasa de respuesta, del periodo libre de enfermedad (PLE) y la mejor respuesta por *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Treinta pacientes fueron tratados, y siete (23%; intervalo de confianza

[IC] 95%: 0.10-0.42) obtuvieron una respuesta parcial durante más de 18 semanas e incluso 84.

Seguimiento

También será guiado por el grupo de riesgo. En los pacientes de bajo riesgo no están indicados los rastreos, tomografías o determinaciones de tiroglobulina y anticuerpos, pero si el US de cuello periódico para evaluar el lóbulo remanente y detectar eventuales metástasis ganglionares. Los pacientes con riesgo intermedio y alto por lo general se tratan con cirugía más ablación y, una vez obtenido un rastreo diagnóstico negativo, se indica un rastreo confirmatorio al año.

Después se descontinúan los rastreos. Sin embargo, el rastreo solo detectará el 80% de las eventuales metástasis, ya que las restantes no captan el radiofármaco; por ello, la tiroglobulina y los anticuerpos antitiroglobulina son importantes en el seguimiento de pacientes con ausencia total de tejido tiroideo. La determinación de tiroglobulina es más sensible cuando hay aumento de TSH después de suspender la supresión para el rastreo, o 48 h después de la segunda dosis de rhTSH. Sin embargo, la estimulación de TSH para medir la tiroglobulina no es necesaria en pacientes con buen pronóstico o bajo riesgo si los anticuerpos y el US de cuello son negativos, y si se utilizan técnicas muy sensibles para la titulación de tiroglobulina. El nivel de corte para la tiroglobulina que sugiere enfermedad residual o recaída varía según el método usado por el laboratorio, pero oscila entre 2 y 4 µg/l cuando hay estimulación de la TSH y es menor de 0.15 µg/l cuando la determinación se hace durante el tratamiento con levotiroxina y se usa un método de titulación muy sensible (los autores usan un nivel de corte de 0.2 µg/l). Los resultados pueden ser confusos, debido a la presencia de anticuerpos antitiroglobulina en el 8-22% de los pacientes, que pueden interferir en la titulación de tiroglobulinas produciendo falsos negativos.

Aun así, los anticuerpos antitiroglobulina son muy importantes en el seguimiento. Se ha observado que en pacientes con buen pronóstico su presencia un año después de la ablación se correlaciona con persistencia y recaída, mientras que en todos los grupos de riesgo una disminución menor del 50% o la persistencia e incluso el incremento 6-12 meses después del tratamiento se correlacionan con persistencia o recaída, por lo que la disminución paulatina de los anticuerpos indica control de la enfermedad.⁷

La PET/TC es muy sensible para detectar tejido tiroideo sin necesidad de suspender la supresión y también permite identificar lesiones metastásicas en el 75-80% de los pacientes

cuando la tiroglobulina esta elevada con un rastreo negativo. Podría ser de gran utilidad si detectara enfermedad localizada en el cuello susceptible de tratamiento quirúrgico; sin embargo, aún se requiere más información para definir su papel. ⁷

III. PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de recurrencia y persistencia de cáncer diferenciado de tiroides papilar y/o folicular en pacientes atendidos en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE?

IV. HIPOTESIS

Si los niveles de TSH basales y de seguimiento posquirúrgicos así como los niveles de tiroglobulina posquirúrgica, se relacionan con el riesgo de recaída o persistencia del carcinoma papilar y folicular de acuerdo a la clasificación TNM.

V. OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la frecuencia de la recurrencia y persistencia del cáncer de tiroides en pacientes del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.

ESPECIFICOS

Determinar si los niveles de TSH mayores a 1 mcU/L y los niveles de tiroglobulina mayores a 4 mc/L se relacionan con la recaída o persistencia del carcinoma papilar y folicular de tiroides.

VI. JUSTIFICACION

Se ha observado que aquellos pacientes que poseen niveles de TSH mayores a 1 mcU/L y niveles de tiroglobulina mayores a 4 ng/L en la población de nuestro hospital tienen mayor riesgo de recurrencia o persistencia de la enfermedad por lo tanto queremos determinar la frecuencia de recurrencia y persistencia de cáncer diferenciado de tiroides papilar y/o folicular y determinar qué factores de riesgo tales como que el paciente se encuentre con una clasificación TNM estadio II, sean de género masculino y mayores de 45 años de edad en pacientes del servicio de endocrinología del hospital Ignacio Zaragoza del ISSSTE. Los resultados de dicho estudio también nos pueden dar pronóstico acorde al tipo de cirugía empleada ya sea total o hemitiroidectomía, buscando alguna asociación entre estos dos tipos de técnicas quirúrgicas utilizadas y la presencia de recurrencia o persistencia de la enfermedad así mismo si la cirugía oncológica que se realiza dentro de la institución o extra institucional cuenta como factor pronóstico para la persistencia o recurrencia de la enfermedad. De esta manera observar si existe correlación entre los factores pronósticos ya descritos por otros autores con los de nuestra población.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

Este es un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Se incluyeron 30 pacientes que se encuentran en seguimiento en la consulta externa de endocrinología y cirugía oncológica de nuestro hospital que contaran con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado papilar o folicular. Se incluyeron en el estudio los pacientes de la consulta de endocrinología y oncología con los diagnósticos de carcinoma papilar y folicular que hayan tenido seguimiento por 5 años hasta julio del 2015

Se describió la frecuencia, la persistencia y recurrencia del cáncer diferenciado.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Contar con diagnostico histopatológico de cáncer de tiroides diferenciado papilar
- Contar con diagnostico histopatológico de cáncer de tiroides diferenciado folicular
- Contar con niveles TSH, tiroglobulina, T3, T3L, T4L al inicio del estudio y durante el seguimiento
- Contar con estudio histopatológico por escrito en el expediente
- Contar con resumen de clínico de medicina nuclear en el que se especifique dosis administrada de yodo radioactivo.

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes que cuenten con diagnostico histopatológico de cáncer de otros tipos de cáncer de tiroides.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con datos completos en el expediente
- Pacientes que cuenten con diagnóstico histopatológico de cáncer de otros tipos de cáncer de tiroides.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición
Cáncer papilar	Tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares así como cambios nucleares característicos (aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas, nucléolo pequeño y pseudoinclusiones)	Cualitativa nominal	Frecuencia
Cáncer folicular	Tumor en el que al menos el 50% de su masa está constituida por folículos, dependiendo su identificación de la presencia de invasión capsular, vascular o del parénquima adyacente.	Cualitativa nominal	Frecuencia
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa continua	Numero de años
Sexo	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Estatificación TNM	El sistema TNM de estadificación se basa en el tamaño o la extensión del tumor primario (T); diseminación a los ganglios linfáticos (N) regionales; y si ha ocurrido metástasis (M)	Cualitativa categórica	Estadio I, II, III y IV
Recurrencia de la enfermedad	Evidencia de cáncer de tiroides diferenciado papilar o folicular demostrados mediante ultrasonografía o niveles de Tiroglobulina mayor a 1 mcU/L luego de un año de seguimiento en el que el paciente se encontró libre de enfermedad.	Cualitativa categórica	Presencia de ganglios posterior a un año de seguimiento
Persistencia de la enfermedad	Evidencia de cáncer de tiroides diferenciado papilar o folicular demostrados mediante ultrasonografía o niveles de Tiroglobulina mayor a 1 mcU/L durante el primer año de seguimiento de la enfermedad	Cualitativa categórica	Presencia de ganglios o tumoración durante el seguimiento

Se siguió la siguiente metodología para la recolección de datos

- Se identificara a los pacientes que cuenten con cáncer diferenciado de tiroides que se encuentren en seguimiento por el servicio de endocrinología y de la consulta externa de oncología quirúrgica del hospital.
- Se solicitaran al archivo clínico del hospital los expedientes de los pacientes que se encuentren en seguimiento por la consulta externa de endocrinología y de la consulta externa de oncología quirúrgica del hospital.
- Se clasificara a los pacientes en tres carcinoma papilar en 3 grupos: bajo riesgo, riesgo intermedio, riesgo alto.
- Se realiza análisis estadístico descriptivo con las variables demográficas al momento del diagnóstico.
- Se efectuara análisis bivariado con todas las variables y dos eventos de interés: recurrencia en cualquier momento de la evolución y actividad/muerte en el momento del corte.

Se programaron las siguientes fechas para la realización de las actividades para realización del protocolo de tesis:

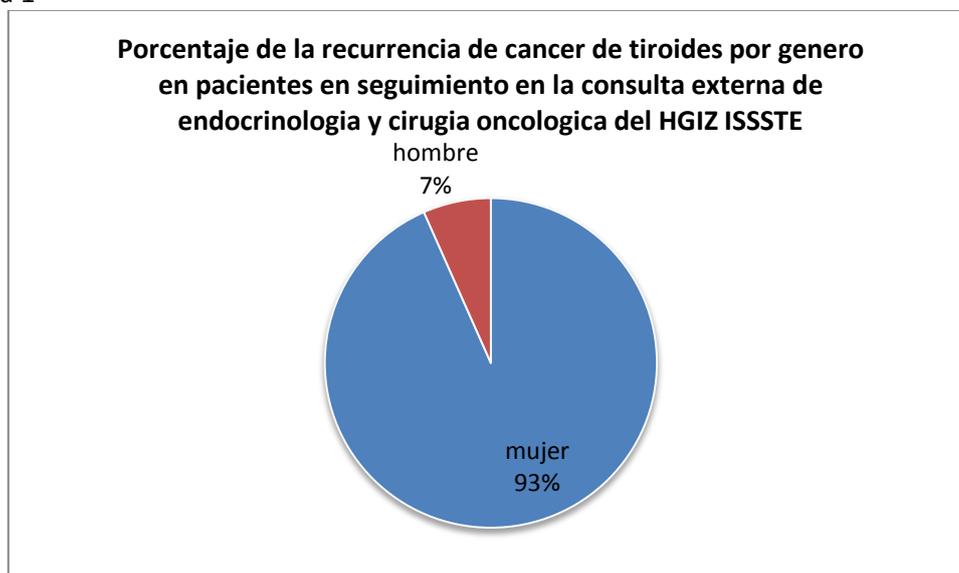
	Abril-Mayo	Junio	julio	Agosto
Diseño de protocolo de investigación	x			
Búsqueda de bibliografía	x			
Revisión de expedientes clínicos		x		
Análisis de resultados			X	
Presentación de tesis				x

Se utilizaron los siguientes recursos materiales en la elaboración del protocolo:

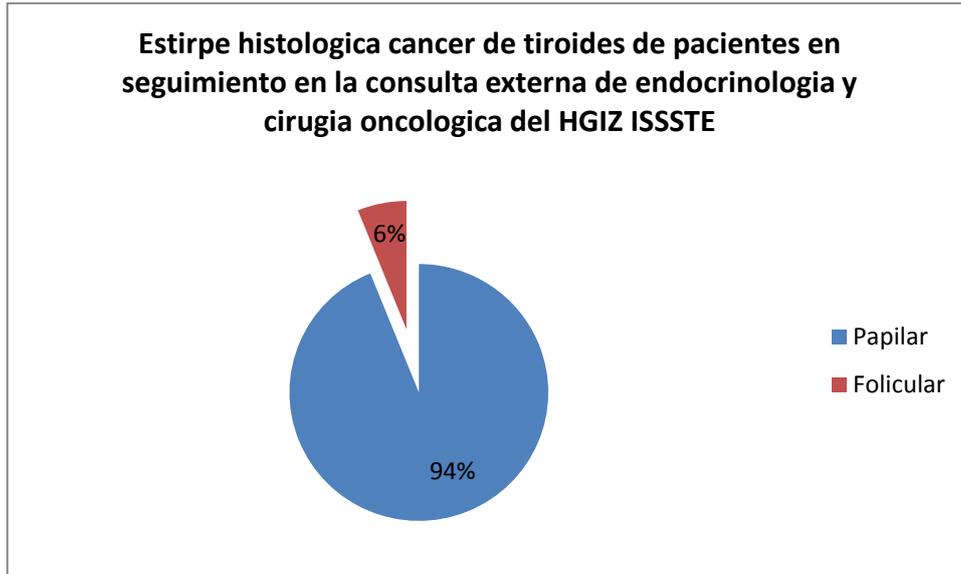
- Hojas blancas
- Computadora
- Software Excel 2010
- Lápiz
- Bolígrafo
- Expedientes clínicos

VIII. Resultados. Se revisaron 88 expedientes de pacientes que contaban con diagnóstico de cáncer de tiroides folicular o papilar en el periodo comprendido entre enero del 2002 y julio del 2015 se incluyeron a 30 pacientes, 50 fueron excluidos y 8 eliminados. El género femenino fue el más afectado (Gráfica 1). La edad promedio al diagnóstico fue de 50 años (Tabla 1 y grafica 4). La estirpe histológica que se presento en el 96.6% fue cáncer papilar y el 6.3% folicular (Gráfica 2). El 33.3% presento recurrencia, 6% tuvo persistencia de la enfermedad (Gráfica 3). Se presentó con más frecuencia en hombres la recurrencia en 26% de los casos estudiados. El tiempo promedio de recurrencia que se presento en los pacientes de nuestra población fue de 14 meses.

Gráfica 1



Gráfica 2



Gráfica 3

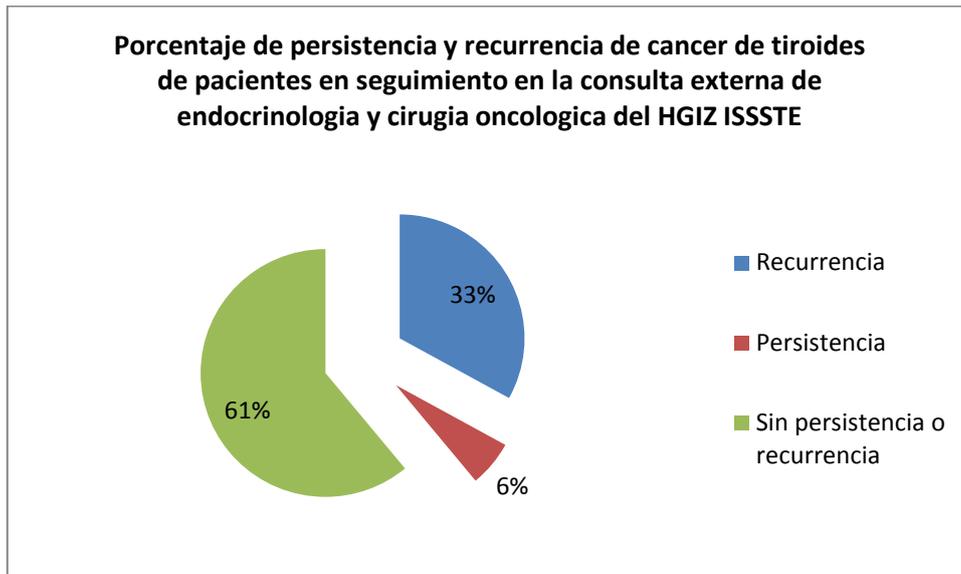
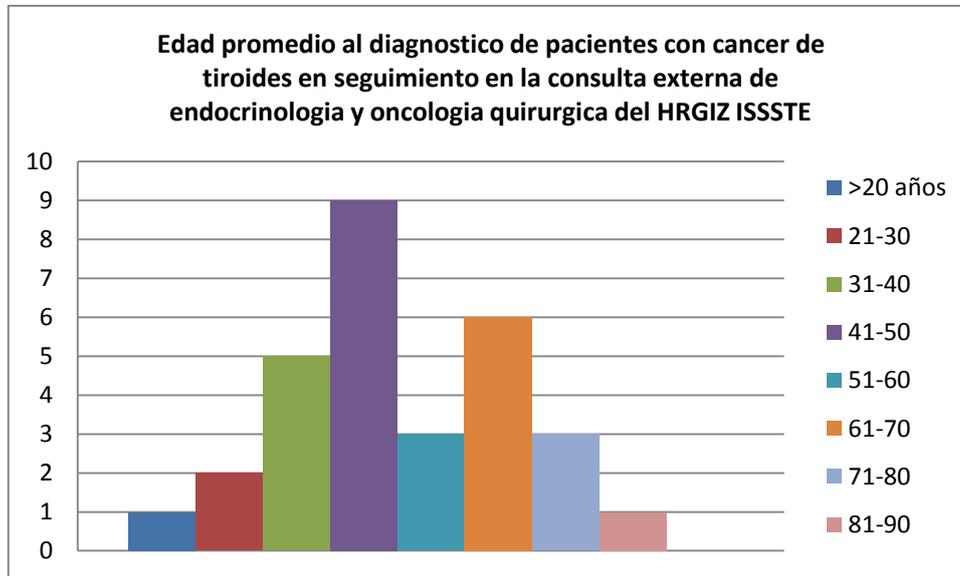


TABLA 1

Edad promedio al diagnostico de pacientes con cáncer de tiroides en seguimiento en la consulta externa de endocrinología y oncológica quirúrgica del HRGIZ del ISSSTE	
Edad	Casos
>20 años	1
21-30	2
31-40	5
41-50	9
51-60	3
61-70	6
71-80	3
81-90	1
91-100	0
Total	30

Gráfica 4



IX. Conclusiones. Al comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura se encontró coincidencia en edad al diagnóstico, estirpe histológica así como género mas afectado. La edad promedio a diagnostico de la enfermedad fue de 50 años siendo el 30% de los casos. La estirpe histológica mas frecuente de los pacientes que se encuentra en seguimiento en nuestra unidad fue el tipo papilar. Durante el periodo de seguimiento de los pacientes ninguno falleció a causa del cáncer de tiroides. El 6.6% de los pacientes que presento enfermedad metastásica se encuentra en tratamiento con sorafenif manteniéndose hasta el momento sin progresión de la actividad tumoral.

X. Anexos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE	
CEDULA	
EDAD	
SEXO	
EDAD AL DIAGNOSTICO POR DECADAS	
EDAD PROMEDIO AL DIAGNOSTICO	
DIAGNOSTICO POR BAAF	
DIAGNOSTICO POR BIOPSIA	
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	
PAPILAR	
FOLICULAR	
METASTASIS GANGLIONAR	
SI	
NO	
METASTASIS A OTRAS REGIONES	
SI	
NO	
DOSIS DE YODO RADIOACTIVO	
ESTADIO TNM	
TUMOR	
I	
II	
III	
IVa	
IVb	
X	
METASTASIS	
M0	
M1	
ESTADIO TNM	
I	
II	
III	
IVa	
IVb	
IVc	
Niveles de tiroglobulina	
Niveles de TSH	

Niveles de T3	
Niveles de T4	
Niveles de T3L	
Niveles de T4L	
Dosis administrada de yodo radioactivo	
Rastreo Corporal total basal	
Basal	
Positivo	
Rastreo Corporal total post-quirúrgico	
Positivo	
Negativo	
Seguimiento ecográfico	
Ganglios	
Si	
No	
Tejido Residual	
Si	
No	
Tipo de tiroidectomía	
Total	
Hemitiroidectomía	
Tiroidectomía Realizada en nuestra institución	
Si	
No	
Clasificación de riesgo en pacientes con carcinoma papilar	
Bajo riesgo	
Riesgo Intermedio	
Riesgo Alto	
Estratificación de riesgo de carcinoma folicular	
Bajo riesgo	
Alto riesgo	
Dosis ablativa de yodo	
30	
30-100	
101-150	

150-200	
>200	

XII. Referencias.

1. Brito JP, Morris JC, VM Montori Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours *BMJ* 2013;347:f4706.
2. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer 2014.
3. J.A. Sipos, E.L. Mazzaferri, Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables *Clinical Oncology* 22 (2010) 395e404.
4. Luc G.T. Morris, Andrew G. Sikora, Tor D. Tosteson, and Louise Davies, The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care.
5. David F. Schneider FD, Mazeh H, Lubner SJ, Jaume JC, Chen H, 2014, *Abeloff's oncología clínica*, 5ª edición, cáncer en el sistema endocrino, 71, 1112-1142 Elsevier.
6. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* Feb 15 1993;118 (4); 282-9
7. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med.* Oct 1992;93(4):363-9.
8. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma p, Shrieve DC. Overall and cause.specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck.* May 2011;33(5):645-9.
9. Chen H, Udelsman R. Papillary thyroid carcinoma: justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* Oct 1998;7(4):645-63
10. Mazzaferri EL, An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *May 1999;9(5):421-7*
11. Familiar , Moraga I. Risk Factor of persistent disease at 5 years from diagnosis in differentiated thyroid cancer: study of 53 patients *Endocrinol Nutr* 2009;56(7):361-8
12. Donally S. A restrospective cohort study of patients diagnosed of thyroid cancer in the southwest Madrid area. Predictive factors in differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Nutr* 2013;60(2):60-68
13. Reverter J. Comparative Study of historical series of differentiated thyroid carcinoma in two tertiary hospitals in Spain versus north American series. *Endocrinol Nutr* 2010;57(8):364-9